

РМЖ. Мать и дитя

Russian journal of **Woman and Child Health**

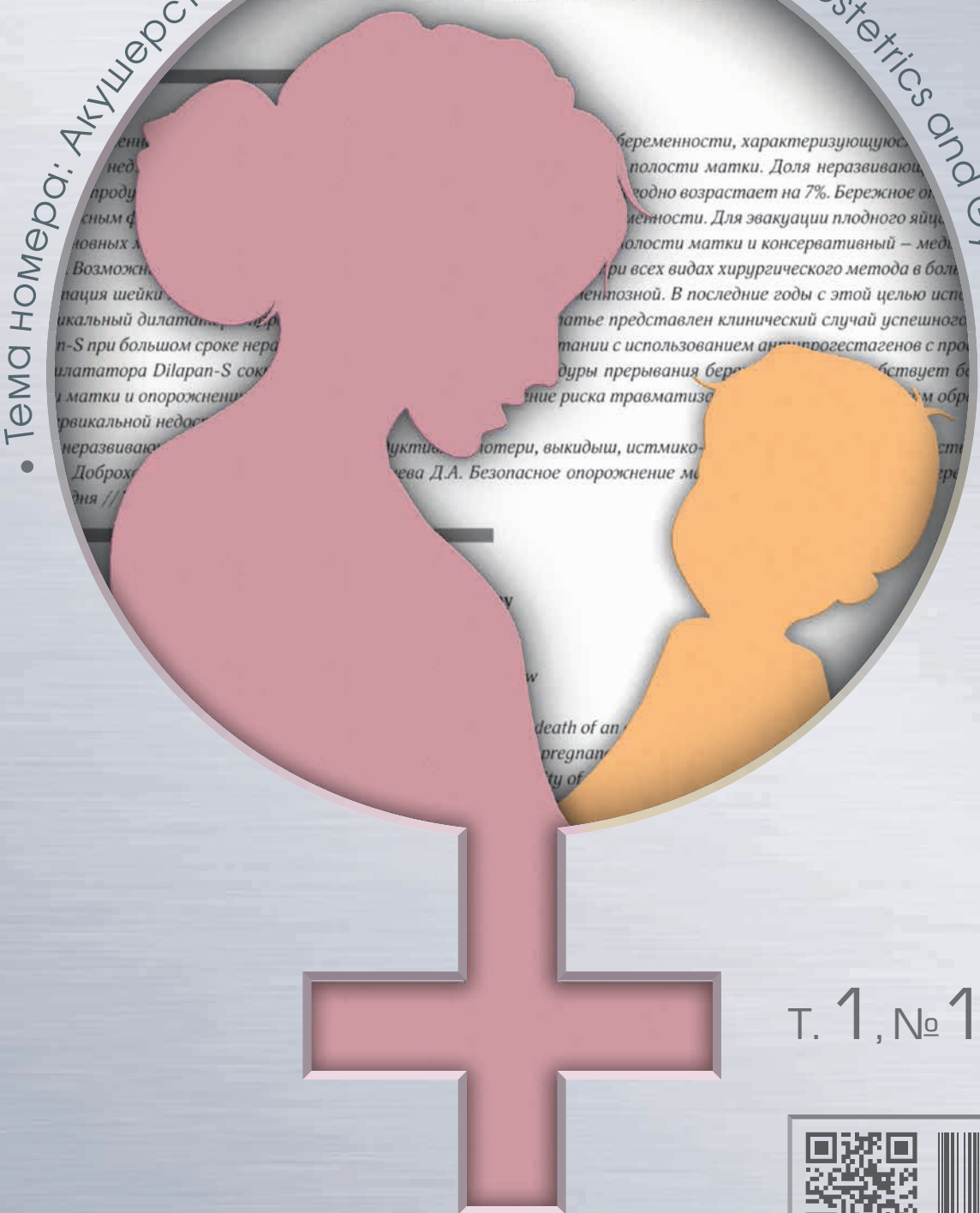
• Тема номера: Акушерство и гинекология • Main topic: Obstetrics and Gynecology •

...ова, профессор И.Ю. ...
...им. НИ. Пирогова» Минздрава России, Москва

...беременности, характеризующую...
...полости матки. Доля неразвиваю...
...одно возрастает на 7%. Бережное о...
...ленности. Для эвакуации плодного яйц...
...полости матки и консервативный – мед...
...ри всех видах хирургического метода в боль...
...ментозной. В последние годы с этой целью испе...
...атье представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антипрогестагенов с про...
...туры прерывания бере... б...ствует б...
...ние риска травматиза... м обр...

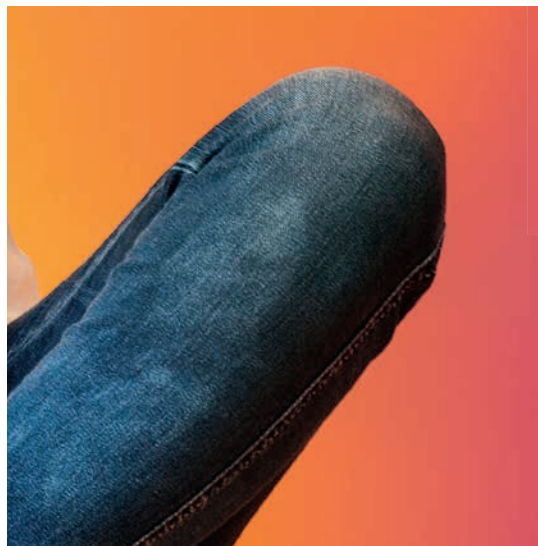
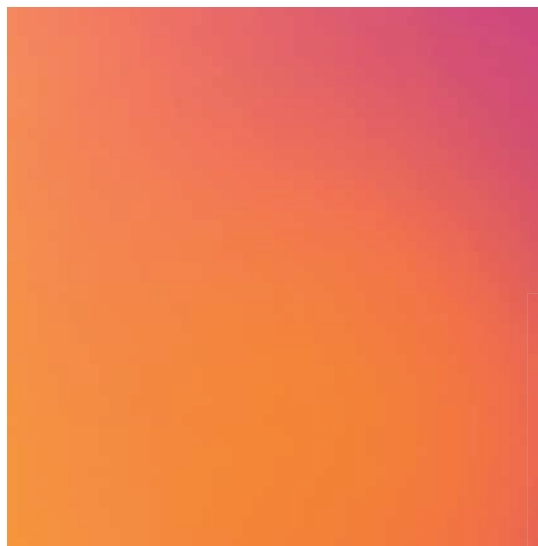
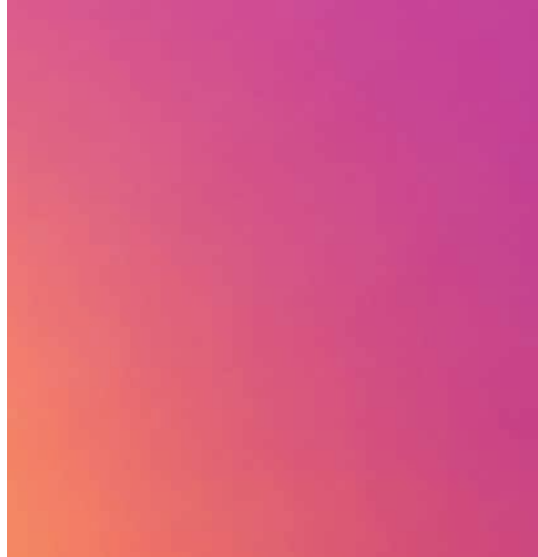
...уक्ति...отери, выкидыш, истмико... ст...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение м... ер...

...death of an...
...pregnan...
...ty of...



Т. 1, № 1, 2018





*По данным Национальных рекомендаций.
ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015.
КЛОТРИМАЗОЛ 2% Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017.
Реклама.



Инновации
для качества жизни



ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

ПЕРВЫЙ ВЫБОР при остром
неосложненном ЦИСТИТЕ*

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Доступный по цене
- Высокий комплаенс



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Выпускается с удобным аппликатором



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:
тел.: +7 (499) 579-33-70

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Editor-in-Chief: Yulia E. Dobrokhotova,

professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

Вальский Дан, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

Виссер Джерард Х.А., профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

Геддес Донна, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Казначеева Лариса Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

Паяниди Юлия Геннадьевна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Унанын Ара Леонидович, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Урманчеева Адилия Феттеховна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шабалов Николай Павлович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Школьникова Мария Александровна, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтшера ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Эберт Андреас, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD

Sergey V. Belmer, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Igor V. Berlev, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Oleg B. Blyuss, statistician, Queen Mary University of London, UK

Dan V. Valsky, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Gerard H.A. Visser, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

Donna M. Geddes, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia

Natal'ya A. Geppe, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Larisa F. Kaznacheeva, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Anna I. Malyshkina, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

Daniel B. Munblit, honorary lecturer, Imperial College London, UK

Natalia G. Pavlova, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Julia G. Pajanidi, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

Gian Carlo Di Renzo, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy

Svetlana I. Rogovskaya, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

Natalia I. Tapil'skaya, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Ara L. Unanyan, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Adilia F. Uрманчеева, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Nikolay P. Shabalov, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Maria A. Shkolnikova, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Andreas D. Ebert, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

PMЖ. Мать и дитя

Т. 1, №1, 2018
ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 245320

Распространяется по подписке (индекс 57974)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС 77–72777

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

26.09.2018



Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Преконцепционная подготовка больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием иммуномодулирующей терапии
И.О. Боровиков, А.С. Аветисян 4

Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники
А.Ю. Полузкова, Е.Ю. Мартынова, И.Р. Фатхутдинов, Т.Ю. Демидова, Ю.Е. Потешкин 11

Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз
В.Ф. Беженарь, И.А. Добровольская, Т.А. Левина 18

Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин
И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубина 26

Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде
Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова 33

Особенности перименопаузального периода у женщин в зависимости от массы тела при рождении
А.Б. Хурасева 40

Современная хирургическая тактика лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи
Б.Б. Курбанов 44

ОБЗОРЫ

Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности
Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке 49

ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии
Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Сапрыкина, О.А. Сапрыкина 57

Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки?
Ю.Э. Доброхотова 62

Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия
Т.В. Овсянникова 67

Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии
Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, А.И. Гришин, В.И. Комагоров 71

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита
Ю.Э. Доброхотова, И.И. Иванова 76

Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища
Ю.Э. Доброхотова, И.И. Иванова 82

Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Калачёва, Н.К. Тетраушвили 88

СОБЫТИЯ

Гормональная контрацепция и здоровье женщин: взгляд российских экспертов (пострелиз) 96

Железодефицитная анемия у беременных женщин: стратегия и тактика (пострелиз) 101

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 1, N1, 2018

LLC «Prime Media»

23-41, Bakuninskaya str.,
Moscow, 105082, Russian Federation
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru
WWW address: <http://www.rmj.ru>

For correspondence:
PO 105064, PO Box 399

Director

Alexandra M. Shutaya

Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editor

Yulia E. Efremova

Proofreader

Tatyana V. Deka

Sales Department

Olga V. Filatova
Elena L. Sosnina
Svetlana A. Bortkevicha

Design

Dmitry B. Baranov
Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov
Elena A. Shintyapina
Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**
Konstantin V. Bogomazov

Editorial address:
16-1, Spartakovskaya str., Moscow,
105066, Russian Federation

Printed: LLC «Viva-Star»
Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023,
Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 245320

Distributed by subscription (index 57972).

Certificate of Media Registration
PI № FS 77-41718

issued by the Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom, Information Technologies
and Mass Communications

*The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.*

*Published articles are not returned
and are the property of the editorial office.*

*The opinion of the editorial office does not always
coincide with the views of the authors.*

*Full or partial reprinting of materials without the written
permission of the editorial office is not allowed.*

Free for medical institutions

*with the condition of mandatory acquaintance
with posted advertisements.*

Open price

▲ – promoted content.

Date of issue:

26.09.2018

Contents

ORIGINAL ARTICLES

- Preconception preparation of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis with the use of immunomodulation therapy**
I.O. Borovikov, A.S. Avetisyan 4
- Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients**
A.Yu. Poluektova, E.Yu. Martynova, I.R. Fatkhutdinov, T.Yu. Demidova, Yu.E. Poteshkin 11
- Investigation of severe maternal outcomes based on forensic medical examination**
V.F. Bezhenar, I.A. Dobrovolskaya, T.A. Levina 18
- Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women**
I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, E.R. Rubina 26
- Metabolic syndrome in postmenopausal women**
Yu.E. Dobrokhotova, I.Yu. Il'ina, M.R. Narimanova, J.M. Ibragimova 33
- Features of the perimenopausal period in women, depending on the body weight at birth**
A.B. Khuraseva 40
- Current surgical tactics in the treatment of genital prolapse and urinary incontinence**
B.B. Kurbanov 44

REVIEWS

- Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women**
T.N. Bebneva, G.B. Dikke 49
- Lesions of skin and mucous membranes of female genital organs associated with human papillomavirus. Local treatment options**
Yu.E. Dobrokhotova, L.V. Saprykina, O.A. Saprykina 57
- Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix?**
Yu.E. Dobrokhotova 62
- Benign breast disease — antiproliferative therapy**
T.V. Ovsyannikova 67
- Use of anti-adhesion gels for intrauterine surgery**
Ju.E. Dobrokhotova, I.I. Grishin, A.I. Grishin, V.I. Komagorov 71

CLINICAL PRACTICE

- Possibilities of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis**
Yu.E. Dobrokhotova, I.I. Ivanova 76
- Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis**
Yu.E. Dobrokhotova, I.I. Ivanova 82
- Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques**
O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.G. Kalacheva, N.K. Tetrushvili 88

EVENTS

- Hormonal contraception and women's health: a view of Russian experts (postrelease)** 96
- Iron deficiency anemia in pregnant women: strategy and tactics (postrelease)** 101





Уважаемые коллеги!

Мы готовимся к вступлению в международную базу данных Scopus, поэтому журнал приобрел несколько непривычный вид. Требования к направляемым для публикации статьям еще больше возрастут, изменится и стиль оформления. Мы должны двигаться вперед и совершенствоваться!

В данном номере опубликована большая дискуссионная статья, посвященная возможной роли инфекций, передаваемых половым путем, в персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) и генезе онкопроцесса шейки матки. Это позволит нам по-иному взглянуть на канцерогенез и определить возможности более ранней диагностики патологического процесса и профилактики заболеваний шейки матки. Также в номере рассматриваются особенности назначения антибактериальных препаратов при инфекциях урогенитального тракта. Интересным является и обсуждение современных методов лечения кандидозного вульвовагинита, особенно во время беременности. В журнале описаны современные возможности лечения ВПЧ-ассоциированных поражений кожи промежности и эпителиальных оболочек нижнего полового тракта женщин.

Освещена актуальная проблема своевременной диагностики доброкачественных заболеваний молочной железы, а также возможности их лечения, направленного на предотвращение перехода процесса в злокачественный. Возрос интерес к витамину D, его уникальным свойствам, воздействию на организм человека, в номере напечатана статья, где обсуждается этот вопрос. Крайне актуальной остается проблема невынашивания беременности, особенно связанного с истмико-цервикальной недостаточностью, что освещено в одной из статей этого номера. В настоящем выпуске также рассматриваются проблемы менопаузального периода, менопаузального метаболического синдрома, актуальные возможности его коррекции, безопасности терапии.

Полезным для практического врача является анализ летальных материнских исходов по данным судебно-медицинских экспертиз, представленный на страницах журнала.

Блок статей, посвященных хирургическому лечению гинекологических заболеваний, включая пролапс гениталий, эндометриоз и бесплодие, также опубликован в этом номере. Обсуждаются вопросы профилактики спаечного процесса в малом тазу после хирургических вмешательств.

Данный номер журнала, по нашему мнению, содержит разнообразную актуальную информацию, которая будет полезна акушерам и гинекологам в их практической работе.

Приглашаем всех на конференцию РОАГ в Ялту 3 октября 2018 г.

Подробная информация — на сайте www.medwebexpo.ru.

Главный редактор «РМЖ. Мать и дитя»,
доктор медицинских наук, профессор
Юлия Эдуардовна Доброхотова

Прекоцепционная подготовка больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием иммуномодулирующей терапии

Д.м.н. И.О. Боровиков, А.С. Аветисян

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен опыт прекоцепционной подготовки пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВБК). Представлены клинические особенности рецидивирующих форм кандидоза у женщин, и предложен вариант лечения данной патологии у женщин, планирующих беременность, включающего системную антимикотическую и иммуномодулирующую терапию, а также оценена клиническая и микробиологическая эффективность данной терапии.

Цель исследования: установить уровень эффективности комплексной терапии при подготовке к беременности женщин, больных РВБК, которая включает системный антимикотический препарат в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Галавит®.

Материал и методы: проведено сравнительное исследование результатов лечения 113 женщин, больных РВБК, у которых после окончания курса предложенной терапии в течение 6 мес. произошло оплодотворение с рождением ребенка: в I группе (n=56) был назначен итраконазол; во II группе (n=57) — итраконазол + иммуномодулирующая терапия препаратом аминокислоты галактина натрия (Галавит®). Диагностика инфицированности различными видами *Candida* spp. проводилась путем прямой микроскопии, посева с выделением чистой культуры и окончательной идентификации возбудителя.

Результаты исследования: установлено, что комплексная терапия РВБК с применением одновременно системного антимикотика (итраконазол) и иммуномодулятора (Галавит®) (II группа) выше на $21,8 \pm 4,1\%$ по клинической и на $12,6 \pm 3,5\%$ по микробиологической эффективности по сравнению с применением только антимикотика (I группа). Во время беременности в I группе обострения РВБК наблюдались у 81,7% женщин, а во II группе — только у 28,3%. Наличие ультразвуковых маркеров внутриутробной инфекции выявлено у 56,7% беременных I группы и у 18,3% — II группы. Осложненные роды с преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в I группе зарегистрированы в 43,3% случаев, во II группе — в 28,3%. Наличие признаков реализации внутриутробной инфекции отмечено у 31,7% новорожденных в I группе и у 13,3% — во II группе.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, антимикотики, иммуностропная терапия, прекоцепционная подготовка, Галавит®.

Для цитирования: Боровиков И.О., Аветисян А.С. Прекоцепционная подготовка больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием иммуномодулирующей терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):4–10.

Preconception preparation of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis with the use of immunomodulation therapy

I.O. Borovikov, A.S. Avetisian

Kuban state medical university, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

The article considers the experience of preconception preparation of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). The paper describes clinical features of recurrent forms of candidiasis in women and the variant of treatment of this pathology in women planning pregnancy with a combination of systemic antimicrobial and immunomodulating therapy with the assessment of the clinical and microbiological efficacy.

Aim: assessment of the efficacy of complex therapy with the use of a combination of systemic antimicrobials and immunotropic medication Galavit® in preparation for pregnancy of women affected by recurrent vulvovaginal candidiasis.

Patients and Methods: a comparative study was conducted including the results of treatment of 113 women affected by RVVC with pregnancy started within 6 months after the therapy and ended with the birth of a child: Group I (n=56) — Itraconazole; Group II (n=57) — Itraconazole + immunomodulation therapy with aminodihydrophthalasindione sodium (Galavit®). Diagnosis of infecting with *Candida* spp. was carried out by direct microscopy, seeding with the isolation of pure culture and the final identification of the pathogen.

Results: it is established, that complex use of systemic antimicrobial (itraconazole) and immunomodulator (Galavit) in the therapy of RVVC has $21,8 \pm 4,1\%$ higher clinical and $12,6 \pm 3,5\%$ higher microbiological efficacy. In 81.7% of women in Group I vulvovaginal candidiasis worsened during pregnancy, while in Group II, where a combination of Galavit® and antimycotic was used for pregravid preparation, only 28.3% of pregnant women had an exacerbation of VVC. The presence of ultrasound markers of intrauterine infection was detected in 56.7% of the pregnant women in Group I and in 18.3% in the Group II. Complicated births with premature discharge of amniotic fluid, abnormalities of labor in Group I were registered in 43.3% of cases, in group II — in 28.3%. The presence of signs of intrauterine infection was observed in 31.7% of the newborns in Group I and in 13.3% of newborns in Group II.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, antimetabolic, immunotrops therapy, preconception preparation, Galavit®.

For citation: Borovikov I.O., Avetisian A.S. Preconception preparation of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis with the use of immunomodulation therapy. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):4–10.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время имеется тенденция к смене структуры заболеваний урогенитальной зоны: начинают превалировать заболевания, вызванные микроорганизмами, патогенные потенции которых ранее мало учитывались [1–3]. В первую очередь это касается бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК), удельный вес которых среди всех инфекций урогенитального тракта у женщин составляет 20–70% [2, 4, 5] и продолжает расти [3, 6–8]. Особую опасность представляет инфекция, вызываемая грибами рода *Candida* во время гестации [9, 10]. В результате инфицирования женщин, готовящихся к беременности и рождению ребенка, отмечаются невынашивание, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробное инфицирование плода [9–12]. Механизмы иммунологической защиты при ВВК, несмотря на большое количество исследований, изучены не в полной мере [13–15]. Считается, что рецидивирование ВВК связано с вторичным иммунодефицитом, сопровождающимся изменением гуморального и клеточного иммунитета [14, 16]. Несмотря на широкий спектр антимикотиков, в настоящее время эффективное лечение кандидозов остается сложным вопросом (из-за быстрого развития резистентности). Добавление в комплекс терапии при рецидивирующем ВВК (РВВК) иммуномодуляторов повышает ее эффективность, но не решает проблемы радикально, что в первую очередь объясняется отсутствием знаний о механизмах направленного воздействия иммунопрепаратов, с их зачастую чисто эмпирическим подбором [14–16].

При немалом разнообразии препаратов с иммуномодулирующим эффектом пристального внимания заслуживает российский препарат Галавит® (ООО «Сэлвим»), действующий направленно на клеточные и опосредованно на гуморальные звенья иммунитета, а также обладающий противовоспалительным, антиоксидантным и регенераторным действием [17–19]. Основным его действующим компонентом является аминодигидрофталазиндион натрия (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль), изменяющий функциональную активность макрофагов [17]. Особое значение данный препарат имеет при хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся вторичной иммунодефицитной недостаточностью [17–19]. Особенностью Галавита является его избирательное воздействие на фагоцитарные клетки с модуляцией их функционально-метаболической активности [17]. Галавит®, корректируя иммунную защиту, способствует более эффективной элиминации возбудителя, снижению тяжести и длительности заболевания, а также частоты рецидивирования.

Цель исследования: оценка клинико-микробиологической эффективности комплексной терапии при подготовке к беременности женщин, больных РВВК, системным антимикотическим средством в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Галавит®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Мин-

здрава России, в женских консультациях г. Краснодара (с сентября 2015 г. по сентябрь 2017 г.). Обследование женщин проводилось согласно приказу Минздрава России № 572н от 12.11.2012. Наблюдались и были обследованы 120 женщин в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст 27,1±4,2 года) с РВВК, у которых после окончания курса терапии в течение 6 мес. произошло оплодотворение с последующим успешным вынашиванием плода и рождением ребенка (сравнительное открытое рандомизированное исследование). Диагноз РВВК устанавливался на основании анамнестического и клинико-микробиологического обследования. Диагностика инфицированности *Candida spp.* проводилась методами прямой микроскопии, культуральным методом с идентификацией возбудителя (на автоматизированной системе «API20CAux», Франция) и определением чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам (стрип-тест Etest, Франция; согласно критериям NCCLS). Для оценки эффективности терапии все больные РВВК (n=120) методом случайной выборки были разделены на 2 репрезентативные группы: в I группе (60 больных) была назначена традиционная антимикотическая терапия итраконазолом (200 мг 1 р./сут в течение 3-х дней); во II группе (60 больных) — комплексная терапия итраконазолом в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Галавит® (ректальные суппозитории, содержащие 100 мг аминодигидрофталазиндиона натрия) по 1 свече 1 р./сут в течение 10 дней (курсовая доза — 1000 мг). Антимикотическую терапию начинали через 48 ч после первого введения Галавита.

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике симптомов заболевания, количеству рецидивов ВВК при годичном мониторинге (произошло значительное уменьшение (на ≥50%) тяжести исходных симптомов). Оценка клинических проявлений проводилась до начала терапии, через 14, 30 и 90 дней после ее окончания. С учетом однородности исследуемых групп была использована интегральная субъективно-объективная балльная оценка клинических признаков (без определения достоверной доли каждого признака): 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — средняя степень выраженности симптома, 2 балла — выраженная симптоматика. Это дало возможность динамически оценить интенсивность каждого признака и общей клинической картины. Регистрация индивидуальной интегральной субъективно-объективной балльной оценки проводилась согласно методам вариационной статистики по формуле:

$$БИ = (B_1 + B_2 + \dots + B_n) / n,$$

где БИ — интегральная балльная оценка отдельного пациента,

B₁, B₂, B_n — балльная оценка каждого признака.

Фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови определяли по модифицированному методу И.В. Нестеровой (1992). Концентрацию цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона-γ, ИЛ-4 и ИЛ-10) в сыворотке крови и в слизи определяли твердофазным иммуноферментным методом (Caltag Laboratories, США).

Во время беременности оценивались симптомы ВВК, признаки внутриутробной инфекции (ультразвуковые маркеры, послеродовая инфекция у новорожденного), течение родов (аномалии родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек, наличие гипоксии плода, исход родов).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0 for Windows с определением непараметрических критериев χ^2 и Фишера с поправкой Йетса для качественных признаков, критерия Манна — Уитни и критерия Стьюдента для количественных признаков. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных не выявил прямой зависимости заболеваемости РВВК от социальных причин. Средний возраст менархе составил $12,9 \pm 0,6$ года. Средний возраст полового дебюта — $18,2 \pm 1,2$ года. Беременности в анамнезе имели 37,2% пациенток (из них рожавших — 29,8%), искусственные аборты — 21,3% (рис. 1).

В клинике РВВК наиболее характерными жалобами были патологические выделения из половых путей, зуд, жжение, диспареуния. Объективно были выявлены характерные патологические изменения слизистой вульвовагинальной зоны: отечность, инфильтрация тканей, рыхлый белый налет, выделения творожистого или молочного характера и др. (рис. 2).

В вагинальных мазках обнаруживался мицелий или собственно клетки дрожжевых грибов. У большинства пациенток наблюдались определенные психосоматические расстройства, повлекшие за собой ухудшение качества жизни.

Микробиологическое исследование показало значительное преобладание грибов вида *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях — 89,8%), на втором месте — *Candida glabrata* (8,8%), в меньшем количестве — *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis* (самостоятельно и в ассоциациях — 2,1% и 3,6% соответственно) (табл. 1).

При определении *in vitro* чувствительности 107 изолятов дрожжей к 6 азолам (значения МПК90) чувствительность для *C. albicans* составила 0,25–4,0, а для *non-albicans* — 0,13–4,0 мкг/мл, количество резистентных штаммов — соответственно 0–6,5 и 0–46,2%. Выделенные штаммы *C. albicans* оказались наиболее чувствительными к буконазолу и итраконазолу (согласно критериям NCCLS). Чувствительность *C. albicans* к клотримазолу составила: 93,4% для *C. albicans* и в среднем 80,4% для *non-albicans*. Наименьшая чувствительность дрожжей рода *Candida* была зарегистрирована к флуконазолу — 85,5% у *C. albicans* и 59,2% для *non-albicans* (табл. 2). Такой состав выделенных штаммов определил выбор итраконазола в качестве антимикотика.

В ходе исследования 3 пациентки (2 во II группе и 1 в I группе) досрочно завершили исследование, не желая продолжать лечение. Одна женщина из I группы прекратила терапию вследствие побочных эффектов. Две пациентки (по одной из обеих групп) не явились на контрольное обследование. Таким образом, в итоге в исследовании в I группе осталось 56 женщин, во II группе — 57.

Микробиологическая эффективность на 14-й день наблюдения во II группе составила 92,9% против 80,3%

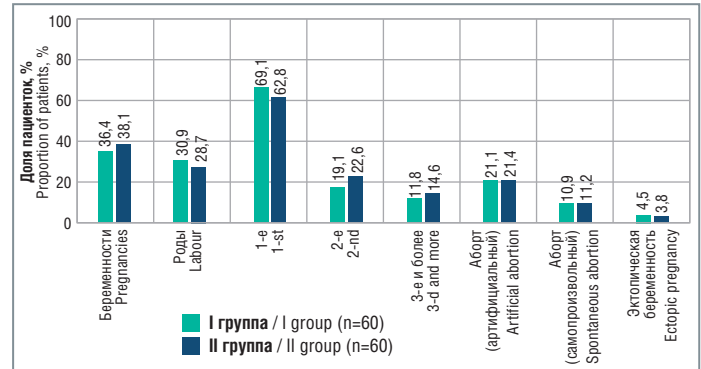


Рис. 1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациенток

Fig. 1. Comparative analysis of clinical and anamnestic data of patients

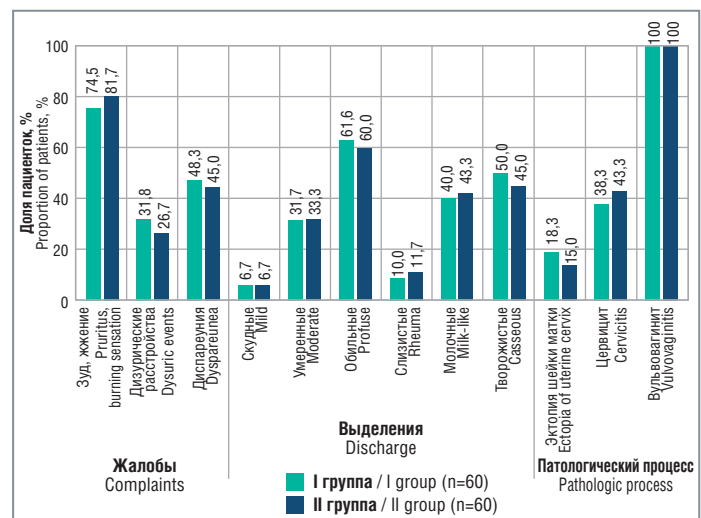


Рис. 2. Клиника РВВК в группах

Fig. 2. RVVC clinic in groups

Таблица 1. Клинико-микробиологическая характеристика пациенток с РВВК

Table 1. Clinical and microbiological characteristics of patients with RVVC

Параметр / Parameter	I группа (n=60) / Group I (n=60)	II группа (n=60) / Group II (n=60)	P
Возраст, лет / Age (years)	26,5±3,7	28,1±3,9	0,492
Оценка клиники до лечения, баллов / Clinical assessment before treatment (scores)	5,4±0,3	5,2±0,2	0,886
Штаммы Candida (n) / Candida spp. (n)			
<i>C. albicans</i>	34	27	
<i>C. glabrata</i>	5	3	
<i>C. tropicalis</i>	2	1	
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	
<i>C. krusei</i>	1	—	
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	3	4	
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	2	1	
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	3	2	

Таблица 2. Чувствительность изолятов дрожжей к антимикотикам у пациенток с РВБК
Table 2. Sensitivity of yeast isolates to antimycotics of patients with RVVC

Антимикотик Antimycotic	Диапазон, мкг/мл Range, mcg/ml	Средний показатель, мкг/мл Mean value, mcg/ml	Количество резистентных штаммов, n (%) Number of resistant strains, n (%)
<i>C. albicans</i> (n=76)			
Буконазол Bucanazole	0,03–16	0,6278	—
Флуконазол Fluconazole	0,13–64	1,4816	11 (14,5%)
Клотримазол Clotrimazole	0,03–16	0,8594	5 (6,6%)
Итраконазол Intraconazole	0,03–4	0,0562	—
Миконазол Miconazole	0,03–16	0,6892	3 (3,9%)
Натамицин Natamycin	0,03–16	0,1646	8 (10,5%)
<i>C. glabrata</i> (n=15)			
Буконазол Bucanazole	0,03–16	0,8143	1 (6,7%)
Флуконазол Fluconazole	0,13–8	3,6412	9 (60,0%)
Клотримазол Clotrimazole	0,03–2	0,5236	4 (26,7%)
Итраконазол Intraconazole	0,03–2	0,3692	—
Миконазол Miconazole	0,03–1	0,1913	2 (13,3%)
Натамицин Natamycin	0,03–16	0,7318	6 (40,0%)
<i>C. tropicalis</i> (n=8)			
Буконазол Bucanazole	0,03–16	1,7215	—
Флуконазол Fluconazole	0,13–64	2,6191	3 (37,5%)
Клотримазол Clotrimazole	0,06–16	1,3948	1 (12,5%)
Итраконазол Intraconazole	0,03–2	0,1636	—
Миконазол Miconazole	0,03–4	0,0964	—
Натамицин Natamycin	0,13–8	0,2816	1 (12,5%)
<i>C. parapsilosis</i> (n=7), <i>C. krusei</i> (n=1)			
Буконазол Bucanazole	0,03–4	0,0869	—
Флуконазол Fluconazole	0,13–8	3,9624	2 (25,0%)
Клотримазол Clotrimazole	0,03–2	0,1811	—
Итраконазол Intraconazole	0,03–1	0,2146	—
Миконазол Miconazole	0,03–2	0,4192	—
Натамицин Natamycin	0,03–4	0,0861	2 (25,0%)

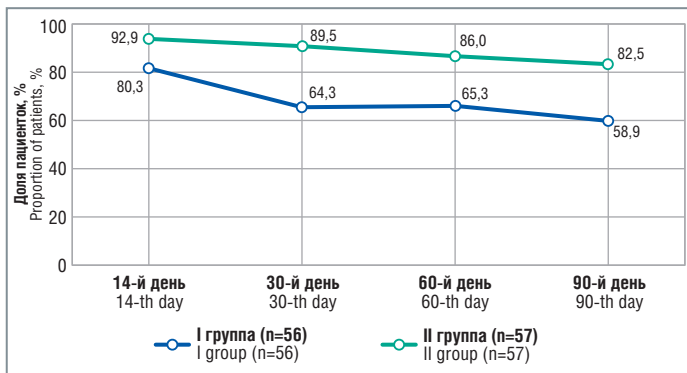


Рис. 3. Динамика микробиологической санации
Fig. 3. Dynamics of microbiological sanitation

в I группе. Через 30 дней различия между группами достигли 25,2% и в течение последующих 3-х мес. мониторинга оставались на этом уровне (рис. 3).

Отмечается с большой долей вероятности, что наблюдаемые рецидивы ВВК были истинными, т. к. при микробиологическом исследовании выявлялись аналогичные исходному состоянию штаммы грибов рода *Candida*. Но достоверные выводы по этому вопросу сделать не представляется возможным как из-за немногочисленности выборки (113 больных), так и из-за абсолютного доминирования в регионе грибов вида *Candida albicans*.

Таким образом, отмечается достаточно высокая микробиологическая эффективность лечения с системным применением итраконазола (I группа), но при использовании предлагаемого метода с включением иммуномодулирующего препарата, содержащего аминоксидрофталазиндион натрия (Галавит®) (II группа), она достигла практически максимально возможных результатов.

Клиническая эффективность. Частота клинического излечения на двухнедельном сроке мониторинга в I группе составила 64,2%, во II группе — 86,0%, улучшение зафиксировали 19,6% пациенток I группы и 8,8% — II группы (табл. 3). То есть неэффективность лечения составила 16,2–5,2%.

Через 30 дней полное устранение симптоматики ВВК (излечение) зафиксировали 62,5% женщин I группы и 86,0% — II группы. При этом частота рецидивов ВВК (неэффективность терапии) составила в I группе 21,3%, во II группе — 7,0%. Через 60 и 90 дней тенденция не изменилась: в I группе рецидивы ВВК составили 28,6% и 33,9% соответственно, во II группе — 12,3% и 15,8%.

Интегральная суммарная балльная оценка клинической картины показала, что на сроке наблюдения в двух группах достоверно ($P < 0,001$) снизилась сумма баллов (адекватный выбор антимикотика). Но если в I группе сумма баллов снизилась в 3,4 раза, то во II группе — в 6,5 раза (рис. 4).

Таким образом, даже при отсутствии данных по микробиологической эффективности терапии можно дать достоверно более высокую оценку эффективности предлагаемого метода лечения (II группа). В последующие 2 мес. наблюдения отмечено существенное возрастание (до $2,17 \pm 0,22$ балла, т. е. в 1,5 раза) клинических признаков ВВК у больных I группы (в основном за счет жалоб на зуд и жжение в области половых органов — в 1,8 раза; $p < 0,05$) и количества патологических выделений (в 1,5 раза; $p < 0,05$). Объективная симптоматика ВВК возросла в этой группе за период наблюдения в 1,6 раза ($p < 0,05$). В это же время во II группе количественная оценка симптоматики ВВК

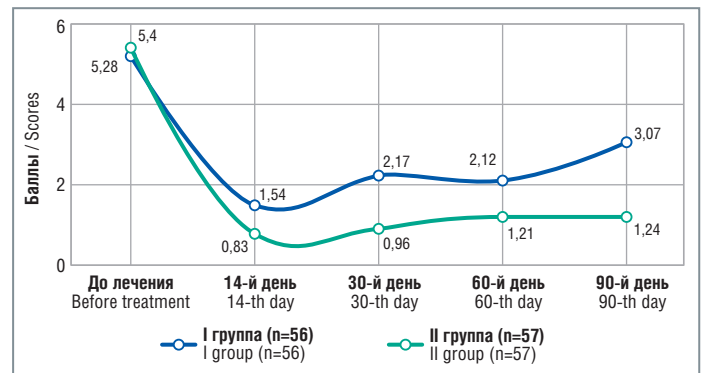


Рис. 4. Динамика клинической эффективности
Fig. 4. Clinical Performance Dynamics

хотя и возросла, но незначительно (до $0,96 \pm 0,07$ балла, $p > 0,05$). Такое соотношение клинических признаков сохранялось в течение всего времени наблюдения.

Иммунологическая эффективность. Применение Галавита вызвало временное повышение концентрации лимфоцитов и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов с повышением процента формазанпозитивных клеток в стимулированном NBT-тесте. То есть изменение бактерицидной активности микрофагов, с одной стороны, связано с динамикой стимулированного NBT-теста, а с другой — интенсивность спонтанного NBT-теста положительно коррелирует с концентрацией ИЛ-1 β периферической крови. Применение препарата, содержащего аминоксидрофталазиндион натрия, у пациенток II группы вызывает активацию лимфоидных клеток с достоверным ($p < 0,01$) увеличением концентрации CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+ с увеличением CD4+ ($p < 0,05$), соотношения CD4+/CD8+, что следует расценивать как временную смену Th2 направленности иммунных реакций, выявленную у больных ПБВК, на Th1. Также на фоне применения Галавита отмечено повышение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-8, интерферона- γ и ИЛ-10 (для ФНО- α и ИЛ-4 динамика увеличения была недостоверна). У больных I группы не зарегистрировано изменений лимфоидных клеток и концентраций цитокинов в процессе терапии. Таким образом, показано, что при применении Галавита наблюдается временная активация как антиген-специфических, так и антиген-неспецифических эффекторных структур периферической крови с преимущественной временной Th1-девиацией.

Основными клетками, способными к фагоцитозу и элиминации грибов рода *Candida*, являются клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы. Включение в терапию ПБВК Галавита обеспечивает активацию макрофагальной ферментной системы с повышением активности миелопероксидазы и снижением активности кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы. Кроме того, концентрация ИЛ-1 β в цервиковагинальной слизи женщин во II группе в ходе лечения увеличилась в 24 раза, интерферона- γ — более чем в 37 раз по сравнению с исходной, концентрация ИЛ-4 снизилась в 14 раз.

Таким образом, выявлена достоверно более высокая клинико-микробиологическая и иммунологическая эффективность предлагаемого метода лечения с местным применением иммуномодулятора, содержащего аминоксидрофталазиндион натрия (Галавит®).

Беременность и роды. Как было отмечено выше, в данное исследование были включены только те больные ПБВК, у которых в течение 6 мес. после лечения наступила бере-

Таблица 3. Клинико-микробиологическая эффективность лечения

Table 3. Clinical-microbiological efficiency of treatment

Параметр Parameter	I группа (n=56), % Group I (n=56), %	II группа (n=57), % Group II (n=57), %	χ^2 p*
14-й день / 14-th day			
Клиническая эффективность / Clinical efficacy			
Излечение Recovery	64,2	86,0	χ^2 13,16 p=0,002*
Улучшение Improvement	19,6	8,8	
Неэффективность Ineffectiveness	16,2	5,2	
Микробиологическая эффективность / Microbiological efficacy			
Санация Sanitation	80,3	92,9	
30-й день / 30-th day			
Клиническая эффективность / Clinical efficacy			
Излечение Recovery	62,5	86,0	χ^2 9,21 p<0,001*
Улучшение Improvement	16,2	7,0	
Неэффективность Ineffectiveness	21,3	7,0	
Микробиологическая эффективность / Microbiological efficacy			
Санация Sanitation	64,3	89,5	
60-й день / 60-th day			
Клиническая эффективность / Clinical efficacy			
Излечение Recovery	51,8	75,4	χ^2 13,19 p=0,002*
Улучшение Improvement	19,6	12,3	
Рецидив Relapse	28,6	12,3	
Микробиологическая эффективность / Microbiological efficacy			
Санация Sanitation	65,3	86,0	
90-й день / 90-th day			
Клиническая эффективность / Clinical efficacy			
Излечение Recovery	50,0	71,9	χ^2 11,02 p=0,005*
Улучшение Improvement	16,1	12,3	
Рецидив Relapse	33,9	15,8	
Микробиологическая эффективность / Microbiological efficacy			
Санация Sanitation	58,9	82,5	

*Связь между результативным признаками статистически значима.

менность. Проведен динамический мониторинг всех пациенток, прошедших предложенную прекоцепционную подготовку. Удалось выяснить, что в I группе во время беременности обострения ВВК наблюдались у 81,7% беременных, а во II группе, в которой применялся Галавит®, — только у 28,3% женщин. Ультразвуковые маркеры внутриутробного инфицирования отмечены у 56,7% беременных I группы и у 18,3% — II группы. Осложненные роды с преждевременным разрывом плодных оболочек, аномалиями родовой деятельности в I группе были в 43,3% случаев, во II группе — в 28,3%. Признаки послеродовой реализации внутриутробной инфекции выявлены у 31,7% новорожденных I группы и у 13,3% — II группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение этиологически обоснованной системной антимикотической терапии на фоне патогенетически обоснованной иммуномодулирующей терапии Галавитом позволяет повысить клинко-микробиологическую эффективность лечения больных РВВК и провести более успешную прекоцепционную подготовку.

Литература/References

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;80 с. [Prilepskaja V.N., Bayramov G.R. Vulvovaginal candidiasis. Clinic, diagnostics, principles of therapy. M.: GEOTAR-Media. 2010;80 p. (in Russ.).]
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Вульвовагинальный кандидоз. Новые подходы к лечению. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;4(4):113–119. [Radzinsky V.E., Ordijanc I.M. Vulvovaginal candidiasis. New approaches to treatment. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2015;4(4):113–119 (in Russ.).]
3. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. Фарматека. 2015;15(110):38–43. [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Vulvovaginal candidiasis: peculiarities of the current and principles of treatment. Farmateka. 2015;(110):38–43 (in Russ.).]
4. Bodey G. Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. NY: Raven Press. 2013;164.
5. Антонов А.А., Бульвахтер А.А., Глазкова Л.К. Кандидоз кожи и слизистых оболочек. М.: Медицина, 2009. 231 с. [Antonev A.A., Bulvahter A.A., Glazkov L.K. Candidiasis skin and mucous membranes. M.: Medicine, 2009 (in Russ.).]
6. Nyirjesy P., Seeney S., Groby M. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. Am. J. Obstetr. Gynecol. 2015;173(3):820–823.
7. Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Рациональная фармакотерапия. Гинекология. 2016;3:7–10. [Bayramov G.R. Vulvovaginal candidiasis. Rational pharmacotherapy. Gynecology. 2016;3:7–10 (in Russ.).]
8. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Микробиологическая характеристика инфекции влагалища, вызванной грибами рода Candida. Заболевания, передаваемые половым путем. 2011;2:12–14. [Ankirskaia A.S., Muravyev V.V. Microbiological characteristics of vaginal infection caused by fungi Candida. Sexually transmitted diseases. 2011;2:12–14 (in Russ.).]
9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Профилактика послеродовых инфекций у беременных с кандидозным вагинитом. Гинекология. 2006;4:51–53. [Radzinsky V.E., Ordijanc I.M. Prevention of postpartum infections in pregnant women with candidiasis vaginitis. Gynecology. 2006;4:51–53 (in Russ.).]
10. Alters I., Arieli J. The incidence of Candida albicans in the last day of pregnancy and the first days of newborn. Mycopathologia. 2010;5:85–87.
11. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. РМЖ. Акушерство и гинекология. 2017;26:1965–1970. [Pestrikova T.U., Jurasova E.A., Kotelnikov A.V. Vulvovaginal candidiasis: A modern look at the problem. RMJ. Obstetrics and Gynecology. 2017;26:1965–1970 (in Russ.).]
12. Серов В.Н. Проблемы вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. РМЖ. 2014;6:418–422. [Serov V.N. Problems of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice. RMJ. 2014;6:418–422 (in Russ.).]
13. Kennedy M., Sobel J. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. Curr. Infect. Dis. Rep. 2013;12(6):465–470.
14. Ashman R., Papadimitriou J. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to Candida albicans infection. Microbiol Rev. 2015;59(4):646–672.
15. Сергеев А.Ю. Иммуниет при кандидозе. Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2009;1:91–99. [Sergeyev A.Y. Immunity in Candidiasis. Immunopathology, Allergy and Infectiology. 2009;1:91–99 (in Russ.).]
16. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы. Трудный пациент. 2016;9(4):33–37. [Prilepskaja V.N., Bayramov G.R. Vulvovaginal candidiasis — modern ways to solve the problem. A difficult patient. 2016;9(4):33–37 (in Russ.).]
17. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление. 2015;3:95–99. [Latysheva T.V., Setdikova N.H., Manko K.S. Secondary immunodeficiency. possibilities of using domestic immunomodulator Galavit. Cytokines and inflammation. 2015;3:95–99 (in Russ.).]
18. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. Новые лекарственные средства. 2013;3:23–27. [Shulzhenko A.E., Zujkova I.N. Galavit in the therapy of chronic recurrent herpesviral infection. New medicinal products. 2013;3:23–27 (in Russ.).]
19. Rauchfuss E. The immunomodulator Galavit — a new hope for cancer patients? Achievements in science and technology of research in the black sea region. 2011;11:46–48.

Сведения об авторах: Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. Аветисян Алина Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. Контактная информация: Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 20.08.2018.

About the authors: Borovikov Igor O. — MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. Avetisian Alina S. — clinical resident, Department of Obstetrics and Gynecology. Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia. 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. Contact information: Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. Конфликт интересов отсутствует. Received 20.08.2018.

Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники

А.Ю. Полуэктова¹, Е.Ю. Мартынова², И.Р. Фатхутдинов³, профессор Т.Ю. Демидова¹,
к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность дефицита витамина D среди пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, в том числе и у беременных, и зависимость его концентрации от полиморфизмов генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7.

Материал и методы: выполнялся ретроспективный анализ медицинской документации 565 пациентов, 449 из которых был сделан генетический тест на полиморфизм генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 и анализ трех однонуклеотидных полиморфизмов (rs2282679 для гена GC; rs7944926 для гена DHCR7 и rs10741657 для гена CYP2R1).

Результаты и обсуждение: у 62% пациентов выявлены недостаток и дефицит витамина D, у беременных пациенток (62,5%) — недостаточность и дефицит витамина D. Любая концентрация 25 (ОН)D ниже целевых уровней ассоциировалась с повышением уровня липопротеинов низкой плотности выше референсных значений. Концентрация витамина D имеет обратную зависимость от индекса массы тела, что связано с депонированием метаболита витамина D в подкожно-жировой клетчатке. Мутации в полиморфизмах генов, связанных с концентрацией 25 (ОН)D, не так часты (30 из 449 человек); даже если мутация присутствует, это не всегда влечет недостаток и дефицит витамина D. Концентрации сывороточного 25 (ОН)D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов, поэтому их следует рассматривать сообща. Лицам с генетическими факторами риска (предрасположенностью к значительному снижению концентрации 25 (ОН)D) необходим прием более высоких доз препаратов витамина D.

Заключение: роль витамина D в нашем организме чрезвычайно многообразна: участие в фосфорно-кальциевом обмене, профилактика сахарного диабета 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических и иммуноопосредованных заболеваний. Распространенность дефицита и недостатка витамина D у беременных соответствует распространенности в популяции, однако с учетом повышенного риска преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения, ассоциированных с нехваткой витамина D, это состояние во время беременности требует незамедлительной коррекции.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, генетический тест, полиморфизм генов, GC (DBP), CYP2R1, DHCR7, 25 (ОН)D, беременность, чувствительность к витамину D.

Для цитирования: Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р. и др. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):11–17.

Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients

A.Yu. Poluektova¹, E.Yu. Martynova², I.R. Fatkhutdinov³, T.Yu. Demidova³, Yu.E. Poteshkin^{1,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center "Atlas", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study prevalence of vitamin D deficiency among patients seeking outpatient care, including pregnant women, and dependence of its concentration on genes GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 polymorphisms.

Patients and Methods: a retrospective analysis of medical records of 565 patients was performed, 449 of which were made a genetic test for the genes GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 polymorphisms and analysis of three single nucleotide polymorphisms (rs2282679 for the GC gene; rs7944926 for the DHCR7 gene, and rs10741657 for the CYP2R1 gene).

Results and Discussion: 62% of the patients had moderate and severe vitamin D deficiency. In pregnant women, 62.5% had moderate and severe vitamin D deficiency. Any 25 (OH)D concentration below the target levels was associated with an increase in low-density lipoproteins above the reference values. The concentration of vitamin D has an inverse relationship to body mass index, which is associated with deposition of vitamin D metabolite in subcutaneous fat. Mutations in genes polymorphisms associated with 25 (OH)D concentration were not so frequent (30 of 449 people); even if the mutation is present, this does not always entail moderate and severe vitamin D deficiency. Serum 25 (OH)D concentrations depend both on gene polymorphisms and on external factors, so they should be considered together. Persons with genetic risk factors (a predisposition to a significant decrease in the concentration of 25 (OH)D) need to take higher doses of vitamin D medications.

Conclusion: *the role of vitamin D in our body is extremely diverse: participation in phosphorus-calcium metabolism, prevention of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular and neurodegenerative diseases, prevention of oncological and immuno-mediated diseases. The prevalence of moderate and severe vitamin D deficiency in pregnant women is consistent with the prevalence in population, but given the increased risk of preterm delivery, gestational diabetes, preeclampsia, and cesarean delivery, which are associated with vitamin D deficiency, this condition requires immediate correction during pregnancy.*

Key words: *vitamin D, vitamin D deficiency, genetic test, gene polymorphism, GC (DBP), CYP2R1, DHCR7, 25 (OH) D, pregnancy, vitamin D sensitivity.*

For citation: *Poluektova A.Yu., Martynova E.Yu., Fatkhutdinov I.R. et al. Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):11–17.*

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире среди людей всех возрастов [1]. В Российской Федерации распространенность дефицита витамина D среди населения составляет 43–63%, в Европе – 57–64%, в США – 36%.

Даже в регионах с высоким уровнем инсоляции — на Ближнем Востоке, в Южной Америке и Африке — отмечается высокий уровень дефицита витамина D. Как ни странно, в странах с длинной зимой распространенность дефицита витамина D чуть ниже, чем в солнечных странах. Это, вероятно, связано с потреблением жирной рыбы и регулярным использованием добавок витамина D [2].

Низкий уровень витамина D ассоциирован с нарушением регуляции ряда белковых факторов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток организма человека. Снижение содержания витамина D способствует развитию заболеваний опорно-двигательной системы, аутоиммунных процессов, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных нарушений, метаболических осложнений, снижению работы иммунной системы, повышению риска инсулинорезистентности, когнитивных расстройств, депрессий, болезни Паркинсона и ряду других последствий.

Оптимальная концентрация витамина D крайне важна для репродуктивного здоровья. У молодых женщин при концентрации в крови витамина D ≥ 30 нг/мл наблюдаются достаточный уровень эстрогенов, высокое либидо [3, 4]; полноценная дифференцировка и созревание фолликулов [5]; отсутствие предменструального синдрома (ПМС), первичной дисменореи [6]. Нормальные уровни витамина D способствуют повышению показателя фертильности и рождению здорового потомства [7]. Доказано, что вероятность наступления беременности при помощи экстракорпорального оплодотворения повышается у женщин с уровнем витамина D ≥ 30 нг/мл, также у них выше скорость имплантации [7, 8]. Поддержание достаточного уровня витамина D важно и на протяжении самой беременности. Дефицит витамина D связан с повышенным риском преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения [7, 9]. Именно поэтому беременным и кормящим женщинам рекомендовано профилактически принимать как минимум 800–1000 МЕ витамина D в сутки, а при наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, гестационный диабет, редкое пребывание на солнце) рекомендуется исследование уровня 25 (OH) D в крови [7] и в случае его дефицита — проведение адекватной коррекции колекальциферолом в дозе 1500–4000 МЕ/сут [10]. Установлено, что концентрации 25 (OH) D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеют высокую прямую корреляционную зависимость ($R=0,64$) [10]. Чтобы обеспечить достаточный уровень витамина D младенцу, получа-

ющему исключительно грудное вскармливание без дополнительного приема витамина D, мать должна принимать 4000–6000 МЕ колекальциферола в сутки [10].

Активный метаболит витамина D реализует свои эндокринные, паракринные и аутокринные биологические эффекты путем связывания с рецептором витамина D (VDR). В клеточных ядрах VDR влияет на транскрипцию почти 3% всего человеческого генома, а в плазматических мембранах модулирует активность ионных каналов [11, 12]. VDR имеется в большинстве клеток организма: эндотелиальных, клетках островков поджелудочной железы, кровяных клетках, клетках сердечной и скелетных мышц, моноцитах, нейронах, Т-лимфоцитах, плацентарных клетках и др., что подтверждает плеiotропные эффекты витамина D [1].

В нашей стране информация о распространенности дефицита витамина D очень ограничена, поэтому необходимо привлечь внимание к этой актуальной теме.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости дефицита и недостаточности витамина D и генетических особенностей чувствительности к нему среди пациентов поликлиники.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 6034 медицинских карт, из них отобраны карты тех пациентов, кому проводился анализ крови на 25 (OH) D (метаболит витамина D). В исследование были включены 565 пациентов (373 женщины, из них 72 беременные, 192 мужчины). Средний возраст женщин — $40,8 \pm 13,9$ года, мужчин — $41,5 \pm 12,5$ года. Помимо 25 (OH) D собирались данные об уровне общего кальция (Ca), креатинина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гликированного гемоглобина (HbA1c), паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреотропного гормона (ТТГ); индексе массы тела (ИМТ), выполнялся анализ мочи на белок.

Заведомо были исключены пациенты, у которых уровни ПТГ и ТТГ выходили за пределы референсных значений.

На основании результатов экспериментальных исследований выявлено несколько генов-кандидатов, мутации в которых влияют на концентрацию 25 (OH)D: GC, CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. В генетическом тесте определялись гены, связанные с 25 (OH) D, которые участвуют в транспортировке, активации и синтезе витамина D соответственно: GC (хромосома 4q12-q13) (ген специфической группы), DHCR7 (хромосома 11q13.4) (7-дегидрохолестеринредуктаза), CYP2R1 (хромосома 11p15.2) (цитохром P450, семейство 2, подсемейство R, полипептид 1) [13, 14]. GC кодирует связывающий белок витамина D (DBP), варианты которого отличаются родством к 25 (OH) D [15]. Генетические полиморфизмы

гена GC могут влиять на эффективность транспортировки, биодоступность при преобразовании в тканях организма 25 (ОН) D в активную гормональную форму — 1,25 (ОН) 2D [16]. Индуцированный ультрафиолетом синтез витамина D₃ в коже из 7-дегидрохолестерина катализируется DHCR7 (НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестеринредуктаза). В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) происходит преобразование витамина D в его прогормональные формы 25 (ОН) D₃ (кальцидиол) и 25 (ОН) D₂ (эргокальцидиол). Последние являются основными циркулирующими формами витамина D, которые через кровоток поступают в почки [13, 17].

Установлена ассоциация показателей риска развития определенных заболеваний с наличием мутаций в генах, участвующих в метаболизме витамина D, и, соответственно, приводящих к снижению концентрации последнего [18]: GC (rs2282679): остеопороз, болезнь Грейвса; CYP2R1 (rs10741657): колоректальный рак, сахарный диабет 1-го типа [19]; CYP2R1 (rs10741657), GC (rs2282679): хронический гепатит С [20], рецидив рака толстой кишки [21]; GC (rs2282679), DHCR7 (rs7944926): рак яичников [22]. Концентрация 25 (ОН) D ассоциируется с 18 однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регионах вышеуказанных генов [23], в генетическом тесте проводился анализ 3 SNP (rs2282679 для гена GC (наиболее выраженная связь с показателем 25 (ОН) D [14, 24]); rs7944926 для гена DHCR7 и rs10741657 для гена CYP2R1).

В генетическом тесте определялись гаплотипы (цис-положение двух или больше полиморфизмов, расположенных на одной хромосоме) и идентифицировались с концентрацией 25 (ОН) D. Для гена GC (rs2282679) были характерны гаплотипы TGA, TT, TG, GG; для гена DHCR7SNP (rs7944926) — GG, AG, AA; для гена CYP2R1 (rs10741657) — AG, AA, GG.

Из 565 пациентов у 449 был проведен генетический тест на полиморфизм генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 (методом секвенирования HiSeq2000 на ДНК чипах (Illumina)).

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся при помощи калькулятора СКД-EPI CREATININE EQ (2009) (mdrd.com). Деление на группы по уровню СКФ соответствовало «Национальным клиническим нефрологическим рекомендациям» (2016) [25, 26].

По уровню концентрации 25 (ОН) D пациенты были поделены на группы: группа 0 — нормальный уровень витамина D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л); группа 1 — недостаточность витамина D — 20–29 нг/мл (50–74 нмоль/л); группа 2 — дефицит витамина D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) [27].

Кроме того, проводилось деление на группы пациентов в зависимости от времени года, когда совершался забор крови на витамин D: группа 1 — зима, группа 2 — осень, группа 3 — весна, группа 4 — лето.

Выполнялось деление на группы в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации клинических эндокринологов по ведению и лечению пациентов с ожирением (2016): группа 1 — нормальная масса тела (18,5–24,9 кг/м²); группа 2 — избыточная масса тела (25,0–29,9 кг/м²); группа 3 — ожирение I степени (30,0–34,9 кг/м²); группа 4 — ожирение II степени (35,0–39,9 кг/м²); группа 5 — ожирение III степени (морбидное) (≥ 40 кг/м²) [28].

Проводилась интерпретация генетического теста на особенности концентрации 25 (ОН) D: группа 1 — с концентрацией без особенностей; группа 2 — с предрас-

положенностью к снижению концентрации 25 (ОН) D; группа 3 — с предрасположенностью к значительному снижению концентрации 25 (ОН) D.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0.1011.0. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальная концентрация витамина D выявлена у 38% пациентов клиники (n=213) (39,7±9,6 нг/мл), дефицит витамина D — у 25% (n=141) (16,2±3,4 нг/мл), а недостаточность — у 37% (n=211) (24,9±2,5 нг/мл).

Таким образом, у 62% пациентов отмечается низкий уровень витамина D. Что касается беременных, то распространенность дефицита и недостаточности у них была такой же — из 72 беременных пациенток, вошедших в исследование, низкий уровень выявлен у 45 (62,5%), дефицит витамина D отмечался у 25% (n=18), а недостаточность — у 37,5% (n=27) испытуемых.

Статистически значимого различия по полу ни в одной из групп по уровню витамина D выявлено не было (p=0,98, p=0,23 и p=0,18). Отсутствие достоверных различий между уровнем витамина D у мужчин и женщин, в отличие от других работ [2, 29, 30], вероятно, связано с тем, что избыточная масса тела и ожирение практически равно распространены у обоих полов в нашей популяции, хотя, по мировым данным, женщины страдают ожирением и, соответственно, дефицитом витамина D несколько чаще, чем мужчины [41].

При попарном сравнении (t-tests) выявлены достоверные различия между уровнем витамина D зимой (24,9±9,97 нг/мл) и летом (31,2±13,42 нг/мл), а также между уровнем витамина D весной (26,9±10,9 нг/мл) и осенью (29,8±10,18 нг/мл) (p=0,00003 и p=0,01 соответственно).

Концентрация ЛПНП достоверно отличается в группах с нормальным уровнем витамина D (3,4±0,87 ммоль/л), с недостатком (3,7±0,93 ммоль/л), а также с дефицитом витамина D (3,7±0,99 ммоль/л) (p=0,01 и p=0,04 соответственно) (рис. 1). Любая концентрация 25 (ОН) D ниже

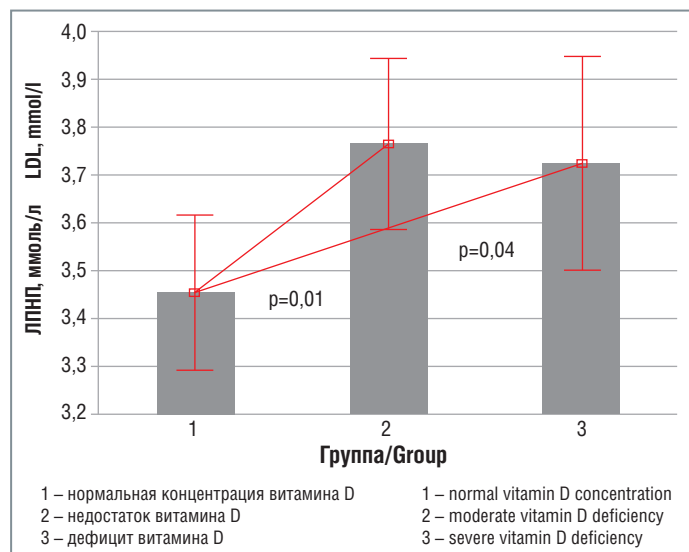


Рис. 1. Сравнение уровня ЛПНП у пациентов с нормальным уровнем витамина D, его недостатком и дефицитом
Fig. 1. A comparison of the LDL level in patients with normal vitamin D level and with vitamin D deficiency

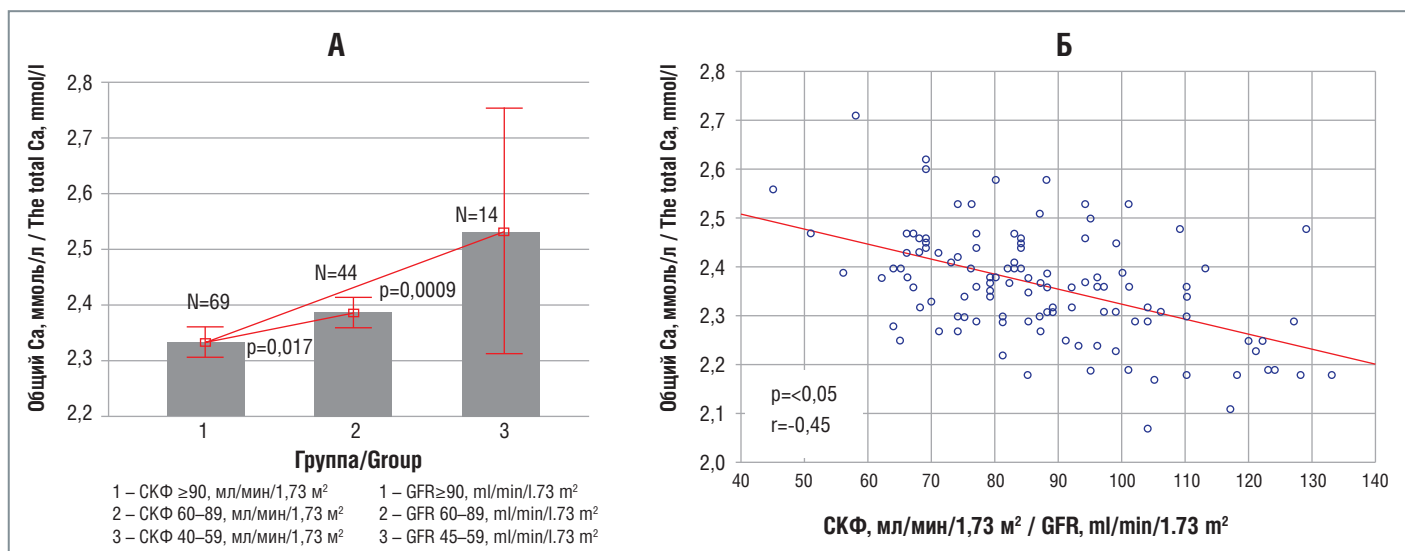


Рис. 2. Уровень общего кальция у пациентов с различной СКФ. А – сравнение уровня общего кальция у пациентов с различной СКФ; Б – корреляция концентрации общего кальция и СКФ

Fig. 2. The total calcium level in patients with different GFR. А (A) – a comparison of the total calcium level in patients with different GFR; В (B) - the correlation of total calcium concentration and GFR

целевых уровней ассоциировалось с повышением уровня ЛПНП выше референсных значений. Выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем витамина D и уровнем ЛПНП ($p < 0,05$, $r = -0,16$).

Достоверные различия наблюдаются между уровнем общего кальция при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² ($n = 69$, $2,33 \pm 0,1$ ммоль/л), при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² ($n = 44$, $2,38 \pm 0,09$ ммоль/л), при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² ($n = 14$, $2,53 \pm 0,13$ ммоль/л) ($p = 0,017$ и $p = 0,0009$ соответственно) (рис. 2 А). Наличие умеренной отрицательной корреляционной связи уровня общего кальция и СКФ ($p < 0,05$, $r = -0,45$) позволяет рассматривать уровень общего кальция в роли раннего предиктора снижения СКФ, возможно, без явного вовлечения в этот процесс паратиреоидного гормона (концентрация в пределах нормы) (рис. 2 Б). Отсутствие корреляции между уровнем витамина D и уровнем общего кальция в крови ($p > 0,05$) подтверждает

более раннее вовлечение последнего в процесс формирования ХБП. Эта тема требует дальнейшего изучения.

Концентрация витамина D у пациентов с нормальной массой отличается ($n = 262$, $28,71 \pm 11,02$ нг/мл) от концентрации у пациентов с избыточной массой тела ($n = 85$, $28,63 \pm 11,88$ нг/мл), с ожирением I степени ($n = 45$, $27,44 \pm 14,11$ нг/мл), с ожирением II степени (достоверно) ($n = 32$, $22,73 \pm 6,57$ нг/мл) и с ожирением III степени (≥ 40 кг/м²) ($n = 12$, $24,14 \pm 8,3$ нг/мл) ($p = 0,95$, $p = 0,49$, $p = 0,02$, $p = 0,15$ соответственно) (рис. 3 А). Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь концентрации 25 (ОН) D и ИМТ ($p < 0,05$, $r = -0,22$) (рис. 3 Б). Концентрация 25 (ОН) D имеет обратную зависимость от ИМТ, что связано с депонированием метаболита витамина D в подкожно-жировой клетчатке, со снижением активности CYP2R1 (25-гидроксилазы) в инфильтрированной жиром печени (при стеатозе) [26, 31].

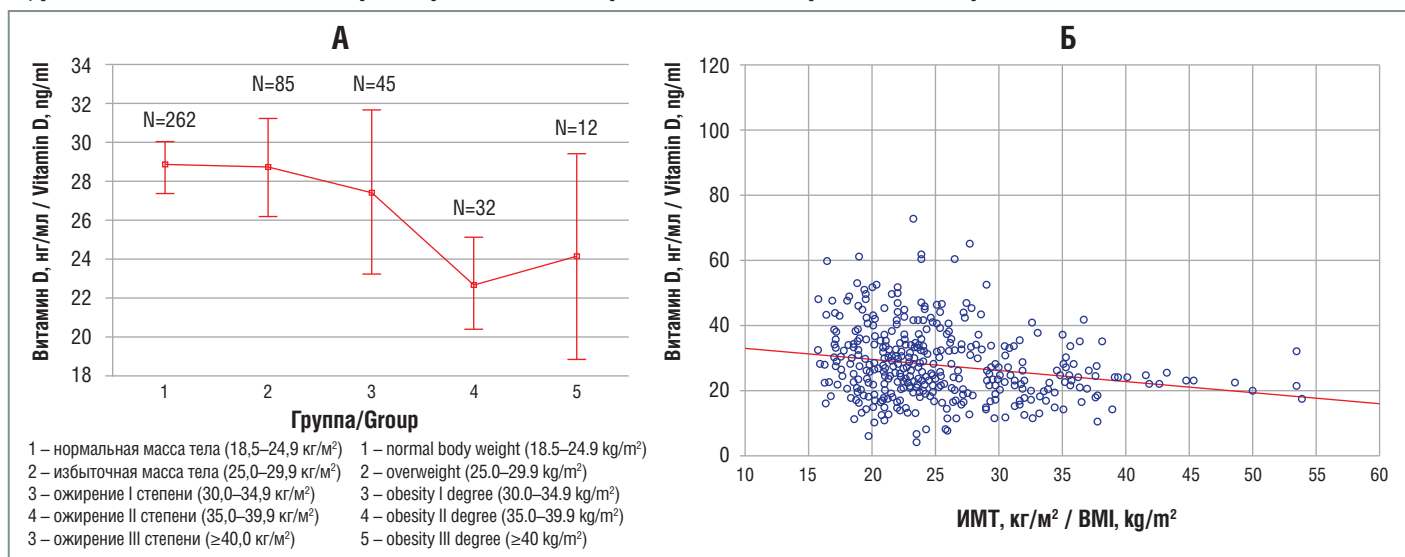


Рис. 3. Уровень витамина D у пациентов с разным ИМТ. А – сравнение уровня витамина D у пациентов с разным ИМТ; Б – корреляция уровня витамина D и ИМТ

Fig. 3. The vitamin D level in patients with different BMI. А (A) – a comparison of vitamin D levels in patients with different BMI; В (B) – a correlation of the vitamin D level and BMI

Достоверные различия выявлены между сывороточной концентрацией 25 (ОН) D в крови у пациентов с генетической предрасположенностью к концентрации без особенностей ($n=419$, $28,54 \pm 11,37$ нг/мл) и с предрасположенностью к снижению уровня 25 (ОН) D ($n=21$, $33,67 \pm 10,9$ нг/мл), а также с предрасположенностью к значительному снижению концентрации ($n=9$, $25,73 \pm 11,99$ нг/мл) ($p=0,04$ и $p=0,46$ соответственно).

По результатам генетического теста мутации в полиморфизмах генов, связанных с концентрацией 25 (ОН) D, не так часты (30 из 449 человек); и даже если мутация присутствует, это не всегда влечет недостаток и дефицит витамина D (группа 2). Концентрации сывороточного 25 (ОН) D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов, поэтому их следует рассматривать сообща. Что касается лиц с генетическими факторами риска (группа 3), то они нуждаются в приеме более высоких доз препаратов витамина D [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль витамина D в нашем организме не сводится исключительно к его участию в фосфорно-кальциевом обмене. Поддержание оптимального уровня витамина D необходимо как для профилактики сахарного диабета 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, так и в случае наличия этих состояний. Широко обсуждается роль витамина D в профилактике ряда онкологических и при иммуноопосредованных заболеваниях.

Что касается репродуктивного здоровья, то достижение нормальной концентрации витамина D необходимо не только на этапе планирования беременности, но и во время нее для минимизации рисков неблагоприятных исходов и, конечно, профилактики рахита у ребенка.

В нашем исследовании были выявлены высокие показатели распространенности недостатка и дефицита витамина D среди пациентов поликлиники (62%), в т. ч. среди беременных.

Недостижение целевых значений уровня витамина D даже летом может быть связано со следующими факторами: географическим расположением (Москва находится на $55^{\circ}45'$ с. ш.): небольшим количеством солнечных дней, продолжительностью светового дня; смогом, облачностью, использованием солнцезащитных кремов, высоким содержанием меланина в эпидермисе, пожилым возрастом. Как известно, в целях предупреждения дефицита и недостатка витамина D необходимо находиться под воздействием солнечных лучей от 15 до 20 мин в интервале с 10:00 до 15:00 не менее 2 раз в неделю (с открытым лицом и плечами). Если такая возможность отсутствует, то необходим профилактический прием препаратов [34–36].

Наличие гаплотипа TGA в полиморфизме rs2282679 гена GC, продуцирующего DBP и влияющего на эффективность транспортировки 25 (ОН) D, соответствовало снижению показателей сродства к вышеуказанному метаболиту витамина D, что совпадает с результатами других авторов [37]. Со снижением показателей 25 (ОН) D в общей группе обследованных сочеталось наличие гаплотипа GG полиморфизма гена CYP2R1 rs10741657, подобные результаты наблюдались в работе J. Nissen et al. (2014). По результатам работ различных авторов влияние генотипа на концентрацию 25 (ОН) D составляет от 23–43% до 77–80% [32, 38–40]. Выявление генетических полиморфизмов, влияющих на уровни витамина D, имеет важное значение для выявления лиц,

подверженных риску дефицита витамина D, назначения стандартных либо высоких доз препаратов витамина D.

Существуют нативные (колекальциферол и эргокальциферол) и активные (альфакальцитриол и кальцитриол) метаболиты витамина D. Нативным формам необходимо пройти две реакции гидроксилирования (в печени и почках) для образования D-гормона. В организме эти препараты накапливаются в неактивной форме и превращаются в 1,25 (ОН) D по мере необходимости. Именно с этим связаны их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах (1 р./нед. или 1 р./мес.).

Активные формы уже гидроксилированы (альфакальцитриол в положении 1, кальцитриол в положении 1 и 25), поэтому обладают гораздо большей биологической активностью. Кальцитриол не требует превращения в активную форму и уже через 2–6 ч вызывает повышение абсорбции кальция в кишечнике, однако из-за короткого периода полувыведения (3–6 ч) его назначают 2–3 р./сут. Альфакальцитриол (Альфа D₃-Тева®) превращается в активную форму, гидроксилируясь в печени. Именно эта особенность (гидроксилирование главным образом в печени, а не в почках) позволяет использовать его у пациентов с почечной патологией и у пожилых пациентов со снижением СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Хотя альфакальцитриол начинает действовать чуть медленнее, чем кальцитриол, его действие продолжительнее, что позволяет применять препарат 1–2 р./сут.

Использование активных метаболитов витамина D ограничено риском гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому они могут назначаться только специалистом [42]. Стартовая доза составляет 1 мкг 1 р./сут под контролем уровня кальция, фосфора для своевременной коррекции доз препарата. При резистентности к витамину D возможно значительное увеличение дозы активных метаболитов до 2–3 мкг/сут и более.

Несмотря на широкую распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди людей самых разных возрастов с различными сопутствующими заболеваниями и состояниями, имеющиеся данные о факторах риска и генетическом полиморфизме в сочетании с выбором оптимального препарата позволяют быстро, эффективно и безопасно достигать необходимого уровня и поддерживать его в течение длительного времени.

На основании проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

1. Распространенность недостатка и дефицита витамина D среди пациентов клиники составляет 62%. Несмотря на то, что распространенность этих состояний у беременных соответствует распространенности в популяции, повышенный риск преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения, ассоциированный с нехваткой витамина D, требует незамедлительной коррекции.
2. Связь витамина D с дислипидемией позволяет предположить, что поддержание целевых уровней витамина D может помочь в профилактике сердечно-сосудистой патологии.
3. Уровень общего кальция в крови в большей степени зависит от фильтрационных особенностей почек, чем от концентрации витамина D.
4. Существенное влияние на статус витамина D оказывают полиморфизмы в генах GC, CYP2R1 и DHCR7/NADSYN1.

Литература/References

- Pregnant women are vitamin D deficient. Vitamin D Wiki; 2013 [обновлено: март 2013; процитировано: 24 апреля 2018]. Доступно: <https://vitamindwiki.com/Pregnant+women+are+vitamin+D+deficient+-+Map+2013> [Pregnant women are vitamin D deficient. Vitamin D Wiki; 2013 [updated March 2013; cited April 24 2018]. Available: <https://vitamindwiki.com/Pregnant+women+are+vitamin+D+protective+-+Map+2013> (in Russ.)].
- Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 (PART A):138–145. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- Libido lagging? You could be low in vitamin D, new study shows; 2016 [обновлено: 7 сентября 2016; процитировано: 9 июля 2018]. Доступно: <https://www.myhormonology.com/libido-lagging-you-could-be-low-in-vitamin-d-new-study-shows> [Libido lagging? You could be low in vitamin D, a new study shows.; 2016 [updated 7 September 2016; quoted 9 July 2018]. Available at: <https://www.myhormonology.com/libido-lagging-you-could-be-low-in-vitamin-d-new-study-shows> (in Russ.)].
- The Benefits of Vitamin D — Why it's the Sexiest Vitamin Around. Sara Gottfried MD; 2016. [обновлено: 2016; процитировано: 9 июля 2018]. Доступно: <http://www.saragottfriedmd.com/the-benefits-of-vitamin-d-why-its-the-sexiest-vitamin-around/> [The Benefits of Vitamin D — Why it's the Sexiest Vitamin Around. Sara Gottfried MD; 2016. [updated 2016; quoted 9 July 2018] Available: <http://www.saragottfriedmd.com/the-benefits-of-vitamin-d-why-its-the-sexiest-vitamin-around/> (in Russ.)].
- Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (6): E1137–45. DOI:10.1210/jc.2013–4161.
- Moini A., Ebrahimi T., Shirzad N. et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32 (6):502–505. DOI:10.3109/09513590.2015.1136617.
- How Vitamin D Affects Your Fertility. Shady Grove Fertility; 2018 [обновлено: 2 февраля 2018; процитировано: 7 июля 2018]. Доступно: <https://www.shadygrovefertility.com/blog/fertility-health/how-vitamin-d-affects-your-fertility/> [How Vitamin D Affects Your Fertility. Shady Grove Fertility; 2018 [updated 2 February 2018; quoted 7 July 2018]. Available at: <https://www.shadygrovefertility.com/blog/fertility-health/how-vitamin-d-affects-your-fertility/> (in Russ.)].
- Paffoni A., Ferrarì S., Viganò P. et al. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (11): E2372–E2376. DOI:10.1210/jc.2014–1802.
- Khadilkar S.S. The Emerging Role of Vitamin D3 in Women's Health. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63 (3):147–150. DOI:10.1007/s13224–013–0420–4.
- Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых; 2015 [опубликовано: 2015; процитировано: 1 августа 2018]. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d-u> [Clinical guidelines of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults; 2015 [published 2015; quoted 1 August 2018]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d-u> (in Russ.)].
- Erdman J.W., Zeisel S.H. Present Knowledge in Nutrition. Wiley. 2012. 2210 p.
- Menegaz D., Mizwicki M.T., Barrientos-Duran A., Chen N., Henry H.L., Norman A.W. Vitamin D receptor (VDR) regulation of voltage-gated chloride channels by ligands preferring a VDR-alternative pocket (VDR-AP). *Mol Endocrinol.* 2011;25 (8):1289–1300. DOI:10.1210/me.2010–0442.
- Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010;31 (4):129–138.
- Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19 (13):2739–2745. DOI:10.1093/hmg/ddq155.
- Saida F.B., Chen X., Tran K., Dou C., Yuan C. First 25-hydroxyvitamin D assay for general chemistry analyzers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; (15):1–6. DOI:10.1586/14737159.2015.988144.
- Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50 (1):1–22. DOI:10.3109/10408363.2012.750262.
- Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5 (1):51–108. DOI:10.4161/derm.24494.
- Petersen R.A., Larsen L.H., Damsgaard C.T. et al. Common genetic variants are associated with lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations across the year among children at northern latitudes. *Br J Nutr.* 2017;117 (06):829–838. DOI:10.1017/S0007114517000538.
- Zhang Y., Wang X., Liu Y. et al. The GC, CYP2R1 and DHCR7 genes are associated with vitamin D levels in northeastern Han Chinese children. *Swiss Med Wkly.* 2012;142: w13636. DOI:10.4414/smw.2012.13636.
- Lange C.M., Miki D., Ochi H. et al. Genetic analyses reveal a role for vitamin D insufficiency in HCV-associated hepatocellular carcinoma development. *PLoS One.* 2013;8 (5): e64053. DOI:10.1371/journal.pone.0064053.
- Szkandera J., Absenger G., Pichler M. et al. Association of common gene variants in vitamin D modulating genes and colon cancer recurrence. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139 (9):1457–1464. DOI:10.1007/s00432–013–1461-x.
- Ong J.-S., Cuellar-Partida G., Lu Y. et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2016;45 (5):1619–1630. DOI:10.1093/ije/dyw207.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet (London, England).* 2010;376 (9736):180–188. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 60588–0.
- Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun.* 2018;9 (1):260. DOI:10.1038/s41467–017–02662–2.
- Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению; 2012 [опубликовано: 2012; процитировано: 4 марта 2018]. Доступно: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches; 2012 [published 2012; cited 4 March 2018]. Available at: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> (in Russ.)].
- Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nephrology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p. (in Russ.)].
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (7):1911–1930. DOI:10.1210/jc.2011–0385.
- Timothy Garvey W., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. AACE/ACE Guidelines American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract.* 2016; (22):15. DOI:10.4158/EP161365.GL.
- Steele B., Serota A., Helfet D.L. et al. Vitamin D deficiency: a common occurrence in both high- and low-energy fractures. *HSS J.* 2008;4 (2):143–148. DOI:10.1007/s11420–008–9083–6.
- Hovsepian S., Amini M., Aminoroaya A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr.* 2011;29 (2):149–155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21608424>. Accessed April 27, 2018.
- De Paula F.J.A., Rosen C.J. Chapter 44 — Vitamin D and Fat. In: *Vitamin D*; 2011:769–776. DOI:10.1016/B978–0–12–381978–9.10044–7.
- Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Nutr.* 2013;143 (1):17–26. DOI:10.3945/jn.112.169482.
- Martinaityte I. Storage of vitamin D in adipose tissue and associations between vitamin D related genetic variants and diabetes, myocardial infarction, cancer, death, and low bone mineral density Results from a high-dose vitamin D study and the Tromsø Study; 2017 [обновлено: ноябрь 2017; процитировано: 14 апреля 2018]. Доступно: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/12516/thesis.pdf?sequence=10&isAllowed=y> [Martinaityte I. Storage of vitamin D in adipose tissue and associations between vitamin D related genetic variations and diabetes, myocardial infarction, cancer, death, and low bone mineral density Results from a high-dose vitamin D study and the Tromsø Study; 2017 [updated November 2017; quoted 14 April]. Available at: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/12516/thesis.pdf?sequence=10&isAllowed=y> (in Russ.)].
- Chen T.C., Chimeh F., Lu Z. et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460 (2):213–217. DOI:10.1016/j.abb.2006.12.017.
- Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5 (1):111–148. DOI:10.3390/nu5010111.
- González-Mercado A., Sánchez-López J.Y., Regla-Nava J.A. et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *funpecrp.com.br Genet Mol Res Genet Mol Res.* 2013;12 (123):2755–2763. DOI:10.4238/2013.July.30.13.
- Zhang Z., He J.-W., Fu W.-Z. et al. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population. *J Bone Miner Res.* 2013;28 (8):1784–1792. DOI:10.1002/jbmr.1926.
- Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Genet Epidemiol.* 2013;37 (1):92–98. DOI:10.1002/gepi.21694.
- Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for

increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99 (10): E2133–2137. DOI:10.1210/jc.2014-1389.
 40. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common Variants in CYP2R1 and GC Genes Predict Vitamin D Concentrations in Healthy Danish Children and Adults. Ellis NA, ed. PLoS One. 2014;9 (2): e89907. DOI:10.1371/journal.pone.0089907.
 41. Ожирение и избыточный вес; 2018 [обновлено: 18 февраля 2018; процитировано: 30 мая 2018]. Доступно: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Obesity and overweight; 2018 [updated 18 February 2018; cited 30 May 2018]. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russ.)].
 42. Schöttker B., Brenner H. Vitamin D as a Resilience Factor, Helpful for Survival of Potentially Fatal Conditions: A Hypothesis Emerging from Recent Findings of the ESTHER Cohort Study and the CHANCES Consortium. Nutrients. 2015;7 (5):3264–3278. DOI:10.3390/nu7053264.

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. ²ФГАОВ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. ³ООО «Медицинский центр «Атлас». 121170, Россия, г. Москва, пр-т Кутузовский, д.34/14. **Контактная информация:** Полуэктова Алена Юрьевна, e-mail: alenapoluektova.068@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.07.2018.

About the authors: ¹Alena Y. Poluektova — a student of medical faculty; ²Evgenia Y. Martynova — post-graduate student; ³Ildus R. Fatkhutdinov — pediatrician, head physician; ¹Tatyana Y. Demidova — professor, Head of department; ^{1,3}Yury E. Poteshkin — Ph.D., associate professor of department. ¹Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. ²Sechenov University. 8–2, Trubezhskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. ³Medical Center “Atlas”. 34/14, Kutuzovsky Ave., Moscow, 121170, Russian Federation. **Contact information:** Alena Y. Poluektova, e-mail: alenapoluektova.068@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.07.2018.

Сведения об авторах: ¹Полуэктова Алена Юрьевна — студентка лечебного факультета; ²Мартынова Евгения Юрьевна — аспирантка кафедры эндокринологии лечебного факультета; ³Фатхутдинов Илдус Рифкатович — врач-педиатр, главный врач; ¹Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета; ^{1,3}Потешкин Юрий Евгеньевич — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог. ¹ФГБОУ ВО Российский

Альфа Д₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ*
КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) — оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет ^{2,3}.

Благодаря активной форме и, как следствие, отсутствию почечного метаболизма⁴, альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении остеопороза⁷⁻⁹ при схожем профиле безопасности^{5,6}.



Для индивидуального подбора дозировки*

Минимальная терапевтическая доза при остеопорозе⁴

Для лечения остеопороза и снижения риска его последствий^{4,10}



Реклама

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
 Торговое название: Альфа Д₃-Тева®. Международное непатентованное название: альфакальцидол®. Лекарственная форма: капсулы®. Фармакотерапевтическая группа: витамин — кальсифолин-подобный аналог®. Показания к применению: заболевания, связанные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточности эндогенного синтеза 1,25-гидрокси-витамина D₃ (остеопороз и остеопения, остеопения, старческий остеопороз), остеодистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз и псевдогиперпаратиреоз; рахит и остеопения, связанные с недостаточностью питания или авитаминозом; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеопения®; гиповитаминоз (витамино-D-зависимый) рахит и остеопения®; синдром Фанкони (нефротический почечный синдром с нефрокальцинозом, тошнота, рахитом и дисметаболической дистрофией), почечный синдром®. Противопоказания: повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата®, в том числе к кальцию; гиперкальциемия®, гиперфосфатемия® (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипермагниемия®; гипернатриемия® (у детей: детский возраст до 3 лет®, детский возраст до 12 лет®; беременность и период грудного вскармливания®; длительная иммобилизация®; туберкулез легких (активная форма)®. Способ применения и дозы (см. полную инструкцию по применению). Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально®. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не запивая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки, длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии®. Побочное действие: аллергия®, рвота®, изжога®, боль в животе®, тошнота®, сухость во рту®, ощущение дискомфорта в области желудка®, запор®, диарея®, головная боль®, утомляемость®, головная боль®, головокружение®, сонливость®, тахикардия®, кожная сыпь®, кожный зуд®, умеренные боли в мышцах®, костях®, суставах®, гиперкальциемия®, гипернатриемия®, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови®, витамин-D-зависимая токсичность®, незначительное повышение антипролиферативной активности®, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии®, Стом. гиперкератоз®, 3 года®, Условная отсылка из аптеки, по рецепту®. Регистрационный номер: ЛСР-007913/10. ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.
 *Под воздействием костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает упругий мышечный тонус.
 1. Шварц Г.А. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. 2009. №7. С. 477–2. В отличие от альфакальцидола, метаболизм нативного витамина D зависит от функции почек. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (основной показатель функции почек) снижается на 1% ежегодно. Virginia Riosalido, Andrew M. Reifsnider. Phosphatidylcholine for advanced Practice: A practical approach, Second edition, p.56. 3. Лисен О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Реumatология, травматология и ортопедия». № 1 (10) 2014. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д₃-Тева®. 5. Orita H. Clinical application of 1,25(OH)₂D₃ in Japan. Adv. Rheumatol., 1996, V.39 (Supplement), P.29-36. 6. Avenell A., Malik R.S., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review) 2014. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 7. Richy F., Schacht E., Bruyere O., Eghen O., Gourlay M., Reginster J.Y. Vitamin D analogs versus active vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int., 2009, Vol. 76, pp.176-185. 8. Richy F., Ducas L., Schacht E. Differential effects of 1,25-dihydroxy and active vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int., 2009b, Feb., 85(2):141-147. 9. Bruce D., Dorek A., Laine H., Schacht E. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int., 2004a, Mar., 24(2):170-170. 10. Под последствием остеопороза понимается падение и переломы.
 ООО «Тева», 119504, Москва, ул. Вавилова, д. 35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36, АРЛР № 0104.



Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз

Профессор В.Ф. Беженар¹, к.м.н. И.А. Добровольская¹, к.м.н. Т.А. Левина²

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ БСМЭ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Тяжелые материнские исходы часто становятся предметом судебно-медицинских экспертиз (СМЭ). Смерть либо критическое состояние вследствие тяжелого патологического процесса все чаще рассматривают с точки зрения последствий дефектов оказания медицинской помощи (МП). Исследование медицинской документации при неблагоприятных исходах способствует лучшему пониманию механизмов развития связанных с беременностью терминальных состояний, оценке причин допущенных дефектов, поискам путей оптимизации завершения беременности.

Цель исследования: изучение причин тяжелых материнских исходов по материалам СМЭ и выявление взаимосвязи между некачественным оказанием МП и неблагоприятным исходом беременности.

Материал и методы: проанализированы результаты 50 комиссионных СМЭ: 19 — по факту смерти пациенток, 31 — по факту оказания МП.

Результаты и обсуждение: все пациентки относились к группе высокого перинатального риска, но большинство из них завершили беременность в стационарах 2-го уровня. Среди причин материнской смертности лидировали осложнения преэклампсии, сепсиса и геморрагический шок; большинство пациенток погибли в 1-е сут после завершения беременности от кровотечения и молниеносного сепсиса. Критические состояния у «едва не умерших» пациенток представлены геморрагическим шоком, сепсисом и осложнениями преэклампсии, развившимися у половины из них в родах и в 1-е сут послеродового периода.

Заключение: большинству пациенток из обеих групп оказана МП ненадлежащего качества, причем большинство дефектов допущено в стационарах и связано с этапом лечения. Несмотря на невысокую долю дефектов постановки диагноза и преемственности, именно они зачастую предопределяли развитие цепи драматических событий. Между неблагоприятными исходами беременности и дефектами МП в большинстве случаев установлена причинно-следственная связь косвенного характера, поскольку в основе развития критических состояний лежали тяжелые осложнения, а не собственно дефекты МП, что не исключает их значимость в совокупности причин наступления тяжелых материнских исходов.

Ключевые слова: тяжелые материнские исходы, материнская смертность, группа «едва не умерших» пациенток, дефекты медицинской помощи, причинно-следственная связь.

Для цитирования: Беженар В.Ф., Добровольская И.А., Левина Т.А. Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):18–25.

Investigation of severe maternal outcomes based on forensic medical examination

V.F. Bezhenar¹, I.A. Dobrovolskaya¹, T.A. Levina²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Bureau of Forensics and Medical Expertise, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Severe maternal outcomes are often the subject of forensic examinations. Death or a critical condition due to a serious pathological process is considered in terms of the consequences of defects in the provision of medical care. The study of medical records in adverse outcomes contributes to a better understanding of the mechanisms of the development of pregnancy-related terminal states, an assessment of the causes of the defects, and the search for ways to optimize the completion of pregnancy.

The aim of the work was to study the causes of severe maternal outcomes on the data of forensic examinations and to identify the relationship between poor quality medical care and adverse pregnancy outcome.

Patients and Methods: the results of 50 commission forensic examinations were analyzed: 19 — on the death of patients and 31 — on the medical assistance.

Results: all patients were in the group of high perinatal risk, but most of them completed pregnancy in the second-level hospitals. Among the causes of maternal mortality were the complications of preeclampsia, sepsis and hemorrhagic shock; the majority of patients died in the first day after the completion of pregnancy from bleeding and fulminant sepsis. Critical states of «near miss» patients are hemorrhagic shock, sepsis and complications of preeclampsia, which developed in half of the patients during childbirth and in the first day of the postpartum period.

Conclusion: the majority of patients from both groups received medical care of inadequate quality, with most of the defects admitted in hospitals and associated with the stage of treatment. Despite the low number of defects in the diagnosis and succession, they often predetermined the

development of a chain of dramatic events. Between the unfavorable outcomes of pregnancy and medical care defects, in most cases, an indirect cause-and-effect relationship has been established, since the development of critical conditions was based on serious complications, and not actually on the defects of medical care, which does not exclude their significance in the aggregate of causes of severe maternal outcomes.

Key words: *severe maternal outcomes, maternal mortality, «near miss» patients, defects in medical care, cause-and-effect relationship.*

For citation: *Bezhenar V.F., Dobrovolskaya I.A., Levina T.A. Investigation of severe maternal outcomes based on forensic medical examination. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):18–25.*

ВВЕДЕНИЕ

К тяжелым материнским исходам относят случаи материнской смертности (maternal mortality (MM)) и «едва не умерших» пациенток (near miss (NM)), переживших близкое к смерти состояние во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов [1–3]. Исход беременности нередко определяет качество медицинской помощи (МП), при этом значительная доля случаев MM и NM становится предметом судебно-медицинских экспертиз (СМЭ) [4–6]. Смерть либо критическое состояние, наступившие вследствие тяжелого патологического процесса, все чаще рассматривают с точки зрения последствий оказания МП ненадлежащего качества. По данным литературы, более 70% материнских смертей являются предотвратимыми и связаны с диагностическими дефектами; с отсутствием единых протоколов ведения пациенток с акушерской и экстрагенитальной патологией; с отсутствием специализированных центров, дефицитом коек; с недостаточной информированностью врачей других специальностей, особенно участковых терапевтов и врачей скорой помощи, об особенностях патологии беременности [7, 8]. Исследование материалов СМЭ способствует лучшему пониманию механизмов развития связанных с беременностью терминальных состояний, детальной оценке причин дефектов МП для поиска путей оптимизации исходов беременности.

Целями работы явились исследование причин тяжелых материнских исходов по данным СМЭ, выявление дефектов МП и взаимосвязи между некачественным ее оказанием и драматическим завершением беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 50 комиссионных СМЭ, проведенных в СПб ГБУЗ «БСМЭ» Санкт-Петербурга в 2016–2017 гг.: 19 — по факту смерти пациенток (материалы проверки — 8, материалы гражданских дел — 3, уголовных дел — 8), 31 — по факту оказания МП (материалы проверки — 5, материалы гражданских дел — 22, уголовных дел — 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст умерших составил $30,7 \pm 5,8$ года ($p \leq 0,05$); у всех пациенток (100%) был отягощен соматический, у 17 (89,5%) — акушерско-гинекологический анамнез. Средний возраст «едва не умерших» пациенток составил $30,4 \pm 4,9$ года ($p \leq 0,05$); 27 (87,1%) из них страдали экстрагенитальными заболеваниями (ЭЗ), акушерско-гинекологические проблемы отмечены у 30 (96,8%). Все пациентки из группы MM страдали не менее чем двумя экстрагенитальными заболеваниями (ЭЗ), среди которых преобладали хронические инфекции мочевыводящих путей, сердечно-сосудистая патология (по 31,6%); каждая пятая пациентка (21,1%) страдала хроническим тонзиллитом, заболеваниями щитовидной железы, органов желудочно-кишечного тракта; больше половины (66,4%) — другими хроническими инфек-

ционными (туберкулезом, сифилисом, гепатитом С) и неинфекционными заболеваниями. Среди пациенток из группы NM также преобладали хронические инфекции мочевыводящих путей — 10 (32,3%); уха, горла, носа — 11 (35,5%); сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, миокардиодистрофия) — 8 (25,8%) и другие заболевания (43,7%).

15 (78,9%) умерших пациенток были повторнородящими, 3 (21,1%) — первородящими. У 17 (89,5%) акушерско-гинекологический анамнез был отягощен: у 10 (52,6%) — хроническим вагинитом; у 4 (21,1%) — эрозией шейки матки; у 8 (42,1%) — медицинскими и самопроизвольными выкидышами; более половины пациенток страдали хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), нарушениями менструального цикла (НМЦ), миомой матки, бесплодием. У 2 (10,5%) женщин анамнез отягощен не был. Среди «едва не умерших» пациенток 10 (32,3%) были первородящими, 21 (67,7%) — повторнородящими. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был представлен: хроническими урогенитальными инфекциями у 30 (96,8%) пациенток, бактериальным вагинитом — у 29 (93,5%); эрозией шейки матки — у 12 (38,7%); ВЗОМТ — у 7 (22,6%), а также НМЦ; рубцом на матке после кесарева сечения (КС), консервативной миомэктомии, перфорации матки; аномалиями развития матки; у 1 (3,2%) пациентки патологии не установлено.

18 (94,7%) умерших пациенток состояли на учете в женской консультации, 1 пациентка скончалась на 8-й нед. беременности и на учете не состояла. Течение беременности у 10 (53,7%) пациенток сопровождалось угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами; каждая третья (26,3%) перенесла преэклампсию (ПЭ) тяжелой степени, хроническую плацентарную недостаточность (ХПН), хроническую внутриутробную гипоксию плода (ХВГП), анемию и острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). У 2 погибших патологии беременности не установлено, обе женщины скончались после родов: одна — от массивной неакушерской кровопотери, вторая — от сепсиса. В группе NM все пациентки состояли на учете в женской консультации. Течение беременности у 19 (61,3%) пациенток сопровождалось угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами, у 10 (32,3%) — анемией; у 9 (29,0%) — ПЭ, HELLP-синдромом; ХПН, ХВГП — у 8 (25,8%); выраженными отеками — у 6 (19,4%); рвотой беременных — у 6 (19,4%), ОРВИ — у 7 (22,6%).

Все пациентки относились к группе высокого перинатального риска, однако большинство из них завершили беременность в стационарах 2-го уровня. Беременные из группы MM были госпитализированы: 2 (10,5%) — в акушерские стационары 1-го уровня, 15 (79,0%) — 2-го уровня, 2 (10,5%) — 3-го уровня. Среди «едва не умерших» пациенток 1 (4,8%) была госпитализирована в акушерский стационар 1-го уровня, 17 (80,9%) — 2-го уровня, 3 (14,3%) — 3-го уровня.

В группе ММ беременность завершилась родами у 17 женщин (89,5%), 2 (10,5%) пациентки погибли в I и начале II триместра беременности. У 7 (41,2%) пациенток состоялись первые, у 10 (58,8%) — повторные роды; консервативным путем родоразрешены 10 (58,8%), операцией КС — 7 (41,2%). Роды в срок состоялись у 12 (70,6%) погибших: у 9 (52,8%) — через естественные родовые пути, у 3 (17,6%) — операцией КС. Из 5 (29,4%) преждевременных родов 2 (11,6%) произошли через естественные родовые пути (одни завершились плодоразрушающей операцией); 3 (17,8%) — операцией КС. У 8 умерших (47,1%) роды осложнились преждевременным или ранним излитием околоплодных вод, у каждой третьей (29,4%) — гипотоническим кровотечением, у каждой четвертой (41,2%) — геморрагическим шоком (ГШ). Патологическая кровопотеря ($1420,8 \pm 714,3$ мл, $p \leq 0,05$) отмечена у 12 (63,2%) пациенток (исключена неучтенная кровопотеря более 5000 мл от неакушерских причин). 3 роженицам (17,6%) проведены ручное обследование полости матки (РОПМ) и баллонная тампонада; 1 — выполнены наложение гемостатических швов на матку и перевязка сосудов, 2 (11,8%) — экстирпация матки.

В группе NM роды произошли у 29 (93,5%) пациенток; 2 (6,5%) женщины погибли в I триместре беременности после операции выскабливания стенок полости матки. У 13 (41,9%) родивших состоялись первые, у 16 (51,6%) — повторные роды: у 19 (65,5%) — в срок, у 10 (34,5%) — преждевременно. 8 (27,6%) срочных родов произошли через естественные родовые пути, у 9 (31,0%) — операцией КС, у 2 (6,9%) пациенток после разрыва матки плод находился в брюшной полости. Досрочно по экстренным показаниям родоразрешены 10 (34,5%) пациенток: 9 (31,0%) — операцией КС, у 1 (3,5%) была проведена плодоразрушающая операция на 25-й нед. беременности. Течение родов осложнилось: преждевременным (ПИОВ) или ранним излитием околоплодных вод (РИОВ) — у 4 (13,8%); преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — у 5 (17,3%); гипотоническим кровотечением — у 10 (34,5%); ГШ — у 11 (37,9%); анемией тяжелой степени — у 7 (22,5%); острой асфиксией плода — у 7 (22,5%). Эпизиотомия была проведена 4 (13,8%) пациенткам; наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода — 3 (10,3%); РОПМ — 2 (6,8%); гемостатические швы и перевязка сосудов — 6 (20,7%); экстирпация матки — 10 (34,5%). У 5 (17,2%) пациенток произошли травмы внутренних органов во время чревосечения, родов. Акушерская патологическая кровопотеря отмечена у 16 (55,1%) пациенток и составила в среднем $2271,6 \pm 914,7$ мл ($p \leq 0,05$).

После родов более чем у половины пациенток (58,8%) из группы ММ был диагностирован метроэндометрит, у такого же числа — синдром полиорганной недостаточности (СПОН) (58,8%), в то время как диагноз сепсиса был установлен только у 11,8%. У 6 (35,5%) рожениц были обнаружены остатки плацентарной ткани. У 2 (11,8%) пациенток развилось позднее послеродовое кровотечение: одной из них проведена экстирпация матки, у второй на 4-е сут после родов на фоне анемии средней степени тяжести и лохиометры проведена операция выскабливания стенок полости матки, гемотрансфузия эритроцитарной массы, после чего развился посттрансфузионный гемолитический шок, завершившийся летальным исходом. Прогрессирование СПОН на фоне сепсиса в позднем послеродовом периоде у 3 (17,6%) пациенток

явилось показанием для экстирпации матки. У 10 (58,8%) пациенток прогрессировали симптомы СПОН, сопровождающие только генерализованные формы инфекции, что может свидетельствовать о гиподиагностике послеродового сепсиса в группе ММ (табл. 1).

Доля диагностики генерализованной инфекции и операций экстирпации матки в группе NM оказалась в 3 раза выше, чем у умерших (соответственно 37,9% и 11,8%), а доля развития СПОН — вдвое меньше (соответственно 58,8% и 31,0%). Наличие остатков плацентарной ткани как условия развития и прогрессирования инфекции в группе ММ было установлено в 10 раз чаще, чем в группе NM (соответственно 35,3% и 3,4%). Представленная картина может свидетельствовать о гиподиагностике остатков плацентарной ткани и начальных симптомов сепсиса, что препятствовало проведению своевременного оперативного лечения в группе умерших пациенток. Каждой третьей пациентке в послеродовом периоде была проведена экстирпация матки. Средние сроки госпитализации пациенток группы NM составили $29,5 \pm 15,4$ койко-дня ($p \leq 0,05$) (табл. 1).

В группе ММ в результате 17 родов родились 18 детей (1 двойня): 12 (66,7%) — доношенных со средними массо-ростовыми показателями: $3794,2 \pm 315,6$ г и $53,9 \pm 2,9$ см ($p \leq 0,05$); 6 (33,3%) — недоношенных. Состояние новорожденных соответствовало: 5 (27,8%) —

Таблица 1. Осложнения послеродового периода в группах ММ и NM

Table 1. Postpartum complications in groups MM and NM

Заболевания Disease	ММ (n=17)		NM (n=29)	
	n	%	n	%
Метроэндометрит, синдром системного воспалительного ответа Metroendometritis, systemic inflammatory response syndrome	10	58,8	11	37,9
Раневая инфекция Wound infection	–	–	1	3,4
Остатки плацентарной ткани Placental tissue remains	6	35,3	1	3,4
Сепсис, перитонит Sepsis, peritonitis	2	11,8	10	34,5
Позднее послеродовое кровотечение Late postpartum bleeding	2	11,8	2	6,8
Анемия Anemia	7	41,2	13	44,8
Разрыв лонного сочленения Rupture of the pubic junction	1	5,9	2	6,8
Гематомы малого таза Small pelvic hematomas	2	11,8	3	10,3
Синдром полиорганной недостаточности Multiple organ failure syndrome	10	58,8	9	31,0
Тромбоз легочной артерии Pulmonary embolism	2	11,8	3	10,3
Выскабливание стенок полости матки Scraping the walls of the uterine cavity	2	11,8	4	13,8
Перфорация матки Perforation of the uterus	–	–	1	3,4
Экстирпация матки Extirpation of the uterus	3	17,6	11	37,9

удовлетворительному, 1 (5,6%) — гипоксии легкой степени тяжести, 3 (16,7%) — средней степени, 3 (16,7%) — тяжелой степени. Интранатально и антенатально погибли по 3 ребенка (16,7%). Из родившихся живыми у 2 (11,1%) выявлена макросомия плода, у 3 (16,7%) — признаки внутриутробной инфекции; у 6 (35,2%) — патология пуповины (обвитие пуповиной вокруг шеи и туловища плода, короткая пуповина). В группе NM от 29 родов родились 29 детей: 19 (63,2%) доношенных — с массой 3604,2±436,2 г, длиной тела 53,7±2,5 см ($p \leq 0,05$); 10 (36,8%) недоношенных — с массой 1373,3±476,1 г ($p \leq 0,05$); длиной 40,3±3,9 см ($p \leq 0,05$). Состояние новорожденных соответствовало: удовлетворительному — у 1 (5,3%), гипоксии легкой степени тяжести — у 5 (26,2%), средней степени — у 1 (5,3%), тяжелой степени — у 4 (21,1%). Интранатально погиб 1 (5,3%) ребенок, антенатально — 7 (36,8%) детей. Из родившихся живыми у 7 (36,8%) диагностирована недоношенность, у 2 (10,6%) — макросомия, у 2 (10,6%) — синдром задержки развития плода; у 4 (21,1%) — внутриутробная инфекция; у 3 (15,8%) — патология пуповины. Исходы родов в группах MM и NM, включавшие рождение детей в удовлетворительном состоянии и в состоянии гипоксии легкой степени, составили соответственно 6 (33,2%) и 11 (38,0%). Неблагоприятные исходы (гипоксия средней и тяжелой степени) отмечены соответственно у 6 (33,2%) и 7 (24,1%); интранатальная гибель плода наступила у 3 (16,7%) и 2 (6,9%), антенатальная — у 3 (16,7%) и 9 (31,0%) детей.

В группе MM в 1-е сут после прекращения беременности умерли 7 (36,9%) пациенток: в равных долях (15,8%) от кровотечения и от молниеносного сепсиса, 1 (5,3%) — от эмболии околоплодными водами. 1 пациентка скончалась на 7-е сут от острой сердечной недостаточности; 1 — на 5-е сут от посттрансфузионного гемолитического шока; 6 пациенток (31,5%) погибли в период между 11 и 20 сут от СПОН: 1 — от ТЭЛА на фоне сепсиса. Гибель

4 (21,1%) пациенток после 21 сут наступила от прогрессирующего СПОН и сепсиса, 1 пациентка прожила 59 сут (табл. 2).

В группе NM структура опасных для жизни состояний была представлена: ГШ (54,8%), сепсисом (34,4%), осложнениями ПЭ (9,8%), причем их развитие у половины пациенток произошло во время родов и в течение 1-х сут послеродового периода, у каждой третьей — при беременности. Причины кровотечений были представлены в равных долях ПОНРП и разрывом матки (по 22,5%), а также гипотоническим кровотечением (9,8%). Послеродовый сепсис развился у 29,0%, септический выкидыш — у 6,4% больных. Две беременности завершились в I — начале II триместра: у 1 пациентки после выскабливания полости матки при самопроизвольном аборте развилась картина септического шока; у 1 — при беременности 14–15 нед. на фоне токсикоза тяжелой степени и прогрессирования полиорганной недостаточности наступила клиническая смерть (табл. 3).

Экспертная оценка материалов дел установила, что в группе MM 16 пациенткам (84,2%) была оказана МП ненадлежащего качества, только у 3 (15,8%) качество соответствовало надлежащему (табл. 4). Выявлены 197 дефектов МП: у 46 (23,4%) — на амбулаторном, у 151 (76,6%) — на госпитальном этапе. Большинство дефектов допущены при сборе информации и на этапе лечения. На амбулаторном этапе преобладали дефекты сбора информации — 17 (37,0%): некачественный сбор анамнеза, недооценка жалоб и факторов перинатального риска, отсутствие обследования на тромбофилию; отсутствие консультации гематологом; неадекватное обследование при наличии факторов риска ПЭ. 6 (13%) дефектов постановки диагноза заключались в неполной, несвоевременной диагностике экстрагенитальной патологии и осложнений беременности либо в ее отсутствии; в недооценке степени тяжести состояния пациентки; неадекватной оценке клиничко-лабораторных данных (тромбоцитопении, признаков гемоконцентрации, протеинурии); отсутствии корректной формулировки

Таблица 2. Причины и сроки наступления смерти в группе MM

Table 2. Causes and timing of death in the group MM

Причина смерти Cause of death	Число (n)	Доля (%)	Сутки наступления смерти Day of death							
			1		2-10		11-20		21-30	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Экстрагенитальные заболевания Extragenital diseases	1	5,3	–	–	1	5,3	–	–	–	–
Преэклампсия, эклампсия Preeclampsia, eclampsia	5	26,3	1	5,3	–	–	2	10,5	2	10,5
Кровотечения Bleedings	4	21,1	3	15,6	–	–	1	5,3	–	–
Сепсис Sepsis	5	26,3	2	10,5	–	–	1	5,3	2	10,5
Тромбоземболические осложнения Thromboembolic complications	2	10,4	1	5,3	–	–	1	5,3	–	–
Анестезия Anesthesia	1	5,3	–	–	–	–	1	5,3	–	–
Посттрансфузионный гемолитический шок Post-transfusion hemolytic shock	1	5,3	–	–	–	5,3	0	–	–	–
Всего Total	19	100	7	36,9	2	10,5	6	31,5	4	21,1

Таблица 3. Причины и сроки наступления критических состояний в группе NM (n=31)**Table 3.** The reasons and the timing of the onset of critical conditions in the group NM

Причина смерти Cause of death	Число (n)	Доля (%)	Сутки развития критического состояния Day of critical condition development							
			Беременность Pregnancy		1		2-10		> 11	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Преэклампсия, эклампсия Preeclampsia, eclampsia	3	9,7	3	9,7	–	–	–	–	–	–
Кровотечения Bleedings	17	54,8	4	12,9	11	–	1	3,2	1	3,2
Сепсис Sepsis	11	35,5	2	6,5	2	6,5	6	19,4	1	3,2
Всего Total	31	100	9	29,0	13	41,9	7	22,6	2	6,5

диагноза. 14 (30,4%) дефектов лечения были обусловлены назначением непоказанных препаратов без соблюдения инструкций, антигипертензивных средств без контроля их эффективности, в отсутствие коррекции терапии, повторных консультаций терапевта; нарушением протоколов либо отсутствием лечения. Дефекты маршрутизации у 5 пациенток (10,9%) из группы высокого перинатального риска (либо находившихся в тяжелом состоянии) заключались: в госпитализации в стационары 1–2-го уровня, в позднем проведении консилиумов с необоснованными отказами в переводе в стационары 3-го уровня пациенток с тяжелой патологией, в переводах с опозданием уже погибающих пациенток; в отказах в госпитализации пациенткам с тяжелой патологией (ПОНРП, ГШ, ПЭ тяжелой степени); в госпитализации не по профилю (в инфекционную больницу — при ПОНРП, при разрыве матки); в ранней выписке (при метроэндометрите, метротромбофлебите с развитием тяжелого сепсиса и ТЭЛА). Дефекты оформления документации были представлены отсутствием информированного отказа от медицинского вмешательства. В стационаре большинство дефектов МП были связаны с лечением (46,4%): назначение непоказанных препаратов, нарушение схем и порядков их применения (особенно антибиотиков); необоснованное пролонгирование беременности (при ПОНРП, ПЭ тяжелой степени); необоснованное консервативное родоразрешение; запоздалое родоразрешение операцией КС, недостаточный объем операции и поздняя операция экстирпации матки; неадекватная оценка объема кровопотери и ее восполнение; непоказанные операции (повторные гистероскопии и выскабливание стенок полости матки на фоне сепсиса); запоздалый перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), преждевременное прекращение ИВЛ; интраоперационные повреждения внутренних органов; нарушение клинических протоколов. На этапе сбора информации (33,8%) преобладали: дефекты сбора анамнеза, неполноценное обследование и консультирование специалистами; недооценка объема кровопотери и степени тяжести состояния пациентки. Дефекты диагностики включали: отсутствие адекватной трактовки клиничко-лабораторных данных при тяжелых осложнениях со стертыми формами течения (ПЭ, метроэндометрит, перитонит); позднюю, неадекватную диагностику гнойно-септических заболеваний и оценку степени генерализации инфекционного процесса; недооценку степени тяжести ПЭ.

В группе NM ненадлежащее качество МП установлено у 25 (80,6%), надлежащее — у 6 (19,4%) пациенток. Из 314 дефектов 67 (21,3%) были допущены на амбулаторном, 247 (78,7%) — на госпитальном этапе. На обоих этапах преобладали дефекты лечения — 126 (40,1%), сбора информации — 111 (34,5%) (табл. 5).

В женской консультации дефекты сбора информации (49,2%) были представлены: некачественным сбором анамнеза, недооценкой жалоб и факторов риска; неполной или несвоевременной диагностикой экстрагенитальной и акушерской патологии; отсутствием обследования на тромбофилию, консультации гематологом; недооценкой тяжести состояния пациенток и объема кровопотери. Дефекты диагностики заключались в неадекватном выявлении акушерских осложнений — 16,4%. Дефекты лечения (12,0%) состояли в назначении непоказанных препаратов либо в отсутствии лечения. Дефекты приемственности (12,0%) состояли в отсутствии направления пациенток на госпитализацию, дефекты оформления документации

Таблица 4. Структура дефектов медицинской помощи в группе MM**Table 4.** Structure of medical care defects in the MM group

Наименование дефекта The name of the defect	Этап Stage				Всего Total (197)	
	Амбулаторный Outpatient (46)		Госпитальный Stationary (151)			
	n	%	n	%	n	%
Сбор информации Collection of information	17	37,0	51	33,8	68	34,5
Постановка диагноза Diagnosis	6	13,0	15	9,9	21	10,7
Преемственность Succession	5	10,9	6	4,3	11	5,6
Лечение Treatment	14	30,5	70	46,4	84	42,6
Оформление документации Paper work	4	8,6	9	6,0	13	6,6
Всего Total	46	23,4	151	76,6	197	100

(10,4%) — в отсутствии информированного отказа от лечения / согласия на лечение.

Структура дефектов в стационаре также представлена дефектами сбора информации (31,5%); постановки диагноза (8,5%); лечения (47,8%); маршрутизации (7,7%), оформления документации (4,5%). Дефекты сбора информации заключались: в некачественном сборе анамнеза, недооценке факторов риска и жалоб, неполном или несвоевременном объеме диагностических мероприятий; в неполноценном обследовании и консультировании другими специалистами; в недооценке объема кровопотери и степени тяжести состояния пациентки; в отсутствии адекватной трактовки клинико-лабораторных данных при тяжелых осложнениях со стертыми формами течения (ПЭ, метроэндометрит, перитонит). Диагностические дефекты включали позднюю, неадекватную диагностику гнойно-септических заболеваний и неадекватную оценку степени генерализации инфекционного процесса; недооценку степени тяжести ПЭ и кровопотери. Большинство дефектов связаны с лечением: назначение непоказанных препаратов, нарушение схем и порядков их применения, особенно антибиотиков; необоснованное пролонгирование беременности (ПОНРП, ПЭ тяжелой степени); непоказанное консервативное родоразрешение; запоздалая операция КС, недостаточный объем операции, запоздалая операция экстирпации матки; недоучет кровопотери и ее неадекватное восполнение; непоказанные оперативные вмешательства (повторные гистероскопии и выскабливание стенок полости матки на фоне сепсиса); запоздалый перевод пациенток на ИВЛ; интраоперационные повреждения внутренних органов; нарушение порядков клинических протоколов.

В группе ММ на амбулаторном этапе дефекты диагностики составили 13,0%, преемственности — 10,9%; в стационаре соответственно — 9,9% и 4,3%. В группе NM дефекты постановки диагноза и преемственности составили: в женской консультации — 16,4% и 12,0%, в стационаре — 8,5% и 7,7%. Анализ показал, что в группах ММ (19) и NM (31) на амбулаторном этапе дефекты диагностики были допущены у каждой 3-й, дефекты преемственности — у каждой 4-й пациентки. В стационаре в обеих группах дефекты постановки диагноза отмечены более чем у половины пациенток; дефекты преемственности — у каждой 3-й умершей и более чем у половины «едва выживших» пациенток.

Большинство пациенток обеих групп получили МП неадекватного качества. В результате комиссионных СМЭ в большинстве клинических ситуаций установлено наличие косвенной, у 2 (6,6%) пациенток группы NM — прямой причинно-следственной связи между наступлением неблагоприятного исхода и дефектами МП (табл. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованные группы ММ и NM были представлены преимущественно повторнородящими женщинами с отягощенным анамнезом и с осложненным течением беременности. Все пациентки страдали не менее чем двумя соматическими заболеваниями, чаще — хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, носоглотки и патологией сердечно-сосудистой системы; почти у всех акушерско-гинекологический анамнез был отягощен искусственными и самопроизвольными абортами, воспалительными заболеваниями влагалища, шейки матки и хроническими ВЗОМТ. Беременность у всех пациенток сопровождалась осложне-

Таблица 5. Структура дефектов медицинской помощи в группе NM

Table 5. Structure of medical care defects in the NM group

Наименование дефекта The name of the defect	Этап Stage				Всего Total (314)	
	Амбулаторный Outpatient (67)		Госпитальный Stationary (247)			
	n	%	n	%	n	%
Сбор информации Collection of information	33	49,2	78	31,5	111	35,4
Постановка диагноза Diagnosis	11	16,4	21	8,5	32	10,2
Преемственность Succession	8	12,0	19	7,7	27	8,6
Лечение Treatment	8	12,0	118	47,8	126	40,1
Оформление документации Paper work	7	10,4	11	4,5	18	5,7
Всего Total	67	21,3	247	78,7	314	100

ниями, среди которых преобладали: угроза прерывания беременности; ПЭ тяжелой степени, ХПН, ХВГП, анемия; ОРВИ на фоне беременности. Хотя все пациентки входили в группу высокого перинатального риска, большинство из них завершили беременность в акушерских стационарах 2-го уровня. У большинства женщин произошли срочные роды; в группе ММ более половины пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, в группе NM преобладало оперативное родоразрешение.

Среди осложнений родов в группе ММ преобладали: преждевременное или раннее излитие околоплодных вод; гипотоническое кровотечение; более половины умерших перенесли патологическую акушерскую кровопотерю. Каждой 5-й пациентке проведены операции: РОМП, баллон-

Таблица 6. Оценка качества медицинской помощи пациенткам в группе ММ и NM с учетом причинно-следственных связей

Table 6. Assessment of the quality of medical care provided to patients of the MM and NM groups, taking into account cause-and-effect relationships

Качество медицинской помощи / причинно-следственная связь Quality of medical assistance / cause-and-effect relationship	ММ (n=19)		NM (n=31)	
	n	%	n	%
Неадекватное качество медицинской помощи Inadequate quality of medical assistance	16	84,3	25	80,6
Надлежащее качество медицинской помощи Proper quality of medical assistance	3	15,7	6	19,4
Связь не установлена No connection established	3	15,7	7	22,5
Косвенная связь Indirect connection	16	84,3	22	71,0
Прямая связь Direct connection	-	-	2	6,5
Всего Total	19	100	31	100

ная тампонада матки; каждой 3-й — экстирпация матки. Послеродовые осложнения были представлены: метроррагией, ССВО, СПОН; анемией тяжелой степени. Высокая доля диагностики послеродового метроррагического кровотечения в группе ММ и такая же доля развития СПОН (характерного для тяжелого сепсиса) при низкой доле диагностики сепсиса свидетельствуют, по-видимому, о гиподиагностике генерализованных форм инфекции у умерших пациенток.

В группе ММ осложнения родов были представлены в основном гипотоническим кровотечением, ПОНРП, более чем у половины пациенток — ГШ, осложнениями ПЭ тяжелой степени и наличием клинически узкого таза у каждой 5-й роженицы. Каждой 5-й пациентке на этапах борьбы с нарастающей кровопотерей были проведены наложение гемостатических швов на матку и перевязка сосудов, половине пациенток — экстирпация матки. В послеродовом периоде преобладали гнойно-септические заболевания: в равных долях — метроррагия и сепсис; у половины пациенток развилась анемия тяжелой степени.

Более чем у половины пациенток обеих групп течение родов осложнилось массивной акушерской кровопотерей и ГШ. Обращают на себя внимание различия в выборе методов гемостаза. Так, у пациенток группы ММ предпочтение было отдано управляемой баллонной тампонаде матки (17,6%), доля наложения гемостатических швов и перевязка сосудов составила всего 5,9%, а экстирпация матки была проведена у 11,8% пациенток. В группе ММ баллонную тампонаду матки проводили редко (3,4%), чаще прибегали к наложению гемостатических швов, перевязке сосудов (20,7%); экстирпация матки была проведена почти половине пациенток (48,3%). По-видимому, формальное выполнение поэтапного хирургического гемостаза согласно нормативным документам без адекватной оценки объема и скорости кровопотери вело к потере времени, нарастанию тяжести состояния пациентки, что предопределило фатальный исход.

Состояние новорожденных, родившихся живыми, в обеих группах в большинстве случаев соответствовало удовлетворительному, а преобладание неблагоприятных исходов в целом было связано с высокой долей антенатальной потери.

Среди причин ММ лидировали осложнения ПЭ, сепсиса и ГШ. Большинство пациенток погибли в 1-е сут после завершения беременности от кровотечения и молниеносного сепсиса. Гибель родильниц после 10 сут наступала от прогрессирующего СПОН и сепсиса. Причинами опасных состояний у пациенток группы ММ явились: ГШ, сепсис и осложнения ПЭ.

Большинству пациенток обеих групп была оказана МП ненадлежащего качества. Большинство дефектов было допущено в стационаре, где преобладали дефекты лечения. Дефекты амбулаторного этапа были связаны в основном со сбором информации. Доля дефектов постановки диагноза и преемственности на амбулаторном и госпитальном этапах оказалась невысокой, но именно они зачастую предопределяли развитие цепи драматических событий.

Между наступлением неблагоприятных исходов и дефектами МП в большинстве ситуаций была установлена косвенная причинно-следственная связь, поскольку в основе развития критических состояний лежали индивидуально обусловленные тяжелые осложнения, а не собственно дефекты, что не исключает значимость последних в совокупности причин наступления тяжелых материнских исходов.

Литература/References

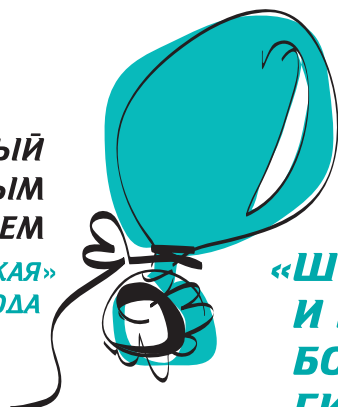
1. Айламазян Э.К., Атласов В.О., Ярославский В.К. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (near miss). Журнал акушерства и женских болезней. 2016;4:15–23.
2. Айламазян Э.К., Атласов В.О., Ярославский В.К. Audit of quality of medical care in critical conditions in obstetrics (near miss). Journal of obstetrics and women's diseases. 2016;4:15–23 (in Russ.).
3. Методическое письмо «Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году». Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2015.
4. [Methodological letter «Maternal mortality in the Russian Federation in 2014». Ministry of health of the Russian Federation. Moscow, 2015 (in Russ.).]
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status Praesens; 2017;3: 872 с.
6. [Radzinsky V.E. Obstetric aggression. M.: Publishing House of the journal Status Praesens; 2017;3:872 p. (in Russ.).]
7. Репина М.А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики. М.: СИМК, 2014: 248 с.
8. [Repina M. Eclampsia. Error of obstetric tactics. M.: SIMC, 2014: 248 p. (in Russ.).]
9. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Гуженко М.Д. Карта дефектов медицинской помощи: пособие для медицинских работников и экспертов по дефектам оказания медицинской помощи. 3-е изд. доп. М., 2016. 501 с.
10. [Starchenko A.A., Tarasova O.V., Saldeva O.V., M. D. engineering College Map of defects of medical care: a Handbook for health workers and experts on the defects of rendering of medical aid. 3rd ed. EXT. M., 2016. 501 p. (in Russ.).]
11. Bacci A., Lewis G., Baltag V., Betrand A. P. The Introduction of Confidential Enquiries into Maternal Deaths and NearMiss. Case Reviews in the WHO European Region. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128727/RHM30-Bacci.pdf.
12. Добровольская И.А., Беженарь В.Ф., Левина Т.А. Анализ материнской смертности по материалам судебно-медицинских комиссионных экспертиз. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017;3:26–30.
13. [Bezhenar V.F., Dobrovol'skaya I.A., Levina T.A. Analysis of maternal mortality from forensic examinations. Obstetrics and gynecology of St. Petersburg. 2017;3:26–30 (in Russ.).]
14. Alkema L., Chou D., Hogan D. et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Lancet. 2016;387(10017):462–474.

Сведения об авторах: *Беженарь Виталий Федорович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии. Добровольская Ирина Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Левина Татьяна Анатольевна — к.м.н., государственный судебный эксперт, врач судебно-медицинский эксперт отдела сложных экспертиз Санкт-Петербургского ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы». 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Контактная информация: Беженарь Виталий Федорович, e-mail: bez-vitaly@yandex.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 09.07.2018.*

About the authors: *Vitaliy F. Bezhenar, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Chief of Hospital of Obstetrics and Gynecology. Irina A. Dobrovol'skaya, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Tatyana A. Levina, PhD, the state forensic expert, physician forensic expert of the Department of Complex Examinations of St. Petersburg "Bureau of Forensic Medical Examination". 10, Ekaterininsky pr., St. Petersburg, 195067, Russian Federation. Contact information: Vitaliy F. Bezhenar, e-mail: bez-vitaly@yandex.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.07.2018.*

**V МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ**

**МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»
25–27 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА**



«ШЕЙКА МАТКИ И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ»

Что в научной программе?

- Стратегии профилактики РШМ: опыт зарубежья, российские реалии. Дискуссионные вопросы.
- Взаимодействие гинеколога, кольпоскописта, цитолога: когда в товарищах согласие есть.
- Классическая и жидкостная цитология: плюсы и минусы. Что когда предпочесть?
- Кольпоскопия: от нормы к болезни и обратно.
- Болезни шейки матки на фоне воспаления: оптимизируем клиническую тактику.
- Ошибки в диагностике и терапии урогенитальных инфекций.
- Нормативно-правовое регулирование в эстетической гинекологии. Работа с претензиями пациенток.
- Дизайн промежности. Хирургические и альтернативные технологии. Филлеры, нитевая и лазерная коррекция.
- Осложнённые формы генитального пролапса: решение злободневной клинической задачи.



ОнкоПатруль



StatusPraesens
Profimedia

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Facebook: facebook.com/stpraesens; профиль в Instagram: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин

Д.м.н. И.О. Боровиков, профессор И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен опыт ведения пациенток с различными инфекциями урогенитального тракта (бактериальный вагиноз в сочетании с урогенитальным кандидозом и хламидийной инфекцией, бактериальный вагиноз во время беременности). Представлены клинические особенности сочетанных форм урогенитальной инфекции у женщин и предложены варианты лечения данной патологии с оценкой их клинической и микробиологической эффективности.

Цель исследования: оценка клинического опыта различных вариантов ведения женщин с урогенитальными инфекциями.

Материал и методы: проведен анализ терапии 63 пациенток со смешанной формой урогенитальной инфекции (сочетание бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза ($n=32$) и бактериального вагиноза с хламидийной инфекцией ($n=31$)), а также 28 беременных женщин в сроке гестации 28–36 нед. с диагностированным бактериальным вагинозом. Оценка состояния микробиоты урогенитального тракта проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Диагностика хламидийной инфекции выполнялась методом ПЦР. Диагностика инфицированности различными видами *Candida spp.* проводилась путем прямой микроскопии, посева с выделением чистой культуры и окончательной идентификации возбудителя. Количественная оценка урогенитальной биоты проводилась в абсолютных и относительных показателях. Лечение бактериального вагиноза в сочетании с вульвовагинальным кандидозом проводилось местно клиндамицина фосфатом и системно флуконазолом, при сочетании бактериального вагиноза и хламидийной инфекции использовались клиндамицин с азитромицином, у беременных во II–III триместрах лечение бактериального вагиноза проводилось клиндамицином в сочетании с натамицином.

Результаты исследования: клиническое излечение пациенток, больных бактериальным вагинозом в сочетании с кандидозом, после проведения комплексной терапии клиндамицином в сочетании с флуконазолом составило $87,5 \pm 4,6\%$, микробиологическое — $82,3 \pm 6,1\%$. Для пациенток с бактериальным вагинозом в сочетании с хламидийной инфекцией и терапией клиндамицина фосфатом в сочетании с азитромицином клиническая эффективность составила $82,8 \pm 8,2\%$, микробиологическая — $79,6 \pm 5,9\%$. Микробиологическая эффективность лечения бактериального вагиноза клиндамицина фосфатом во II–III триместрах беременности составила $86,3\%$.

Выводы: выявлена высокая эффективность местной терапии бактериального вагиноза антибактериальным препаратом — клиндамицина фосфатом (который также можно применять во II и III триместрах беременности), в качестве антимикотической терапии не теряет своей актуальности и эффективности системный противогрибковый препарат флуконазол.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, хламидийная инфекция, антимикотики, флуконазол, клиндамицина фосфат.

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):26–32.

Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women

I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, E.R. Rubinina

Kuban state medical university, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

The article considers experience of managing the patients with various infections of the urogenital tract (bacterial vaginosis in combination with urogenital candidiasis and chlamydia infection, bacterial vaginosis during pregnancy). The clinical features of combined forms of urogenital infection in women are presented and variants of treatment of this pathology are offered with an assessment of their clinical and microbiological efficacy.

Aim: assessment of clinical experience of various options for the management of women with urogenital infections.

Patients and Methods: the article presents the analysis of the therapy of 63 patients with a mixed form of urogenital infection (a combination of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidosis — $n=32$ and bacterial vaginosis with chlamydial infection — $n=31$), and 28 pregnant women in gestation period 28–36 weeks with diagnosed bacterial vaginosis. An assessment of the state of microbiota in the urogenital tract was carried out using a polymerase chain reaction (PCR) in real time. Diagnosis of Chlamydia infection was carried out by PCR. Diagnosis of infection with various species of *Candida spp.*: direct microscopy, seeding with pure culture separation and the final identification of the pathogen. Quantitative assessment of urogenital biota was carried out in absolute and relative values. Treatment of bacterial vaginosis in combination with vulvovaginal candidiasis was conducted locally clindamycin phosphate and systemic fluconazole, with the combination of bacterial vaginosis and chlamydia infection used clindamycin with azithromycin, in pregnant women in the II–III trimester treatment of bacterial vaginosis was clindamycin in combination with natamycin.

Results: clinical cure of patients with bacterial vaginosis in combination with candidiasis with complex therapy with clindamycin combined with fluconazole was $87.5 \pm 4.6\%$, microbiological — $82.3 \pm 6.1\%$. For patients with bacterial vaginosis in combination with chlamydial infection and clindamycin phosphate therapy in combination with azithromycin, the clinical efficacy was $82.8 \pm 8.2\%$, the microbiological efficacy was $79.6 \pm 5.9\%$. The microbiological efficacy of treatment of bacterial vaginosis with clindamycin phosphate in the II–III trimesters of pregnancy was 86.3% .

Conclusions: high efficacy of local therapy of bacterial vaginosis with antibacterial drug clindamycin phosphate (which can also be used in the II and III trimester of pregnancy) is revealed, the systemic antifungal drug fluconazole does not lose its relevance and efficacy as antimycotic therapy.

Key words: bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, chlamydia infection, antimycotics, fluconazole, clindamycin phosphate.

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *Russian journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):26–32.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема роста инфекций, передаваемых половым путем, и воспалительных заболеваний органов малого таза является традиционно актуальной на протяжении последних лет. Воспалительные заболевания урогенитального тракта, обусловленные патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, остаются серьезной проблемой в связи с возможностью развития тяжелых осложнений, связанных с репродуктивной функцией. В структуре гинекологических нозологий они занимают первое место и выявляются у 60–65% всех гинекологических больных [1, 2]. В настоящее время для инфекционных заболеваний женских половых органов характерны смешанная этиология, стертая или бессимптомная клиническая картина, высокая частота микст-инфекций, склонность к рецидивированию [3–5]. Инфекционный вульвовагинит может быть результатом размножения патогенных или условно-патогенных микроорганизмов, которые становятся патогенными в результате дисбаланса в экосистеме, развившегося вследствие каких-либо заболеваний или их лечения [6–8]. Этиология вагинитов разнообразна: *Trichomonas vaginalis* (до 10% от числа вульвовагинитов), *Candida spp.* (до 25%), анаэробные микроорганизмы (до 30%), смешанные инфекции (15–20%) [6, 9]. Этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии, при этом в 20% случаев возбудителей выявить не удается [10, 11].

Воспалительные заболевания довольно часто протекают торпидно, без проявлений общей интоксикации и выраженного болевого синдрома. Это приводит к поздней диагностике и лечению, которое в ряде случаев не проводят вообще. Все эти факторы способствуют формированию различных осложнений на уровне шейки матки, матки и ее придатков [12, 13]. Последнее десятилетие в структуре инфекций нижнего отдела половых путей преобладают бактериальный вагиноз и кандидоз гениталий, часто характеризующиеся рецидивирующим течением. Причины рецидивов разнообразны: неполная санация влагалища, низкая комплаентность пациенток, сохраняющийся или сформировавшийся на фоне терапии дисбиоз влагалища [12–15], неконтролируемое применение антибактериальных препаратов, эндокринная патология, нарушения локального мукозального иммунитета [16, 17]. Имеет определенное значение неадекватная контрацепция (химические спермициды, комбинированные гормональные контрацептивные средства с высоким содержанием эстрогенов, нарушение

правил применения внутриматочной контрацепции, иммунодефицитные состояния, особенно на уровне вагинального эпителия [12, 18, 19].

Кроме того, инфекционная патология урогенитального тракта у женщин занимает одно из ведущих мест в структуре материнской заболеваемости и смертности. Интерес к этой проблеме связан не только с ее частотой, но и с возможностью передачи инфекции плоду, перинатальными потерями и заболеваемостью детей первых дней жизни. Инфекционный процесс нарушает физиологическое течение беременности, что может сопровождаться ее несвоевременным прерыванием и осложненным течением (травматизм в родах, послеродовые инфекционные осложнения) [12, 16, 18, 19].

Международные и российские рекомендации по лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза предусматривают несколько схем терапии данных заболеваний [20–22]. При этом основными целями лечения считаются: клиническое выздоровление; нормализация микробиологических показателей; предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур. Элиминация анаэробных микроорганизмов достигается с помощью применения препаратов группы 5-нитроимидазола или клиндамицина [20]. Из системных антимикотиков наиболее распространены и эффективны на сегодняшний день признан флуконазол [23]. Наибольшие трудности в выборе терапии бактериального вагиноза представляют собой беременные женщины, тем не менее местное применение клиндамицина фосфата во II–III триместрах гестации не противопоказано [20–21], а антимикотический антибиотик натамицин может применяться даже в I триместре [23].

С учетом вышеизложенного **целью настоящей работы** является оценка клинического опыта различных вариантов ведения женщин с урогенитальными инфекциями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ терапии 32 пациенток со смешанной формой урогенитальной инфекции (сочетание бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза), 31 пациентки с сочетанной инфекцией урогенитального тракта (бактериальный вагиноз и хламидийная инфекция) и 28 беременных женщин в сроке гестации 28–36 нед. с диагностированным бактериальным вагинозом. Исследования проводились на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, в жен-

ских консультациях г. Краснодара. Всем женщинам проведено обследование согласно приказу № 572н от 12.11.2012 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Состояние вагинальной микрофлоры оценивали по унифицированной схеме Херлена с классификацией результатов по Е.Ф. Кире (2011) [12]. Для обнаружения *C. trachomatis* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Оценка состояния микробиоты урогенитального тракта проводилась с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) путем проведения анализа Фемофлор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва), диагностика инфицированности различными видами *Candida spp.* — с помощью прямой микроскопии, посева с выделением чистой культуры и окончательной идентификации возбудителя (система API 20 C Aux BioMerieux, Франция). Количественная оценка урогенитальной биоты проводилась в абсолютных и относительных показателях. Абсолютный показатель количества исходной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) рассчитывали методом прямого сравнения графиков накопления (Ср). В абсолютных значениях выражали следующие показатели: общую бактериальную массу (ОБМ), содержание *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* (*urealyticum+parvum*), *Candida spp.* Диагностически значимый показатель для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* был принят равным 10⁴ ГЭ/мл, *Candida spp.* — 10³ ГЭ/мл. Для количественной оценки нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) использовали относительные показатели, которые рассчитывали как разницу логарифмов по основанию 10 по формуле: $\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y$. Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. При величине данной разницы >1 расценивали снижение нормофлоры как значительное. Относительный показатель УПМ представлял собой разницу логарифмов нормофлоры и конкретного микроорганизма и в норме должен быть не менее 3. Анализ результатов лабораторного заключения позволяет учитывать взаимное содержание (доли) нормофлоры и УПМ. С целью оценки долевого содержания нормофлоры и УПМ рассчитывали сумму всех выделенных микроорганизмов. Для объективизации полученных данных и удобства интерпретации результатов долю нормофлоры

и УПМ рассчитывали как процентное отношение абсолютного ее количества к сумме всех выделенных микроорганизмов.

Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерия Стьюдента (t) для независимых групп. Анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СМЕШАННАЯ ФОРМА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ + ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ) У НЕБЕРЕМЕННЫХ

Наблюдались и были обследованы 32 женщины в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст — 28,1±3,6 года) у которых была диагностирована смешанная форма урогенитальной инфекции (сочетание бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза). По поводу вульвовагинального кандидоза было зарегистрировано первичное обращение (острый вульвовагинальный кандидоз). Все больные, включенные в выборку, в той или иной степени имели определенные клинические проявления (рис. 1). Превалировали жалобы на выделения из половых путей в повышенном количестве «слизисто-молочного» и «творожистого» характера с неприятным запахом, субъективные ощущения в виде зуда, жжения, боли при мочеиспускании, болезненности полового акта (диспареуния).

При объективном исследовании отмечались изменения слизистых, характерные для вульвовагинита (отечность, гиперемия слизистых влагалища и вульвы, иногда изъязвления и трещины в области наружных половых органов), мацерация половых губ и аногенитальной зоны.

Вагинальная микроскопическая картина морфотипов микроорганизмов соответствовала понятию вагинального дисбиоза. Нормальное количество лактобацилл определялось лишь в 9,4% случаев, при этом условно-патогенная микрофлора в основном была представлена *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.* и *Bacteroides spp.* — 93,7%, 78,1% и 43,7% соответственно (рис. 2).

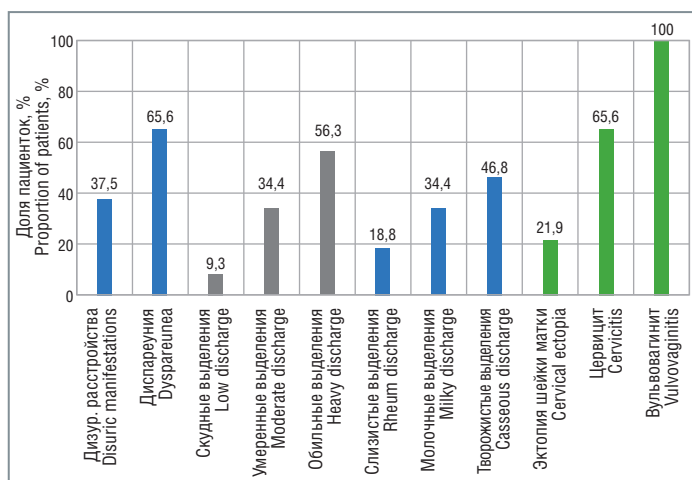


Рис. 1. Клиническая картина пациенток со смешанной инфекцией УГТ (n=32)

Fig. 1. Clinical picture of the patients with a mixed infection of the urogenital tract (n=32)

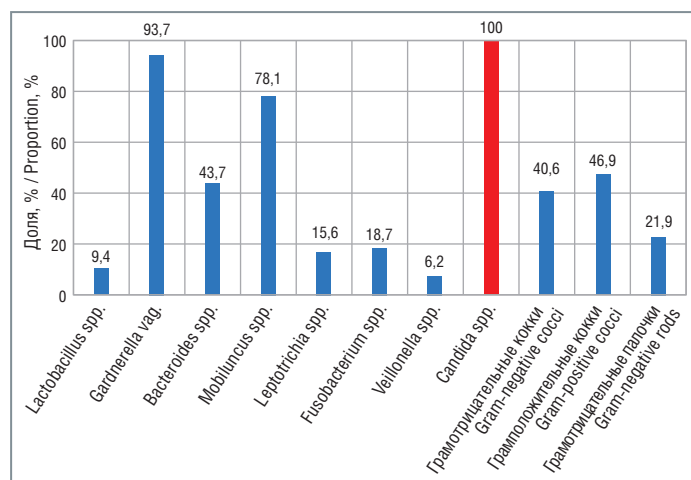


Рис. 2. Морфотипы вагинальной микробиоты (n=32)

Fig. 2. Morphotype of vaginal microbiota (n=32)

Таблица 1. Чувствительность *Candida* к антимикотикам (критерии NCCLS) (%)
Table 1. Sensitivity *Candida* to antimycotic (criteria NCCLS) (%)

Грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida species</i>	Антимикотик Antimycotic			
	<i>Клотримазол</i> <i>Clotrimazole</i>	<i>Флуконазол</i> <i>Fluconazole</i>	<i>Кетоконазол</i> <i>Ketoconazole</i>	<i>Натамицин</i> <i>Natamycin</i>
<i>C. albicans</i> (n=29)	72,4	93,1	62,1	55,2
<i>C. glabrata</i> (n=8)	62,5	75,0	75,0	50,0
<i>C. tropicalis</i> (n=2)	50,0	100	50,0	—
<i>C. parapsilosis</i> (n=1)	—	100	—	—
<i>C. krusei</i> (n=2)	100	100	100	50,0

Также преобладала кокковая микрофлора (в сумме 87,5%). Оценка признаков бактериального вагиноза по методу Ньюджента (1991) выявила в 100% случаев 7–10 баллов (бактериальный вагиноз).

В соответствии с критериями NCCLS выделенные штаммы *C. albicans* оказались наиболее чувствительными к флуконазолу. *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* проявили себя более устойчиво к современным антимикотикам, но, учитывая их малую выборку, результаты считаются нерепрезентативными (табл. 1).

На основании клинико-микробиологического обследования данному контингенту пациенток была назначена комплексная терапия, включавшая местное применение клиндамицина фосфата (Далацин® (Pfizer Inc., USA) — вагинальные суппозитории 100 мг 1 р./сут № 3) и перорально флуконазол 150 мг (Дифлюкан® (Pfizer Inc., USA)) № 1 (однократно в первый день терапии клиндамицином). Выбор вышеперечисленных препаратов осуществлялся в соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза [20–22].

Клиническое излечение при обследовании через 14 дней после окончания терапии составило 93,7%, остальные 6,3% пациенток зафиксировали значительное улучшение (рис. 3). Через 30 дней излечение (отсутствие симптоматики смешанной инфекции урогенитального тракта) выявлено у 90,6% женщин. При этом частота рецидива (неэффектив-

ность терапии) на данном сроке мониторинга составила 3,1%. Через 60 дней мониторинга частота клинических рецидивов составила 6,3%. Микробиологическая эффективность на данных сроках наблюдения составила, соответственно, 87,5–84,4–75,0%. При этом пациентки с оценкой степени бактериального вагиноза 7–10 баллов по Ньюдженту через 14 дней от начала терапии отсутствовали, а через 1 и 2 мес. их количество составило 6,3%.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность сочетанного применения клиндамицина и флуконазола в терапии смешанных форм урогенитальной инфекции.

СМЕШАННАЯ ФОРМА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ + ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ) У НЕБЕРЕМЕННЫХ

Наблюдалась 31 женщина в возрасте от 19 до 32 лет (средний возраст — 25,4±4,1 года), у которых была диагностирована смешанная форма урогенитальной инфекции (сочетание бактериального вагиноза и хламидийной инфекции). В клинической картине присутствовали жалобы на «слизисто-гноевидные» выделения из половых путей с неприятным запахом, зуд в области половых органов, боли при половом акте и мочеиспускании (рис. 4).

Анализ вагинальной микрофлоры выявил, кроме наличия *C. trachomatis* на фоне выраженного снижения количества лактобактерий, достаточно частое присутствие

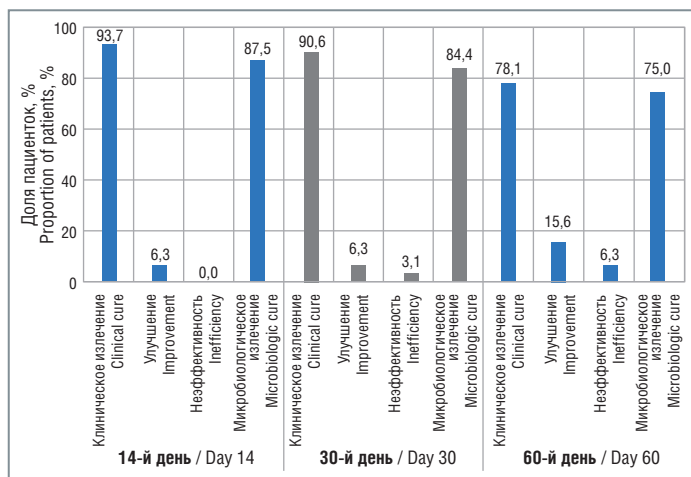


Рис. 3. Клинико-микробиологическая эффективность терапии

Fig. 3. Clinical and microbiological efficacy of therapy

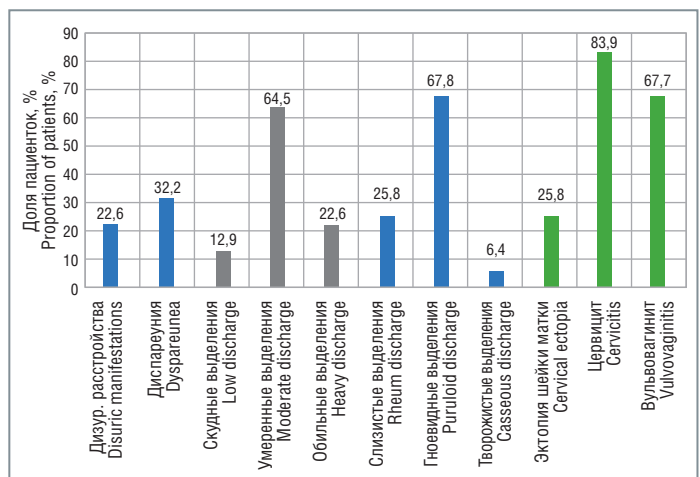


Рис. 4. Клиническая картина пациенток с сочетанием бактериального вагиноза и хламидийной инфекции (n=31)

Fig. 4. Clinical picture of patients with a combination of bacterial vaginosis and chlamydia infection (n=31)

M. genitalium (61,3%), *Ureaplasma spp.* (35,5%) и гарднерелл (83,9%) (рис. 5). Оценка признаков бактериального вагиноза по Ньюдженту выявила в 90,3% 7–10 баллов (бактериальный вагиноз).

Была проведена комплексная терапия, включающая местное применение клиндамицина фосфата (Далацин® вагинальные суппозитории 100 мг 1 р./сут № 3) и перорально азитромицин по схеме (1-й день 500 мг, 2–5-й дни по 250 мг). Через 2 нед. после окончания терапии клиническое излечение (отсутствие симптоматики смешанной инфекции урогенитального тракта) выявлено у 90,3% больных, неэффективность терапии зарегистрирована лишь в 1 случае (3,2%) (рис. 6). Через 1 и 2 мес. излечение составило, соответственно, 83,9 и 74,1%.

Микробиологическая эффективность на данных сроках наблюдения составила, соответственно, 83,9–80,6–74,2%. При этом пациентки с оценкой степени бактериального вагиноза 7–10 баллов по Ньюдженту через 14 дней от начала терапии отсутствовали, а через 1 и 2 мес. их количество составило 9,7%.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ У БЕРЕМЕННЫХ

Проведено лечение 28 беременных женщин с бактериальным вагинозом в сроке гестации 28–36 нед. В клинической картине преобладали жалобы на выделения из половых путей с неприятным запахом, у 42,8% пациенток жалобы отсутствовали. При гинекологическом исследовании выявлялись признаки вагинита (71,4%) и цервицита (57,1%). При микробиологическом исследовании методом ПЦР-РВ обращали на себя внимание низкое содержание лактофлоры (10,7%) и преобладание анаэробной микрофлоры.

В качестве базовой терапии выбраны вагинальный крем 2%, содержащий в 1 г 20 мг клиндамицина фосфата (Далацин® крем вагинальный 100 мг/сут № 7 — 1 аппликатор (5 г) — 100 мг клиндамицина). Лечение сопутствующего кандидоза проводилось полиеновым макролидом (натамицин) (интравагинально в дозе 100 мг 1 р./сут в течение 6 дней). В качестве последующей деконтаминационной терапии проводилось местное лечение эубиотиком, содержащим не менее 100 млн *Lactobacillus acidophilus* (по 1 свече на ночь интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней). Все вышеперечисленные препараты разрешены к применению во II–III триместрах беременности.

Микробиологический контроль эффективности терапии проводился через 7 дней после окончания лечения.

На фоне проводимой деконтаминационной и последующей контаминационной терапии у пациенток зарегистрированы увеличение количества лактобактерий (до 92,8%), уменьшение количества гарднерелл (с 82,1% до 7,1%), нивелирование *Mobiluncus spp.* и *Veillonella spp.*, а также выраженное уменьшение грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у пациенток с различными формами инфекции урогенитального тракта выявлена высокая эффективность местной терапии бактериального вагиноза антибактериальным препаратом — клиндамицином фосфатом (который также можно применять во II и III триместрах беременности), в качестве антимикотической терапии не теряет своей актуальности и эффективности системный противогрибковый препарат флуконазол.

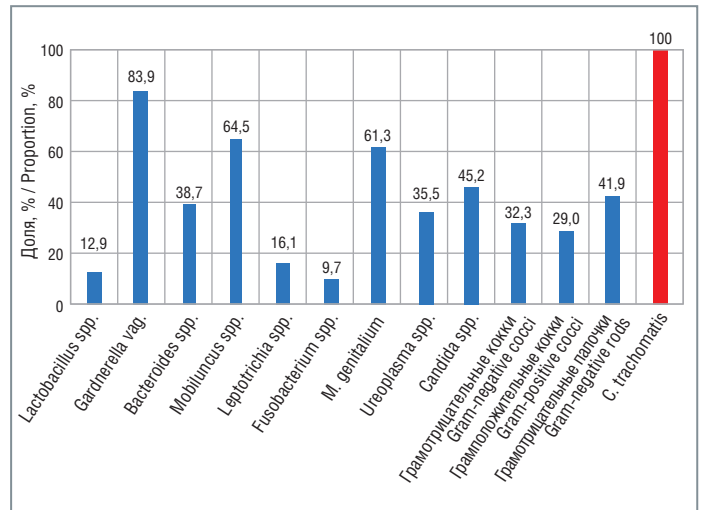


Рис. 5. Морфотипы вагинальной микробиоты (n=31)
Fig. 5. Morphotype of vaginal microbiota (n=31)

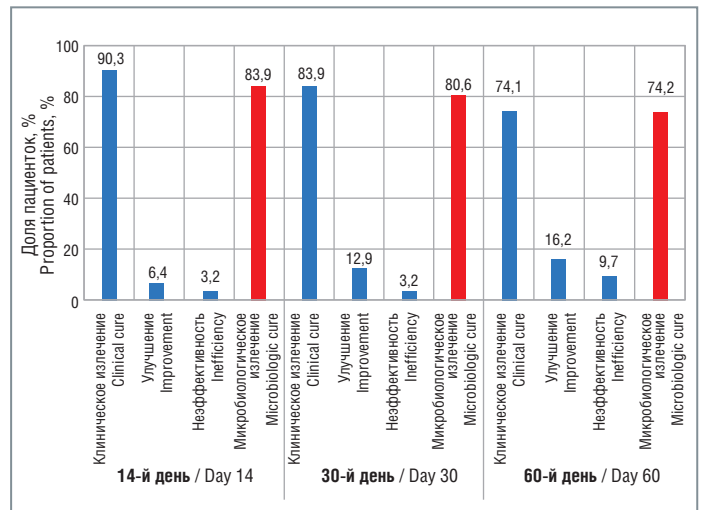


Рис. 6. Клинико-микробиологическая эффективность терапии
Fig. 6. Clinical and microbiological efficacy of therapy

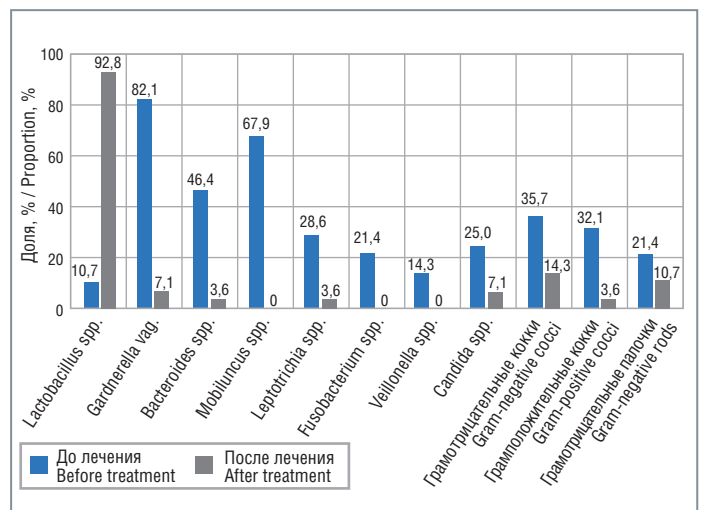


Рис. 7. Динамика микробиологической картины в процессе терапии (n=28)
Fig. 7. Dynamics of microbiological painting in the process of therapy (n=28)



Далацин® – широкий спектр активности в отношении наиболее распространенных возбудителей бактериального вагиноза¹⁻⁵



- Оригинальный клиндамицин
- Золотой стандарт терапии бактериального вагиноза⁶

Краткая информация по применению препарата Далацин®.

Формы выпуска: крем вагинальный 2%, суппозитории вагинальные 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик – линкозамид. **Показания к применению:** Бактериальный вагиноз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата; у пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом в анамнезе ;возраст до 18 лет (данные по безопасности, эффективности отсутствуют). При применении клиндамицина крема интравагинально во II или III триместре беременности увеличения частоты врожденных аномалий плода не отмечалось. Если ДАЛАЦИН® суппозитории вагинальные применяется во время II или III триместров беременности, то неблагоприятное влияние на плод представляется маловероятным. Применение препарата во II-III триместре беременности возможно, если потенциальная польза для матери превосходит риск для плода. В I триместре беременности и в период грудного вскармливания возможно назначение препарата только по абсолютным показаниям, когда потенциальная польза от терапии превосходит потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы:** *Крем вагинальный:* интравагинально один полный аппликатор (5 г крема, примерно 100 мг клиндамицина) предпочтительно перед сном в течение 3 или 7 дней подряд. *Суппозитории вагинальные:* один суппозиторий интравагинально предпочтительно перед сном в течение 3-х последовательных дней. **Побочное действие:** раздражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, боль во влагалище, вагинальный кандидоз, нарушения менструального цикла, дизурия, пиелонефрит, вагинальные инфекции, грибковые инфекции, спазмы в животе, головная боль, локализованная боль в животе, лихорадка, боль в боку, генерализованная боль, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, сыпь, боль и зуд в месте введения. **Особые указания:** До назначения препарата должны быть исключены Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, N. gonorrhoeae, Candida albicans и Herpes simplex virus. Интравагинальное применение клиндамицина может привести к усиленному росту нечувствительных микроорганизмов, особенно дрожжеподобных грибов. Использование средств из латекса для интравагинального применения во время терапии препаратом не рекомендуется.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкциями: крем П N011553\01, суппозитории – П N011553\02

1. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. Sex Transm Infect. 2004; 80: 8-11.
2. Spiegel C. A. Susceptibility of Mobiluncus species to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds. Antimicrob Agents Chemother, 1987; 31: 249-252.
3. Kharsany ABM, Hoosen A. A., Van den Ende J. Antimicrobial susceptibilities of Gardnerella vaginalis. Antimicrob Agents Chemother, 1993; 37: 2733-2735.
4. Плахова К. И., Атрошкина М. Е., Гомберг М. А. и др. Роль Atopobium vaginae при рецидивировании бактериального вагиноза. Вестник дерматологии и венерологии 2007; 5: 10 – 13.
5. Clindamycin Phosphate Vaginal Cream Prescribing Information, June, 2008. Available at http://media.pfizer.com/files/products/uspi_deocin_vaginal.pdf. Accessed September 5, 2011.
6. Oduyebo OO et al., The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women (Review), The Cochrane Library 2009, Issue 3.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Далацин крем П N011553\01, суппозитории – П N011553\02.



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С) Тел. +7 (495) 287 50 00, факс +7 (495) 287 53 00
PP-CLO-RUS-0053 18.07.2017

Литература/References

1. Thomas R., Jaffe W., Stephens J. et al Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC (MMWR Recomm Rep). 2015;59: 116 p.
2. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Ильина И.Ю. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения. Лечащий врач. 2014;12:40–48. [Savchenko T.N., Khashukoeva A.Z., Ilyina I.U. et al. Inflammatory diseases of the pelvic organs: influence on the reproductive condition of women, prospects of treatment. Doctor. 2014;12:40–48 (in Russ.).]
3. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016;06:87–93. [Shulgenko A.E., Shubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent Mixed Infection urogenital tract in women: strategy correction mukozal Immunity. Consilium Medicum. 2016;06:87–93 (in Russ.).]
4. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 426 с. [Makarov O.V., Aleshkin V.A., Savchenko T.N. Infections in obstetrics and gynecology. M.: MEDpress-inform, 2009. 426 p. (in Russ.).]
5. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р. Уrogenитальный хламидиоз. Гинекология. 2014;1(6):10–14. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R. Urogenital chlamydiosis. Gynecology. 2014;1(6):10–14 (in Russ.).]
6. Martin R., Soberon N., Vazquez F., Suarez J. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. Enferm Infect Microbiol Clin. 2017;26(3):160–167.
7. Handsfield H. Principles of treatment of STD. Sexually transmitted diseases. 2015.3(6):711–721.
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. РМЖ. 2012;18:21–24. [Prilepskaya V.N., Bairamova G.R. Etiopathogenesis, diagnostics and modern direction in treatment of bacterial vaginosis. RMG. 2012;18:21–24 (in Russ.).]
9. Муравьева В.В., Анкирская А.С. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе. Акушерство и гинекология. 2016;6:27–30. [Muraviova V.V., Ankirskaya A.S. Features microecology vagina in bacterial vaginosis and vaginal candidiasis. Obstetrics and Gynecology. 2016;6:27–30 (in Russ.).]
10. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Савельева О.Г., Клишко Н.Н. Возбудители хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита и сочетанных форм генитальных инфекций у женщин. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2017;1:79–82. [Mirzabalaeva A.K., Dolgo-Saburova U.V., Savelieva O.G., Klimko N.N. Pathogens chronic recurrent candidiasis vulvovaginitis and combined forms genital infections in women. Messenger Russian Association Obstetricians-Gynecologists. 2017;1:79–82 (in Russ.).]
11. Роджерс К., Бердалл А. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения. Инфекции, передаваемые половым путем. 2010;3:22–27. [Rodgers K., Berdall A. Recurrent vulvovaginal candidiasis and the reasons for its occurrence. Sexually transmitted infections. 2010;3:22–27 (in Russ.).]
12. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012. 472 с. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012. (in Russ.).]
13. Mardh P., Rodrigues A., Genc N. et al. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis — a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. Int. J. of STD and AIDS. 2012;13:522–539.
14. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Савельева О.Г., Клишко Н.Н. Выбор этиотропного лечения микотических и сочетанных форм генитальных инфекций у женщин. Aqua vitae. 2016;3(4):10–13. [Mirzabalaeva A.K., Dolgo-Saburova U.V., Savelieva O.G. Choice ethiotropic treatment mycotic and combined forms genital infections in women. Aqua vitae. 2016;3(4):10–13 (in Russ.).]
15. Sobel J., Peipert J., McGregor J. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. Clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011;9:9–15.
16. Weir E. Bacterial vaginosis: more questions than answers. Clin. Med. Am. J. 2014;5(171):448.
17. Alfonsi G., Shlay J., Parker S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? J. Fam.Pract. 2014;8(53):650–652.
18. Patel D., Gillespie B., Sobel J. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014;3(190):644–653.
19. Klebanoff M., Schwabke J., Zhang J. et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2014;2(104):267–272.

20. Малова И.О., Рахматулина М.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2013. 16 с. [Malova A.O., Rakhmatulina M.R. et al. Federal clinical recommendations for the management of patients with bacterial vaginosis. M., 2013. 16 p. (in Russ.).]
21. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и уrogenитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс. 2012. 112 с. [Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections: clinical recommendations. Russian society of Dermatovenerologists and beauticians. M.: Business Express. 2012. 112 p. (in Russ.).]
22. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections: Overviews and Estimates. WHO. HIV/AIDS: World Health Organization. 2011.
23. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010. 410 p. URL: <http://www.phacaspc.gc.ca>.

Сведения об авторах: Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии; Рубинина Эдита Рубеновна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. **Контактная информация:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в предоставленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 24.07.2018.**

About the authors: Igor O. Borovikov — MD, AP of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Irina I. Kutsenko — MD, professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Edita R. Rubinina — Graduate student. The Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Kuban state medical university, Krasnodar, Ministry of Health of Russia. 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. **Contact information:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 24.07.2018.**

Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.Ю. Ильина, к.м.н. М.Р. Нариманова, к.м.н. Д.М. Ибрагимова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболический синдром (МС) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности. Известно, что эстрогендефицитное состояние неблагоприятно влияет на липидный спектр крови, состояние сосудов и, следовательно, на состояние и работу сердца и мозга.

Цель исследования: выявление влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение МС у пациенток в постменопаузальном периоде.

Материал и методы: было обследовано 109 пациенток постменопаузального периода, возраст которых колебался от 48 до 57 лет (средний возраст — 52,4±3,6 года). Период с момента последней менструации составил от 1 года до 5 лет. Проведены анализ имеющихся жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выполнены лабораторные исследования (биохимический анализ крови, включая липидный профиль, определение уровня эстрадиола), дополнительные инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), велоэргометрия (ВЭМ)).

Результаты исследования: те или иные патологические симптомы со стороны СССР были выявлены у 64 пациенток (58,7%). Была обнаружена зависимость различных проявлений патологического состояния СССР от уровня эстрогенов. Пациенткам, у которых были выявлены изменения липидного профиля, а также показателей ЭКГ, ЭХО-КГ и ВЭМ (n=46), был назначен препарат, содержащий эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг (Анжелик®). Гестагенный компонент данного препарата обладает антиминокортикоидной и антиандрогенной активностью. Применение МГТ в течение 6 мес. у большинства женщин позволило нормализовать уровень АД, показатели липидного спектра крови, улучшить некоторые параметры ЭКГ и ЭХО-КГ.

Заключение: при назначении МГТ, содержащей дроспиренон, наблюдается нормализация АД за счет его антиминокортикоидного эффекта. Также препарат Анжелик® способствует профилактике развития МС, что в конечном итоге позволяет снизить процент смертности от его осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, эстрогендефицитное состояние, артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):33–38.

Metabolic syndrome in postmenopausal women

Yu.E. Dobrokhotova, I.Yu. Il'ina, M.R. Narimanova, J.M. Ibragimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

To date, cardiovascular diseases and metabolic syndrome occupy one of the leading places in structure of morbidity and mortality. It is known that an estrogen deficiency state adversely affects blood lipid spectrum, state of vessels and, consequently, condition and work of the heart and brain.

Aim: to identify influence of menopausal hormone therapy (MHT) on course of the metabolic syndrome in postmenopausal women.

Patients and Methods: 109 postmenopausal women, whose age ranged from 48 to 57 years (mean age 52.4±3.6 years), were examined. A period since the last menstruation was from 1 year to 5 years. Analysis of available complaints from the cardiovascular system, measurement of blood pressure (BP) and pulse were performed; laboratory tests (biochemical blood test, including a lipid profile, an estradiol level determination) and additional instrumental studies (electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO), veloergometry (VEM)) were carried out.

Results: one or another pathological symptom from the cardiovascular system was detected in 64 patients (58.7%). Dependence of various manifestations of a pathological state of the cardiovascular system on the level of estrogens was revealed. Treatment was prescribed to patients who had changes in the lipid profile, as well as ECG, ECHO and VEM (n = 46). A drug containing estradiol 1 mg / drospirenone 2 mg (Angeliq®) was prescribed. A gestagenic component in this medication has antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. The use of MHT for 6 months in most women allowed normalizing the level of blood pressure, lipid profile, improving some parameters of the ECG and ECHO.

Conclusion: with the administration of MHT, containing drospirenone, a decrease in blood pressure is observed due to its diuretic effect. Also, the medication Angeliq® helps to prevent development of the metabolic syndrome, which ultimately reduces the mortality rate from its complications.

Key words: metabolic syndrome, estrogen deficiency, arterial hypertension, atherosclerosis, diseases of the cardiovascular system, menopausal hormonal therapy, Angeliq®.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu., Narimanova M.R., Ibragimov J.M. Metabolic syndrome in postmenopausal women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):33–38.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что эстрогендефицитное состояние неблагоприятно влияет на липидный спектр крови, состояние сосудов и, следовательно, состояние и работу сердца и мозга [1, 2]. Одним из первых исследований, в котором была прослежена взаимосвязь между развитием гипоестрогении и сердечно-сосудистой патологии, было Фремингемское исследование, проводившееся в американском штате Массачусетс [3]. В данном исследовании обнаружена взаимосвязь между менопаузальным статусом и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была случайной находкой. В дальнейшем полученные данные подтвердились в исследованиях других авторов [4–6].

Следует отметить, что с каждым десятилетием жизни частота смерти от ССЗ увеличивается в 3–5 раз [7–12]. Атеросклероз принято рассматривать как дегенеративное заболевание сосудов, являющееся в настоящее время наиболее частой причиной смерти и потери трудоспособности в большинстве развитых стран [13]. Повышенный уровень липидов в плазме и высокое артериальное давление (АД) — два основных фактора, вызывающих возникновение атеросклероза. Поэтому заболевание редко развивается у лиц, имеющих уровень холестерина менее 4 ммоль/л. Примерно у 2/3 людей из обследованных популяций атеросклероз начинается с нарушения обмена холестерина или липопротеинов.

Недостаточность эстрогенов оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина [1, 10, 13]. Гиперинсулинемия может явиться прямой причиной возрастания риска ИБС за счет усиления атерогенеза, а также за счет повышения уровня триглицеридов и содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уменьшения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Многие годы считалось, что ожирение является протективным фактором в отношении развития вазомоторных симптомов, т. к. андрогены ароматизируются в эстрогены в жировой ткани. Однако в крупных наблюдательных исследованиях было показано, что ожирение — один из главных факторов, предрасполагающих к появлению приливов [14].

Накопление висцерального жира, надежным маркером которого является увеличение окружности талии, особенно у женщин с нормальным весом, формируется постепенно и является важным предиктором метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия (повышение уровня триглицеридов, снижение уровня ЛПВП и повышение содержания ЛПНП) [15, 16].

Постепенно у пациенток в постменопаузальном периоде создаются благоприятные условия для формирования метаболического синдрома (МС), который характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающими нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензией (АГ) [15].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), критерии диагностики МС у женщин следующие [15, 17]:

- центральное ожирение — увеличение окружности талии более 80 см;
- триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л;
- ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;

- систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой) $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Для подтверждения наличия МС у пациенток необходимо наличие 3 из 5 критериев [17].

Впервые эстрогены с целью устранения их дефицита были использованы для уменьшения симптомов менопаузы. Однако ученые заметили, что помимо уменьшения приливов, потливости и других климактерических симптомов эстрогены, принимаемые в постменопаузе, снижают общую смертность. Причем более длительное применение давало больший эффект [18–21]. У женщин, применявших эстрогены в течение 15 лет и более, отмечено снижение смертности на 31%. При рассмотрении отдельных причин смерти оказалось, что у пользовавшихся эстрогенами была меньшей смертность от инфаркта миокарда, хронических заболеваний сердца и инсультов [7, 22–24].

В дополнение к кардиоваскулярному протективному действию эстрадиол также улучшает течение существующего ССЗ, уменьшая частоту приступов стенокардии и подъемов АД. Среди женщин с ангиографически подтвержденной ИБС выживаемость на фоне приема эстрогенов значительно выше [7].

Таким образом, эстрогены обладают потенциалом защитного действия на ССС, которое реализуется через различные механизмы. Патогенетически обоснованная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) у женщин в постменопаузальном периоде позволяет женщинам продлить активный период жизнедеятельности, увеличить продолжительность жизни, значительно снизить уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14, 25–29].

Международная согласительная конференция пришла к выводу, что из-за масштаба ССЗ, являющихся причиной смертности, благоприятная роль эстрогенов в предотвращении ССЗ у большинства женщин преобладает над потенциальным риском.

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова нами было проведено исследование, целью которого явилось выявление влияния МГТ на течение МС у пациенток в постменопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 109 пациенток в постменопаузальном периоде. Возраст пациенток колебался от 48 до 57 лет, средний возраст был равен $52,4 \pm 3,6$ года. Период с момента последней менструации составил от 1 года до 5 лет.

В ходе исследования мы проводили анализ имеющихся жалоб со стороны ССС, измерение АД и пульса, лабораторные исследования (биохимический анализ крови, включая липидный профиль, определение уровня эстрадиола), дополнительные инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), велоэргометрия (ВЭМ)).

В ходе анализа полученных результатов с целью их статистической обработки использовалась программа Statistica, версия 13,3. Применялись описательные статистические методы и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному исследованию, те или иные патологические симптомы со стороны ССС были выявлены у 64 пациенток (58,7%).

При обследовании выявлено, что частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое была в пределах нормы у 99 больных (90,8%). В остальных случаях регистрировалась тахикардия (ЧСС 90 уд./мин и более) — у 8 пациенток (7,4%). У 1 пациентки (0,9%) обнаружена брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин), аритмичный пульс — еще у 1 пациентки (0,9%).

Измерение АД проводили традиционно. При этом определяли степень тяжести повышения АД, ориентировались на классификацию АГ Европейского общества кардиологов 2007 г., использующуюся и в России (табл. 1).

При измерении АД в покое АГ I степени выявлена у 21 пациентки (19,2%), II степень — у 4 больных (3,7%).

Уровень эстрадиола (E_2) у пациенток с повышенным АД составил 72,3 пг/мл.

Развитие АГ при дефиците эстрогенов, которое мы наблюдали в нашем исследовании, можно объяснить влиянием на рецепторы к эстрогенам в эндотелии кровеносных сосудов путем воздействия на ряд биохимических процессов [1, 5, 21]. В последние годы признают, что атерогенность эндотелиальной поверхности, по крайней мере частично, обусловлена секрецией эндотелиальными клетками простациклина — мощного ингибитора агрегации тромбоцитов, который также способствует вазодилатации и секреции антифактора VIII, нарушающего естественную свертываемость крови, что в определенной степени регулируется эстрогенами [1]. Развивающееся снижение функциональной активности яичников в постменопаузальном периоде приводит к гипоестрогении, также оказывает неблагоприятное влияние на состояние тонуса сосудистой стенки и приводит к развитию АГ.

Более детальному изучению подверглись 64 пациентки с выявленными клиническими симптомами заболеваний ССС.

Анализ массы тела позволил выявить избыточный вес у 54 пациенток из 64 (84,4%), у которых индекс массы тела (ИМТ) превышал норму. Повышение массы тела на 5–10 кг за последние 5 лет отметили 17 пациенток (31,5%); на 10–20 кг — 31 пациентка (57,4%), 6 женщин (11,1%) увеличили

свой вес более чем на 20 кг. Избыточный вес в среднем составил 16,2 кг.

Известно, что повышение соотношения объема талии к бедрам более 0,8 указывает на увеличение риска сердечно-сосудистой патологии. Повышение данного показателя было выявлено нами у 67 пациенток (61,5%).

Интересные данные получены нами при исследовании липидного профиля у пациенток в постменопаузальном периоде. Мы исследовали биохимический анализ крови натощак у 38 пациенток спустя 3 года от момента последней менструации. Было обнаружено изменение липидного профиля крови у 27 пациенток (71,1%). Диагностированы достоверные изменения уровня общего холестерина (средний уровень у них составил $5,88 \pm 0,3$ ммоль/л), а также повышение содержания ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП (средние уровни — $4,1 \pm 0,2$ и $1,22 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно).

Индекс атерогенности в исследуемой группе составил $3,1 \pm 0,3$. Хотя существенного повышения индекса атерогенности не наблюдалось, однако прослеживалась явная тенденция к повышению этого показателя.

Подробный анализ концентрации липопротеинов различных классов позволил выявить некоторые закономерности развития гиперлипидемических изменений и судить о влиянии гипоестрогении на динамику атерогенного потенциала крови. При увеличении продолжительности постменопаузального периода наблюдалось прогрессирование гиперлипидемических изменений: появлялись существенные изменения уровня общего холестерина, а также ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Через 5 лет постменопаузального периода диагностировано достоверное увеличение содержания холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (табл. 2).

Проведенное исследование продемонстрировало постепенное повышение уровня холестерина, причем в более отдаленные сроки это повышение становится существенным. С увеличением продолжительности постменопаузального периода большую роль играет снижение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности — как само по себе, так и обусловленное повышением уровня общего ХС ($p < 0,05$). Уменьшение концентрации именно этой фракции липопротеинов влечет за собой

Таблица 1. Классификация гипертонической болезни по уровню АД

Table 1. Classification of hypertension disease by BP levels

Степень Degree	Систолическое АД Systolic BP	Диастолическое АД Diastolic BP
Оптимальное Optimal	<120	<80
Нормальное Normal	120–129	<85
Повышенное нормальное High normal	130–139	85–89
Артериальная гипертония / Arterial hypertension		
I степень (мягкая) I degree (mild)	140–159	90–99
II степень (умеренная) II degree (moderate)	160–179	100–109
III степень (тяжелая) III degree (severe)	≥180	≥110
Изолированная систолическая Isolated systolic	≥140	<90

Таблица 2. Содержание различных классов липопротеинов у обследованных пациенток в постменопаузальном периоде

Table 2. Content of different classes of lipoproteins in the examined patients in the postmenopausal period

Липиды, ммоль/л Lipids mmol/l	1 год после последней менструации 1 year after the last menstruation	Длительность постменопаузального периода 3 года Duration of postmenopausal period of 3 years	Длительность постменопаузального периода 5 лет Duration of postmenopausal period of 5 years
ХС / Chol	$4,9 \pm 0,1$	$5,41 \pm 0,1$	$6,29 \pm 0,3^*$
ХС ЛПНП / Chol LDL	$3,02 \pm 0,2$	$3,55 \pm 0,2$	$4,60 \pm 0,2^*$
ХС ЛПВП / Chol HDL	$1,41 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,05^*$
ЛПОНП / VLDL	$0,45 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03^*$
ТГ / TG	$1,20 \pm 0,05$	$1,22 \pm 0,03$	$1,35 \pm 0,06$

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 год после последней менструации.

* $p < 0,05$ in comparison with the indicators 1 year after the last menstruation.

Chol – Cholesterol, LDL – low-density lipoproteins, HDL – high-density lipoproteins, VLDL – very low-density lipoproteins, TG – triglyceride.

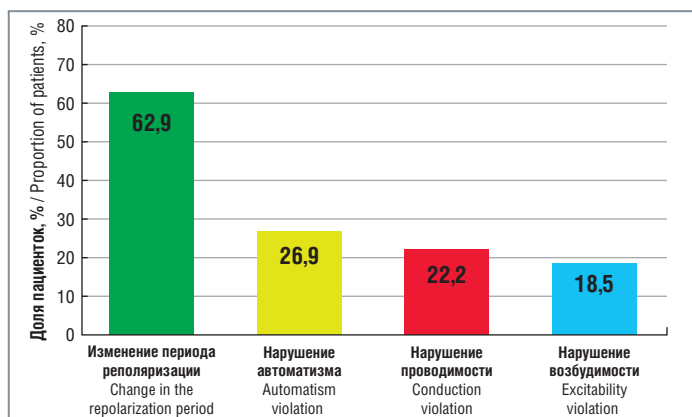


Рис. 1. Изменения ЭКГ у пациенток в постменопаузальном периоде (n=54)

Fig. 1. ECG changes in postmenopausal women (n=54)

увеличение риска развития атеросклероза, поскольку, по данным ряда авторов [8, 13, 18], даже при нормальном содержании холестерина уменьшение содержания ЛПВП является неблагоприятным фактором.

У пациенток с диагностированной гиперлипидемией уровень E_2 составил $69,4 \pm 7$ пг/мл. Таким образом, прослеживается явная роль гипострогении в повышении атерогенности крови (коэффициент корреляции между уровнем гиперлипидемии и концентрацией E_2 составил $r = -0,68$).

Проведение ЭКГ у 54 пациенток позволило обнаружить некоторые изменения последней у 30 больных (55,6%). Спектр изменений ЭКГ у пациенток представлен на рисунке 1.

Представленные данные показывают многообразие наблюдающихся отклонений, которые ассоциировались между собой, в первую очередь это касалось сочетаний различных нарушений с изменением периода реполяризации. Изменения процессов реполяризации трактуются как неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса. Они могут регистрироваться как при различных заболеваниях сердца, так и при дисфункциональных расстройствах.

ЭХО-КГ была проведена у 28 пациенток. При увеличении длительности постменопаузального периода наблюдалось понижение величины ударного и минутного объема сердца при некотором снижении сократительной способности миокарда (табл. 3).

Всего у 18 больных зафиксированы те или иные изменения параметров ЭХО-КГ. Как показывают данные таблицы, практически все показатели менялись соответственно увеличению длительности постменопаузального периода, однако статистически достоверные изменения касались лишь ударного и минутного объема. Наиболее низкие значения этих показателей были получены у женщин с более выраженным проявлением климактерического синдрома. У пациенток с низкими значениями ударного и минутного объема уровень E_2 составил $60,5 \pm 6,8$ пг/мл. В частности, нами выявлена положительная корреляционная зависимость средней степени между показателями ударного объема и уровнем E_2 ($r = 0,69$), между показателями ударного объема и модифицированного менопаузального индекса ($r = 0,72$).

ВЭМ была проведена 27 пациенткам (терапию они не получали). Положительная проба на ИБС была у 8 (29,6%), сомнительная — у 10 (37,0%) пациенток. Пациентки, прошедшие ВЭМ, выполнили в среднем 81,2% работы от субмаксимальной нагрузки, что соответствовало 60,9% от должного максимального потребления кислорода. Физическая работо-

способность оказалась низкой у 5 пациенток (18,5%), ниже средней — у 16 пациенток (59,3%). Комплексная оценка физического состояния в баллах была следующей: у 40,7% ($252,5 \pm 3,2$) — средняя, у 18,5% — ниже средней ($250,3 \pm 3,2$), у 40,7% — низкая ($215,7 \pm 4,2$) (в норме комплексное физическое состояние, вычисляемое компьютерной системой велоэргометра, составляет 249–272). Во время максимальной физической нагрузки прирост ЧСС составил в среднем $73,9 \pm 10,3$ уд./мин, что составляло в среднем 91,8% от исходного, восстанавливаемость пульса была низкой — более 5 мин. Прирост систолического АД составил в среднем 49,11 мм рт. ст. (35,7% от исходного), прирост диастолического АД — 9,2 мм рт. ст. (9,5% от исходного). Нами выявлена корреляционная зависимость средней степени между проявлением патологических признаков, выявляемых при ВЭМ, и уровнем эстрадиола ($r = -0,68$).

Таким образом, исследование выявило зависимость различных проявлений патологического состояния ССС от уровня эстрогенов. Гипоэстрогения, возникающая у женщин в постменопаузальный период, способствует развитию сердечно-сосудистой заболеваемости с увеличением длительности постменопаузального периода.

С целью восполнения дефицита эстрогенов и изучения влияния МГТ на ССС у пациенток в постменопаузальном периоде была рекомендована гормональная терапия.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у обследуемых пациенток в постменопаузальном периоде
Table 3. Echocardiographic indices in the examined postmenopausal women

Показатели Parameters	1 год после последней менструации 1 year after the last menstruation	Длительность постменопау- зального периода 3 года Duration of post- menopausal period of 3 years	Длительность постменопау- зального периода 5 лет Duration of post- menopausal period of 5 years
Ударный объем, мл Stroke volume; ml	$50,1 \pm 0,9$	$48,9 \pm 0,4$	$44,2 \pm 0,7^*$
Минутный объем, л/мин Cardiac output; l/min	$3,62 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,1^*$
Фракция выброса, % Ejection fraction; %	$43,1 \pm 0,8$	$41,8 \pm 0,9$	$41,2 \pm 0,6$
Степень сокращения левого желудочка, FS% Left ventricular fractional shortening FS%	$22,4 \pm 0,4$	$21,5 \pm 0,6$	$21,0 \pm 0,3$
Время выброса крови, ET, мсек Blood ejection time; ET, msec	$337,0 \pm 13,8$	$334,5 \pm 9,6$	$340,1 \pm 11,1$
Скорость сокращения волокон миокарда, MVCF, сокр./с Mean velocity of circumferential fiber shortening, mVCF, eire/sec	$0,75 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,5$

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 год после последней менструации.

* $p < 0,05$ in comparison with the indicators 1 year after the last menstruation.

Лечение было назначено пациенткам, у которых были выявлены изменения липидного профиля, а также показателей ЭКГ, ЭХО-КГ и ВЭМ (n=46).

46 пациенткам был назначен препарат, содержащий эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг (Анжелик®). Гестагенный компонент данного препарата обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью (остальные пациентки отказались от приема МГТ).

Как уже было указано, повышенные цифры АД были обнаружены у 25 пациенток: при измерении АД в покое гипертензия I степени была выявлена у 21 пациентки (19,2%), II степень — у 4 больных (3,7%). Применение МГТ в течение 6 мес. у большинства женщин позволило нормализовать АД таким образом, что лишь у 7 (28%) отмечалась I степень повышения АД (рис. 2). Среднее АД снизилось на 19,5±5,8 мм рт. ст. и составило 120,6±3,7 мм рт. ст.

При анализе результатов, представленных на рисунке 2, обращает на себя внимание тот факт, что на фоне проводимой МГТ, содержащей эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг, проявление АГ уменьшилось в 3,6 раза.

Весовые параметры практически не изменились ни у одной больной, принимавшей эстроген-гестаген-содержащий препарат, при этом и дальнейшая прибавка веса не зарегистрирована.

Средний уровень холестерина уменьшился на 0,8 ммоль/л и составил к концу 6 мес. терапии 5,45±0,3 ммоль/л. ХС ЛПВП повысился на 0,07 ммоль/л — до 1,22±0,05 ммоль/л. Удлинение курса лечения до 12 мес. позволило улучшить исследуемые показатели (p<0,05 по сравнению с исходными значениями). Необходимо отметить, что мы тщательно следили за уровнем ТГ, повышение которого можно ожидать при пероральном приеме эстрогенов. Однако существенного повышения уровня ТГ не произошло — от 1,28 до 1,31 ммоль/л через 6 и 12 мес. приема препарата.

Из 46 пациенток, принимавших эстрадиол 1 мг / дроспиренон 2 мг, изменения на ЭКГ до лечения отмечены у 24 женщин (53,8%). Улучшения на ЭКГ после 6-месячного курса терапии наблюдались у 18 из них, что составило 64,3%.

Из 5 пациенток с признаками ИБС положительный эффект был получен только у 1 пациентки. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что больным ИБС требуется более продолжительный курс терапии. Удлинение курса МГТ до 12 мес. позволило добиться исчезновения признаков нарушения процесса реполяризации еще у 2 больных. Таким образом, эффективность лечения в течение года составила 85,7%. Принимая во внимание фармакологический профиль Анжелика, предполагалось не повышение, а напротив — снижение сердечно-сосудистых рисков.

Поскольку до лечения значимые различия при проведении ЭХО-КГ касались лишь ударного и минутного объема, то в целях удобства изложения мы ограничились подробным анализом динамики именно этих показателей на фоне приема МГТ (табл. 4).

Полученные результаты показывают, что уже 6-месячный курс вполне достаточен для нормализации показателей ЭХО-КГ у женщин в постменопаузальный период. Возможно, это говорит в пользу того, что изменения эти еще не приняли необратимый характер. Эффективность после 12 мес. лечения составила 76,9%.

Заключение

Таким образом, применение МГТ в постменопаузальный период при наличии климактерических расстройств,

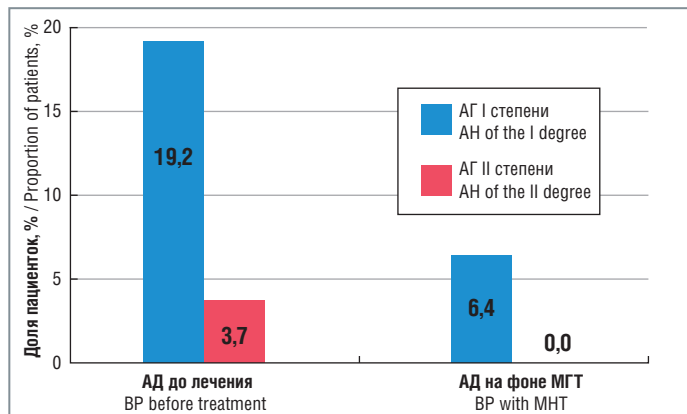


Рис. 2. Изменение АД у пациенток на фоне проводимой МГТ

Fig. 2. Change in BP in patients with MHT

можно рассматривать в качестве терапии выбора пациенткам с проявлениями нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Однако на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов в качестве МГТ могут наблюдаться такие побочные эффекты, как тошнота, пастозность, увеличение массы тела, задержка жидкости, головная боль, спазмы в ногах и отечность [22, 25]. В этом случае требуется подбор препарата, обладающего антиминералокортикоидной активностью, который увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, увеличение массы тела, появление отеков, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Такими качествами обладает дроспиренон, который является производным спиронолактона, обладающего гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием.

Крупное европейское исследование EURAS-HRT (7 стран Европы, более 30 000 участниц, средний возраст включения в исследование — 53 года) подтвердило более благоприятный профиль безопасности препарата Анжелик® в сравнении с другими препаратами комбинированной МГТ. При его использовании в сравнении с другими препаратами непрерывной комбинированной МГТ были получены результаты, указывающие на уменьшение необходимости назначения гипотензивной терапии, снижение встречаемости серьезных сердечно-сосудистых событий, а также снижение риска развития рака молочной железы. Применение дроспиренона не было связано с более высоким риском венозной тромбоэмболии по сравнению с таковым при применении других препаратов для МГТ и имело отчетливо более низкий коэффициент частоты возникновения артериальной тромбоэмболии [30].

Таблица 4. Влияние МГТ на ударный и минутный объем
Table 4. Influence of MHT on stroke volume and cardiac output

Параметры / Parameters	Группы / Groups	До лечения / Before treatment	Через 6 месяцев терапии / 6 months of treatment	Через 12 месяцев терапии / 12 months of treatment
Ударный объем, мл / Stroke volume, ml		44,2±0,7	49,4±0,2*	49,5±0,2*
Минутный объем, л/мин / Cardiac output, l/min		3,25±0,11	3,7±0,1*	3,72±0,1*

* p<0,05 в сравнении с данными до лечения.

* p<0,05 in comparison with the data before treatment.

Кроме того, дроспиренон не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, что играет большую роль при подборе терапии у пациенток с МС.

Таким образом, у пациенток в постменопаузальный период с МС и проявлениями дефицита эстрогенов более предпочтителен препарат Анжелик® , содержащий эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг. Кроме того, тот факт, что препарат МГТ, содержащий эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг, нормализует цифры АД, позволяет рассматривать его использование у пациенток с АГ.

Назначая МГТ, содержащую дроспиренон, мы добиваемся нормализации АД за счет антиминералокортикоидного эффекта. Кроме того, обладая антиандрогенным эффектом, дроспиренон способствует устранению относительной гиперандрогении, тем самым уменьшает риски развития инсулинорезистентности за счет снижения висцерального ожирения. Обладая всеми перечисленными эффектами, препарат Анжелик® способствует профилактике развития МС, что в конечном итоге снижает процент смертности от его осложнений.

Литература/References

- Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М., 2000. 167 с. [Makarov O.V., Smetnik V.P., Dobrokhotova Yu.E. Posthysterectomy Syndrome. M., 2000. 167 с. (in Russ.).]
- Чумак З.В., Шаповал М.В. Метаболические показатели у женщин, перенесших гистерэктомию. Здоровье женщины. 2012;1(67):185. [Chumak Z.V., Shapoval M.V. Metabolic indicators in women who underwent a hysterectomy. Women's health. 2012;1(67):185 (in Russ.).]
- Sarrel P. Ovarian hormones and circulation. Maturitas. 1990;590:287–298.
- Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;10(4):128–135. [Yureneva S.V., Mychka V.B., Il'ina L.M., Tolstov S.N. Features of risk factors for cardiovascular disease in women and the role of sex hormones. Cardiovascular therapy and prevention. 2010;10(4):128–135 (in Russ.).]
- Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром. Учебно-методическое пособие. М., 2005. 24 с. [Dobrokhotova Yu.E. Menopausal syndrome. Teaching-methodical manual. M., 2005. 24 с. (in Russ.).]
- Saman S.A., Crawford M.H. Estrogen and cardiovascular function after menopause. J. Am. Coll. Cardiol. 1995;26(1465):1403–1410.
- Seed M., Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 1994;5:48–58.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 2002;288:321–333.
- Измозжерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н., Акимова А.В. Влияние депрессии на тяжесть климактерических расстройств, состояние сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата у женщин, перенесших хирургические вмешательства на органах малого таза. Акушерство и гинекология. 2009;3:52–54. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Andreev A.N., Akimova A.V. The effect of depression on the severity of climacteric disorders, the state of the cardiovascular system and the musculoskeletal system in women who underwent surgical interventions on the pelvic organs. Obstetrics and gynecology. 2009;3:52–54 (in Russ.).]
- Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. Гинекология. 2004;6(4):167–169. [Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Dmitrieva E.V., Nikitina T.I. Formation of metabolic syndrome after hysterectomy and the possibility of its prevention. Gynecology. 2004;6(4):167–169 (in Russ.).]
- Измозжерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н., Обоскалова Т.А., Акимова А.В. Хирургическая менопауза и коморбидная патология в общей врачебной практике. Российский семейный врач. 2007;11(1):16–18. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Andreev A.N., Oboskalova T.A., Akimova A.V. Surgical menopause and comorbid pathology in general medical practice. Russian family doctor. 2007;11(1):16–18 (in Russ.).]
- Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003;349:523–534.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. 320 с. [Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica, 2008. 320 с. (in Russ.).]
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р. Менопауза при эндокринопатиях (доказательная база). М., 2010. 120 с. [Andreeva E.N., Grigoryan O.R. Menopause with endocrinopathies (evidence base). M., 2010. 120 с. (in Russ.).]
- Юренева С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Оптимизация рисков МГТ. М., 2017. 31 с. [Yureneva S.V. Management of women with menopausal disorders. Optimization of MGT risks. M., 2017. 31 p. (in Russ.).]
- Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. Curr Opin Lipidol. 2013;24:214–220.

17. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома. 2-й пересмотр. Практическая медицина. 2010;44:81–101. [Recommendations of the experts of the All-Russian Society of Cardiology (VNOK) on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. 2 nd revision. Practical medicine. 2010;44:81–101 (in Russ.).]
18. Izmozherova N.V., Andreyev A.N. Anxiety and depression in perimenopausal women. 10th World Congress on the Menopause. Berlin, Germany. Abst. 2002;F28-01.
19. Herrington D.M., Reboussin D.R., Brosnihan K.B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;342:522–529.
20. Таинкин А.А., Скворцов Ю.И. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;9(2):269–274. [Tainkin A.A., Skvortsov Yu.I. Features of cardiovascular damage in women in perimenopause. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013;9(2):269–274 (in Russ.).]
21. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. Am.J. Cardiol. 2002;89 (Suppl. 12):12–17.
22. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency. Heart. 2006;92 (Suppl. III):1115–1119.
23. Wong K.A. et al. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways. Sheng. 2007;59(5):571–577.
24. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;2:42–47. [Shishkova V.N. Problems of aging and hormone replacement therapy in postmenopausal women. The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2012;2:42–47 (in Russ.).]
25. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литтерра, 2006. 848 с. [Smetnik V.P. Medicine climacterium. M.: Litterra, 2006. 848 с. (in Russ.).]
26. Рябышева В.Ю. Гормональная коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы у пациенток с хирургической менопаузой. АГ-Инфо. 2010;4:25–30. [Ryabyshcheva V.Yu. Hormonal correction of cardiovascular disorders in patients with surgical menopause. AG-Info. 2010;4:25–30 (in Russ.).]
27. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома. Врач. 2011;1:21–24. [Mezhevitanova E.A., Dovletkhanova E.R. Hormone replacement therapy in the treatment of climacteric syndrome. Doctor. 2011; 1: 21–24 (in Russ.).]
28. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Генитальный пролапс: этиология, диагностика, лечение. Учебно-методическое пособие. М., 2011. 37 с. [Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Genital prolapse: etiology, diagnosis, treatment. Teaching-methodical manual. M., 2011. 37 с. (in Russ.).]
29. Моргулис Ю.В., Потекяев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы. Российский медицинский журнал. 2008;16(19):1257–1261. [Morgulis Yu.V., Potekayev N.N., Korsunskaya I.M. Therapeutic correction of skin condition in women after surgical menopause. Russian medical journal. 2008;16(19):1257–1261 (in Russ.).]
30. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. Climacteric. 2016. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624.

Сведения об авторах: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор; Нариманова Метанат Рафиг-кызы — к.м.н., ассистент кафедры; Ибрагимова Джамиля Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры. Лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 10. Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 05.09.2018.

About the authors: Yulia E. Dobrokhotova — professor, senior doctorate in medical sciences, MD, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Irina Yu. Il'ina — professor, senior doctorate in medical sciences, MD; Metanat R. Narimanova — PhD in medical sciences, Department Assistant; Jameel M. Ibragimova — PhD in medical sciences, Associate Professor of the Department. Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. 8-10, Leninskiy Pr., Moscow, 117049, Russian Federation. Contact information: Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yindex.ru. Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 05.09.2018.

Пусть легкими будут годы!

- РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹
- СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹
- РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов у женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемидриат, в пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.

- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбозоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозоэмболии (в т.ч. тромбозоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: эстрадиола гемидриат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с интактной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбозоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозоэмболии (в т.ч.

антиромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, атеросклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбозоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбозоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

тромбозоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антиромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбозоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбозоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря,

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными^{1, 2, 4} преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона
Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астения, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительно таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: ПН016029/01.

Актуальная версия инструкции от 05.09.2017

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, ангиотензинов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845.

Актуальная версия инструкции от 05.09.2017

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

¹ Archer DF, Schmelzer Th, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drosiprone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21(3): 227-235

² Archer DF, et al. Long-term safety of drosiprone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. Menopause. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.

³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drosiprone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension, 2006 Aug; 48(2): 246-53.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 05.09.2017.

Дополнительные преимущества препарата Анжелик®:

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. **

Особенности перименопаузального периода у женщин в зависимости от массы тела при рождении

Д.м.н. А.Б. Хурасева

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время важной проблемой являются своевременная диагностика, оптимизация ведения и профилактика отдаленных осложнений перименопаузальных расстройств. Масса тела при рождении, являясь наследственной характеристикой, определяет не только фенотипические признаки, но и особенности становления, расцвета и угасания репродуктивной системы женщины.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между массой тела при рождении с особенностями перименопаузального периода для усовершенствования диспансерного наблюдения за женщинами, родившимися с полярными значениями массы тела.

Материал и методы: проведено ретроспективное и проспективное обследование 952 женщин. В зависимости от веса при рождении пациентки были разделены на 3 группы исследования: 1-я — 312 женщин, родившихся с массой тела 2000–2800 г, 2-я — 276 с 3200–3600 г, 3-я — 364 с 4000–4800 г. Изучены особенности перименопаузального периода, проведена оценка нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических симптомов.

Результаты и обсуждение: средний возраст начала пременопаузы в 1-й группе был наименьшим — $44,7 \pm 0,7$ года, во 2-й — $47,7 \pm 0,6$ года, в 3-й — $49,8 \pm 0,4$ года. Раннее начало менопаузы было у 37,5% женщин 1-й группы; течение перименопаузального периода отличалось преждевременным возникновением симптомов и тяжелым течением нейровегетативных и урологических расстройств. Начальным проявлением генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) в 1-й группе чаще были трофические нарушения ($61,5 \pm 2,8\%$). Урологические симптомы ГУМС доминировали в 1-й группе ($69,2 \pm 2,6\%$) и появились раньше, чем в других сравниваемых группах. Также в 1-й группе ($73,1 \pm 2,5\%$) отмечалось снижение сексуальной активности.

Заключение: женщины, родившиеся с малой массой тела (2000–2800 г), составляют группу риска по раннему началу менопаузы, а в перименопаузе чаще страдают от нейровегетативных нарушений и проявлений ГУМС. В отличие от вазомоторных проявлений климактерического синдрома, как правило, нивелирующихся со временем, ГУМС неуклонно прогрессирует, негативно влияет на качество жизни и сексуальное здоровье женщины и практически не корректируется без лечения. Именно это объясняет необходимость использования своевременной терапии в группе риска — у женщин, имевших при рождении малую массу тела.

Ключевые слова: перименопаузальный период, менопауза, генитоуринарный менопаузальный синдром, вес при рождении, климактерический синдром.

Для цитирования: Хурасева А.Б. Особенности перименопаузального периода у женщин в зависимости от массы тела при рождении. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):40–43.

Features of the perimenopausal period in women, depending on the body weight at birth

A.B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, the problem of the timely diagnosis, optimization of management and prevention of long-term complications of perimenopausal disorders is very important. Body weight at birth, being a hereditary characteristic, determines not only the phenotypic features, but also the features of the formation, flowering and extinction of the female reproductive system.

The aim of the study was to reveal the relationship between birth weight and the perimenopausal period, to improve the dispensary observation of women born with polar body weight.

Patients and Methods: a retrospective and prospective examination of 952 women was carried out. Depending on the weight at birth, the patients were divided into three groups: group 1 included 312 women born with a body weight of 2000–2800 g; group 2 included 276 patients with a body weight of 3200–3600 g at birth; group 3 included 364 patients with a body weight at birth from 4000–4800 g. The features of the perimenopausal period, with evaluation of neurovegetative, psychoemotional and metabolic symptoms were studied.

Results: the lowest mean age of the onset of premenopause was in the 1st group — 44.7 ± 0.7 years, in the 2nd group — 47.7 ± 0.6 years, in the third — 49.8 ± 0.4 years, respectively. The early onset of menopause was in 37.5% of women in the 1st group; the perimenopausal period was characterized by early appearance of symptoms and a severe course of neurovegetative and urological disorders. The initial manifestation of genitourinary menopausal syndrome (GUMS) in the first group was more often manifested by trophic disorders in $61.5 \pm 2.8\%$. Urologic symptoms of the GUMS dominated in the first group $69.2 \pm 2.6\%$, and appeared earlier than in other compared groups. There was a decrease in sexual activity in the 1st group ($73.1 \pm 2.5\%$).

Conclusion: women born with a small body weight (2000–2800) are in the risk group for the early onset of menopause, and are more likely to suffer from neurovegetative disorders and manifestations of genitourinary menopausal syndrome in the perimenopause period. In contrast to the vasomotor manifestations of climacteric syndrome, which, as a rule, decrease with time, genitourinal menopausal syndrome, steadily progressing, adversely affects the quality of life and sexual health of women, and practically cannot be relieved without treatment. This explains the need to use timely therapy in the risk group, in women who had a low birth weight.

Key words: perimenopausal period, menopause, genitourinal menopausal syndrome, birth weight, climacteric syndrome.

For citation: A.B. Khuraseva. Features of the perimenopausal period in women, depending on the body weight at birth. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):40–43.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по данным статистики Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах неуклонно растет продолжительность жизни женщин, в связи с чем большую актуальность приобретают своевременная диагностика менопаузальных расстройств, формирование групп риска по выявлению пациенток с ранней менопаузой, оптимизация ведения, направленная на улучшение качества жизни и профилактику отдаленных осложнений. Период перименопаузы сопровождается целым комплексом различных симптомов — это психоэмоциональные расстройства, урологические проблемы, а также сексуальная дисфункция [1].

Масса тела при рождении, являясь наследственной характеристикой, определяет не только фенотипические признаки, но и особенности становления, расцвета и угасания репродуктивной системы женщины [2].

Цель исследования: выявить взаимосвязь между массой тела при рождении с особенностями перименопаузального периода для усовершенствования диспансерного наблюдения за женщинами, родившимися с полярными значениями массы тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное и проспективное обследование 952 женщин. Основным критерием для включения в обследование была точная информация о массе тела при рождении на сроке 37–41 нед. беременности. Все пациентки были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа — 312 женщин, родившихся с малой массой тела (2000–2800 г), 2-я — 276 женщин, имевших нормальную массу тела при рождении (3200–3600 г), 3-я — 364 женщины с макросомией (4000–4800 г). 1-я и 3-я группы сравнивались с контрольной (2-й) группой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием программ Statgrafics и Microsoft Excel. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Ретроспективное и проспективное обследование пациенток репродуктивного и перименопаузального периодов включало анкетирование и выкопировку данных (особенности менструальной, сексуальной и генеративной функции, соматической и гинекологической патологии) из медицинской документации, гинекологическое обследование, кольпоскопию, лабораторное обследование (мазок на флору и цитологию, общий анализ мочи), УЗИ органов малого таза. Изучены особенности перименопаузального периода с оценкой нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин, родившихся с малой массой тела (1-я группа), в структуре гинекологических заболеваний преобладали опущение матки (57,7%) и воспалительные заболевания внутренних половых органов (38,5%). У женщин, родившихся с большой массой тела (3-я группа), наиболее частой гинекологической патологией была миома матки — 42,3%, гиперпластические процессы эндометрия составляли 7,7%. Как следствие пролонгированного воздействия гиперэстрогении, имела место онкологическая патология — рак эндометрия и молочной железы (3,8%). У женщин 3-й группы в 34,6% случаев имела место поздняя менопауза, средний возраст ее начала составлял $52,7 \pm 0,4$ года; перименопаузальный период сопровождался прогрессированием метаболических нарушений, высокой (38,5%) частотой и тяжелым течением гипертонической болезни, кардиосклероза и инсулинезависимого сахарного диабета.

Средний возраст начала пременопаузы в 1-й группе был наименьшим — $44,7 \pm 0,7$ года, во 2-й группе — $47,7 \pm 0,6$ года ($p_{1-2} < 0,01$), в 3-й группе — $49,8 \pm 0,4$ года ($p_{1-3} < 0,001$). Среднее время от начала пременопаузы до наступления менопаузы было достоверно меньше в 1-й группе — $1,6 \pm 0,2$ года против $2,3 \pm 0,2$ года во 2-й группе ($p_{1-2} < 0,5$) и против $2,9 \pm 0,3$ года в 3-й группе ($p_{1-3} < 0,001$). Раннее начало менопаузы было отмечено у 37,5% женщин 1-й группы; течение перименопаузального периода у них отличалось преждевременным возникновением симптомов и тяжелым течением нейровегетативных и урологических расстройств. Вазомоторные нарушения в виде приливов, головокружения, сердцебиения, потливости чаще имели место в 1-й группе ($76,9 \pm 2,4\%$), а во 2-й группе наблюдались в $66,7 \pm 2,8\%$ случаев ($p_{1-2} < 0,01$), тогда как в 3-й группе их доля была наименьшей — $61,5 \pm 2,6\%$ ($p_{1-3} < 0,001$). Средний возраст появления вазомоторных нарушений совпал с началом пременопаузы. Раньше всего данные симптомы появились в 1-й группе (в $43,1 \pm 1,3$ года), тогда как во 2-й группе — в $48,5 \pm 0,6$ года ($p_{1-2} < 0,001$), в 3-й группе — в $49,4 \pm 1,2$ года ($p_{1-3} < 0,01$).

Начальным проявлением генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) является чувство сухости во влагалище, затем присоединяются зуд, жжение, частые позывы к мочеиспусканию, ночное мочеиспускание, urgentные позывы, гиперактивный мочевого пузыря, что значительно ухудшает качество жизни женщин в постменопаузе. В 1-й группе выявлена большая доля трофических нарушений, проявляющихся сухостью слизистой влагалища ($61,5 \pm 2,8\%$), во 2-й группе она составила $47,8 \pm 3,0\%$ ($p_{1-2} < 0,01$), в 3-й группе — $34,6 \pm 2,5\%$ ($p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} < 0,01$). Трофические нарушения раньше всего появились в 1-й группе — в $46,8 \pm 0,9$ года, тогда как во 2-й группе — в $50,9 \pm 0,9$ года ($p_{1-2} < 0,01$), в 3-й группе — в $52,7 \pm 1,1$ года ($p_{1-3} < 0,001$).

Урологические симптомы ГУМС, такие как гиперактивный мочевой пузырь, непроизвольное мочеиспускание, отмечены в 69,2±2,6%, 55,1±3,0% ($p_{1-2}<0,01$) и 50,0±2,6% случаев соответственно ($p_{1-3}<0,001$). У женщин 1-й группы этот симптом появился раньше, чем в других сравниваемых группах, — в 49,7±0,7 года, 2-й группы — в 52,0±0,9 года ($p_{1-2}<0,05$), позже всего — в 3-й группе — в 56,9±0,5 года ($p_{1-3}<0,001$ и $p_{2-3}<0,001$).

У значительной доли пациенток 1-й группы (73,1±2,5%) отмечалось снижение сексуальной активности, тогда как во 2-й и 3-й группах снижение полового влечения было достоверно реже по сравнению с женщинами 1-й группы — 46,4±3,0% ($p_{1-2}<0,001$) и 38,5±2,6% ($p_{1-3}<0,001$) соответственно. Средний возраст снижения

либидо в сравниваемых группах составлял 46,3±0,9 года, 49,7±0,7 года ($p_{1-2}<0,05$) и 51,8±1,1 года ($p_{1-3}<0,001$), что соответствовало наступлению менопаузы. Еще одним проявлением сексуальной дисфункции была диспареуния. Пациентки 1-й группы предъявляли жалобы на болезненный половой акт достоверно чаще по сравнению с пациентками других групп: 43,3±2,8% против 31,5±2,8% и 21,7±2,2% во 2-й и 3-й группах соответственно ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,01$).

Опираясь на данные литературы о том, что частота ГУМС зависит от длительности гипоэстрогении и колеблется от 3% в пременопаузальном периоде до 60% после 5 лет постменопаузы, можно объяснить более раннее появление вышеуказанных жалоб у женщин 1-й группы [3, 4].

Таблица 1. Частота проявлений и время возникновения ГУМС в сравниваемых группах (M±m)

Table 1. The frequency of manifestations and the time of onset of GUMS in the compared groups (M±m)

Частота проявлений и время возникновения ГУМС The frequency of manifestations and the time of onset of GUMS	1-я группа 1st group n=312		2-я группа 2nd group n=276		3-я группа 3rd group n=364		p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Трофические нарушения (сухость влагалища) Trophic disorders (dryness of vagina)	192	61,5±1,3	132	47,8±3,0	126	34,6±2,5	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
За 2-3 года до менопаузы 2-3 years before menopause	107	55,7±3,6	29	22,0±3,6	12	9,5±2,6	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
Совпадают с наступлением менопаузы Coincide with the onset of menopause	61	31,8±3,4	57	43,2±4,3	33	26,2±3,9	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
Через 2-3 года после менопаузы 2-3 years after menopause	24	12,5±2,4	46	34,8±4,1	81	64,3±4,3	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$
Урологические нарушения (гиперактивный мочевой пузырь и др.) Urological disorders (hyperactive bladder, etc.)	216	69,2±2,6	152	55,1±3,0	182	50,0±2,6	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$
За 2-3 года до менопаузы 2-3 years before menopause	91	42,1±3,6	46	30,3±3,7	27	14,8±2,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
Совпадают с наступлением менопаузы Coincide with the onset of menopause	86	39,8±3,3	75	49,3±4,1	87	47,8±3,7	
Через 2-3 года после менопаузы 2-3 years after menopause	39	18,1±2,6	31	20,4±3,3	68	37,4±3,6	$p_{1-3}<0,001$
Сексуальная дисфункция (снижение либидо) Sexual dysfunction (decreased libido)	228	73,1±2,5	128	46,4±3,0	140	38,5±2,6	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
За 2-3 года до менопаузы 2-3 years before menopause	50	21,9±2,7	15	11,7±2,8	14	10,0±2,5	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$
Совпадают с наступлением менопаузы Coincide with the onset of menopause	151	66,2±3,1	93	72,7±3,8	96	68,6±3,9	
Через 2-3 года после менопаузы 2-3 years after menopause	27	11,8±2,1	20	15,6±3,2	30	21,4±3,5	$p_{1-3}<0,05$
Сексуальная дисфункция (диспареуния) Sexual dysfunction (dyspareunia)	135	43,3±2,8	87	31,5±2,8	79	21,7±2,2	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
За 2-3 года до менопаузы 2-3 years before menopause	62	45,9±4,3	16	18,4±4,2	10	12,7±3,7	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,01$
Совпадают с наступлением менопаузы Coincide with the onset of menopause	43	31,9±4,0	36	41,4±5,3	23	29,1±5,1	
Через 2-3 года после менопаузы 2-3 years after menopause	30	22,2±3,6	35	40,2±5,3	46	58,2±5,5	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$

Подтверждением этого факта явилось то, что практически все проявления ГУМС в 1-й группе возникали за 2–3 года до наступления менопаузы, тогда как у пациенток 3-й группы, наоборот, появлялись спустя несколько лет после констатации менопаузы (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среднее время наступления менопаузы у женщин, родившихся с малой массой тела, было наименьшим по сравнению с таковым в других исследуемых группах. Преждевременная менопауза имела место только у женщин 1-й группы, а поздняя менопауза чаще наблюдалась в 3-й группе. В перименопаузе у женщин, родившихся с малой массой тела, доминировали проявления ГУМС.

В отличие от вазомоторных проявлений климактерического синдрома, как правило, нивелирующихся со временем, ГУМС неуклонно прогрессирует, негативно влияет на качество жизни и сексуальное здоровье женщины и практически не корректируется без лечения. Именно это объясняет необходимость использования своевременной терапии в группе риска — у женщин, имевших при рождении малую массу тела. Методом выбора для лечения ГУМС является локальная эстрогенотерапия, что подтверждено значительной доказательной базой и большим клиническим опытом [5, 6].

Местная терапия лекарственной формой, содержащей натуральный эстроген — эстриол, оказывает положительное воздействие на все симптомы ГУМС — как генитальные, так и уринальные. Дополнительным преимуществом интравагинального применения эстриола является максимальная биодоступность, которая обеспечивается за счет связывания с рецепторами урогенитального тракта и, как следствие, отсутствия системного воздействия [7, 8]. Одним из объективных критериев безопасности применения крема и свечей, содержащих эстриол, является то, что локальные лекарственные формы не вызывают пролиферацию эндометрия и не увеличивают маммографическую плотность [9].

Литература/References

1. Гальцев Е.В., Казанашев В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстроген-обусловленными урогенитальными расстройствами. Оржин. 2007;2:4–9. [Galtsev E.V., Kazanashev V.V. Psychosocial discomfort in women with estrogen-mediated urogenital disorders. Orzhin. 2007;2:4–9 (in Russ.).]
2. Хурасева А.Б. Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела. Международный эндокринологический журнал. 2010;32(8):106–110. [Khuraseva A.B. Reproductive health of women born with polar body weight. International Endocrinology Journal. 2010;32(8):106–110 (in Russ.).]
3. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric J. Int. Menopause Soc. 2009;12 (Suppl. 2):91–105.
4. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The urogenital system and the menopause. Climacteric J. Int. Menopause Soc. 2015;18 (Suppl. 1):18–22.
5. Балан В.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009;2(11):26–29. [Balan V.E. Clinical picture, diagnosis and treatment of vaginal atrophy in menopause. Gynecology. 2009;2(11):26–29 (in Russ.).]
6. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010;4(1):21–35. [Serov V.N. Therapy of urogenital disorders due to estrogen deficiency. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2010;4(1):21–35 (in Russ.).]
7. Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю. Опыт длительного применения препарата Овестин у женщин, страдающих расстройствами мочеиспускания в постменопаузальном периоде. Урология. 2003;1:43–45.

[Dyakov V.V., Godunov B.N., Gvozdev M. Yu. Experience in the long-term use of the drug Ovestin in women with urinary disorders in the postmenopausal period. Urology. 2003;1:43–45 (in Russ.).]

8. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Роль эстриола в терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Урология. 2007;3:102–105.

[Perepanova T.S., Hazan P.L. The role of estriol in the therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. Urology. 2007; 3:102–105 (in Russ.).]

9. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. Гинекология. 2015;1:66–68.

[Prilepskaya V.N., Ledina A.V. Estriol (local and systemic forms) in the treatment of atrophic vulvovaginitis. Gynecology. 2015;1:66–68 (in Russ.).]

Сведения об авторе: Хурасева Анна Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 305040, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3. **Контактная информация:** Хурасева Анна Борисовна, e-mail: anna_mail@bk.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.07.2018.

About the author: Anna. B. Khuraseva — MD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department of Post Graduation Faculty, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. 3, K. Marks str., Kursk, 305040, Russian Federation. **Contact information:** Anna. B. Khuraseva, e-mail: anna_mail@bk.ru. **Financial Disclosure:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.07.2018.

Современная хирургическая тактика лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи

Б.Б. Курбанов

ТашПМИ, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Проблема хирургического лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи является актуальной в области хирургической гинекологии. На сегодняшний день имеется множество способов коррекции пролапса гениталий, однако не все методы достаточно эффективны, и остается открытым вопрос профилактики рецидива.

Цель исследования: определить и обосновать хирургическую тактику при лечении пролапса гениталий и стрессового недержания мочи.

Материал и методы: в исследование включены 107 пациенток, оперированных с целью коррекции пролапса гениталий. Все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от способа проведенного хирургического вмешательства. В первую группу включены 72 пациентки, которым были проведены операции экстирпации матки влагалищным доступом по новой технологии с укреплением связочного аппарата и фиксацией культи влагалища с использованием синтетической проленовой ленты (TVT-O). Во вторую группу включены 35 пациенток, которым были проведены операции традиционной влагалищной гистерэктомии в сочетании с передней и задней кольпорафией.

Результаты и обсуждение: все операции проведены с целью хирургического лечения пролапса гениталий. Результаты оперативного лечения оценивали на основании восстановления качества жизни пациенток. Оценены также ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения. У женщин, которым проведена операция по новой технологии, отмечались меньшая частота рецидива, отсутствие интраоперационных осложнений, повышение качества жизни.

Заключение: влагалищный метод коррекции пролапса гениталий по новой технологии является эффективным и может быть рекомендован к применению в широкой практике. В данной статье приведены современные методы хирургического лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи с использованием синтетической проленовой ленты, а также подробно описана методика операции, представлена ее сравнительная оценка.

Ключевые слова: пролапс гениталий, недержание мочи, проленовая лента, реконструктивно-пластические операции, хирургическая гинекология, экстирпация матки.

Для цитирования: Курбанов Б.Б. Современная хирургическая тактика лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):44–48.

Current surgical tactics in the treatment of genital prolapse and urinary incontinence

B.B. Kurbanov

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

ABSTRACT

The problem of surgical treatment of genital prolapse and stress urinary incontinence is an acute problem in surgical gynecology. To date, there are many ways to treat the genital prolapse, but not all methods are effective enough and the issue of preventing the relapse remains open.

Aim: was to identify and substantiate surgical tactics in the treatment of women with genital prolapse and stress urinary incontinence.

Patients and Methods: the study included 107 patients who underwent surgery for the correction of genital prolapse. All patients were divided into two groups, depending on the type of surgical intervention performed. The first group included 72 patients who underwent operations of vaginal hysterectomy using a new technology with strengthening of the sacro-uterine ligaments and fixation of the vaginal cuff with the use of synthetic prolene tape and TVT-O. The second group includes 35 patients who underwent traditional vaginal hysterectomy combined with anterior and posterior colporrhaphy.

Results: all operations were performed with the aim of surgical treatment of genital prolapse. The results of operative treatment were assessed basing on restoring the quality of life of patients. Women who had been operated with the use of the new technology had a lower relapse rate, no intraoperative complications, and quick recovery of quality of life.

Conclusions: the vaginal method of genital prolapse surgery using the new technology is effective and can be recommended in a wide practice. This article presents modern methods of surgical treatment of genital prolapse and stress urinary incontinence using synthetic prolene tape, and a detailed description of the procedure of operation and a comparative assessment.

Key words: prolapse of genitals, urinary incontinence, lobular tape, plastic surgery, surgical gynecology, vaginal hysterectomy.

For citation: Kurbanov B.B. Current surgical tactics in the treatment of genital prolapse and urinary incontinence. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс гениталий — одна из актуальных проблем современной медицины, затрагивающая женщин всех возрастов. Болезнь часто начинается в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер [1, 2]. По мере развития процесса усугубляются функциональные нарушения, которые, часто наслаиваясь друг на друга, вызывают не только физические и моральные страдания, но и делают больных частично или полностью нетрудоспособными [3]. На сегодняшний день, по данным литературы, отмечаются высокая частота развития рецидивов пролапса гениталий (5–40%) после оперативного лечения и неудовлетворенность функциональными результатами операций [4]. Имеющиеся на сегодняшний день методы хирургического лечения не всегда радикально устраняют патологию, в связи с чем актуальны разработки новых оперативных методов с использованием синтетических материалов для укрепления связочного аппарата матки и подвешивания культи влагалища, что способствует уменьшению частоты рецидивов [1–7].

В течение многих лет для хирургической коррекции пролапса гениталий используются не только собственные ткани, но и различные аллопласты и синтетические материалы [3, 7]. Для фиксации купола влагалища применяются различные методы и технологии, в частности имплантация аллопластов: бычьей околосоердечной сумки, трупных фасций (*cadaveric fascia lata*). Среди недостатков аллопластов отмечают полный аутолиз материала фасции в 20% случаев, проявления воспалительной или аутоиммунной реакции. М.Р. Fitzgerald показал низкую эффективность лечения с применением донорской *fascia lata* — отторжение материала наступило в 58,3% случаев [3].

Альтернативой аллопластам служат применяемые в последние годы синтетические материалы [3, 7]. Используются синтетические сетки: проленовые (intra vaginal slingplasty (IVS), Prolift System), мерсилиеновая. Проленовые системы в виде протеза для фиксации передней, задней стенки или комбинированной фиксации демонстрируют высокую эффективность коррекции пролапса и паравагинальных дефектов.

В последнее десятилетие очень широко используются позадилонная фиксация уретры свободной синтетической петлей, слинговые операции TVT и TVT-O. Эффективность лечения недержания мочи с применением петлевой пластики разные авторы оценивают неоднозначно — от 61 до 91–95,7% [1, 7–9]. Частота интраоперационных осложнений (перфорация мочевого пузыря, перфорация париетальной брюшины, кровотечения) составляет от 1,8 до 6,5%; послеоперационных осложнений — от 0,8 до 28% (стриктура уретры — 1,3%; гематомы и повреждения кишечника — 0,67%; задержка мочи — 10%). Как осложнения субуретрального слинга описывают: субуретральную влагалищную эрозию и пиогенную гранулему; ишиоректальный абсцесс; цистотомию; позадилонную гематому; повреждения obturatorного нерва; соматические осложнения у пожилых женщин (тромбоэмболия легочной артерии, сердечная аритмия, пневмония, тромбоз глубоких вен) [7, 10].

Использование синтетической проленовой ленты при операции TVT-O по поводу пролапса гениталий — эффективный метод с относительно низкой частотой послеоперационных осложнений и отсутствием последующе-

го рецидива опущения культи влагалища. Такие операции в связи с их сложностью должны проводиться квалифицированными хирургами-гинекологами, имеющими достаточный опыт в тазовой хирургии.

Цель нашего исследования: определить хирургическую тактику при лечении пролапса гениталий и стрессового недержания мочи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 107 пациенток, обратившихся в Центральную клиническую больницу и Ташкентский городской родильный комплекс № 6, которым были проведены операции по поводу коррекции пролапса гениталий.

Целью проведения хирургического лечения являлось восстановление нормальной архитектоники тазового дна с учетом не только анатомических, но и функциональных взаимоотношений. Выбор метода и объема хирургической коррекции пролапса гениталий зависел от тяжести и формы заболевания, соматического статуса пациенток, наличия сопутствующих патологий матки и яичников, экстрагенитальной патологии, требующей хирургической коррекции, нарушения мочеиспускания и дефекации, а также половой активности.

Все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от применяемого метода хирургического вмешательства. Возраст пациенток колебался от 34 до 65 лет, средний возраст составил 49,5 года. Первую группу составили 72 женщины (средний возраст — 51,5 года), из них 47 женщинам были проведены операции влагалищной гистерэктомии по новой технологии с укреплением связочного аппарата и фиксацией культи влагалища с использованием синтетической проленовой ленты, 25 женщинам проведена obturatorная модификация. Вторую группу составили 35 женщин (средний возраст — 54,5 года), которым была проведена традиционная влагалищная гистерэктомия в сочетании с передней и задней кольпорафией. Целью всех операций было устранение генитального пролапса. В качестве метода обезболивания применялась спинальная анестезия.

Мы оценили результаты двух примененных нами методов реконструктивно-пластических операций: изменение качества жизни женщин, а также ближайшие и отдаленные последствия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно регистрировались следующие нарушения функций тазовых органов, тесно связанные с генитальным пролапсом: стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, затрудненное опорожнение и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и др. Данные симптомы были более выражены у женщин с опущением передней стенки влагалища, без статистической разницы по группам.

Операции экстирпации матки влагалищным доступом по новой технологии с укреплением связочного аппарата и фиксацией культи влагалища с использованием синтетической проленовой ленты проведены у 72 женщин, из них у 47 (65,2%) со стрессовым недержанием мочи дополнительно проведены слинговые операции (9 — TVT и 38 — TVT-O). Влагалищная гистерэктомия по новой технологии заключалась в том, что в ходе операции производилась пликация крестцово-маточных связок с использованием

синтетической проленовой ленты и фиксацией ее дистального отдела к седалищно-копчиковой связке и культе влагалища. При этом предотвращается выпадение культы влагалища и формируется глубокий купол влагалища. Проленовая лента имеет сетчатую структуру, и в ходе заживления раны лента прирастает непосредственно к копчиково-седалищной связке и культе влагалища. Тем самым культа влагалища закрепляется в указанных связках. Еще одно преимущество данного метода заключается в том, что крестцово-маточные связки укорачиваются, а интраперитонеально расположенная проленовая лента не дает связкам растягиваться, формируя глубокое влагалище, что дает возможность вести нормальную половую жизнь. В ходе влагалищной гистерэктомии по традиционной методике влагалище укорачивается, создавая ограничение для полового акта. Продолжительность операций при новой технике влагалищной гистерэктомии (первая группа) варьировала от 55 до 85 мин и в среднем составила 70 мин. Длительность нахождения этих больных в стационаре составляла 4–5 дней. Средняя кровопотеря — 170 ± 25 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено. Во всех случаях после операции в первой группе больных достигнут требуемый результат — недержание мочи устранено. В одном случае в послеоперационном периоде диагностировано затрудненное мочеиспускание, которое легко устранилось натяжением ленты через уретру.

Еще одним эффективным методом лечения стрессового недержания мочи у женщин является обтураторная модификация. Нами выполнено 25 таких операций. Эта операция отличается от предыдущей, описанной нами, местом проведения сетчатого протеза. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде все пациентки отметили полное восстановление функции мочеиспускания.

По нашему мнению, метод обтураторного проведения слинга имеет несколько преимуществ перед позадилоном. Если во втором случае стилет позадилоно проводится вслепую, что чревато высоким риском повреждения мочевого пузыря, то обтураторный метод обеспечивает проведение стилета под полным контролем хирурга. Соответственно при позадилоном варианте обязательно выполнение диагностической цистоскопии.

Тем не менее оба метода по сравнению с другими, применяемыми при стрессовом недержании мочи, имеют явные преимущества:

- характеризуются минимальной травматизацией тканей;
- могут выполняться под общей и местной анестезией;
- длятся в среднем 15–20 мин;
- их можно использовать при сочетанных операциях;
- минимально инвазивны;
- обладают очень высокой эффективностью и имеют низкую частоту рецидивов.

Отдаленные послеоперационные результаты были изучены в сроки от 2-х мес. до 2-х лет. Большинство женщин (63–87,5%) со стрессовым недержанием мочи, прооперированных по новой технологии TVT-O, были удовлетворены результатами операций. Всеми отмечено улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. Они считали себя полностью излеченными благодаря уменьшению или полному исчезновению симптомов недержания мочи и неполного опорожнения мочевого пузыря.

Таблица 1. Сравнение эффективности двух методов лечения стрессового недержания мочи

Table 1. Characteristics of study groups after surgical treatment

Характеристика Characteristics	Влагалищный доступ по новой технологии (n=72) Vaginal approach by new technology (n=72)	Влагалищный доступ традиционным методом (n=35) Vaginal approach by the traditional method (n=35)
Нарушение мочеиспускания Inappropriate urination	3 (4,1%)	18 (51,4%)
Ощущение дискомфорта Sense of discomfort	4 (5,6%)	10 (28,5%)
Физические ограничения Physical limitations	5 (6,9%)	16 (45,7%)

Нарушение мочеиспускания сохранилось у 51,4% женщин после проведения традиционной влагалищной гистерэктомии в сочетании с передней и задней кольпорафией. Результаты лечения двумя методами в сравнении через 2 года после операции даны в таблице 1.

Значительный процент рецидивов после выполнения передней кольпорафии требовал разработки новых, более эффективных методов хирургического лечения больных со стрессовым недержанием мочи.

При наблюдении в течение 2-х лет после операции по новой технологии с укреплением связочного аппарата и фиксацией культы влагалища с использованием синтетической проленовой ленты рецидивов заболевания не наблюдалось, тогда как при традиционной методике рецидив пролапса развился у 5 (14,3%) больных, в т. ч. опущение передней стенки влагалища в 2-х (5,7%) случаях и опущение задней стенки в 3-х (8,6%) случаях.

С медицинской точки зрения качество жизни является весьма убедительной характеристикой результативности хирургического вмешательства, его целесообразности. Качество жизни пациенток через 2 года после операции по новой технологии TVT-O характеризовалось более высоким уровнем жизни по анализируемым критериям: ликвидация стрессового недержания мочи, дискомфорта в промежности и улучшение половой жизни.

С целью снижения количества осложнений и рецидивов при хирургическом лечении генитального пролапса необходимо выполнять наиболее оптимальный объем операции для каждой пациентки: лучшая операция должна быть первой, использоваться должны современные шовные материалы, имплантируемые синтетические материалы, а также современные слинговые технологии.

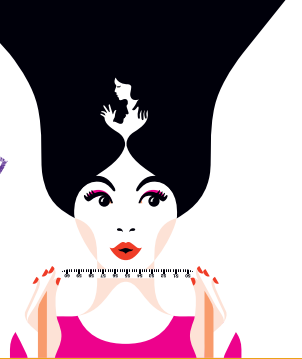
Выводы

1. Использование синтетических лент показано при генитальном пролапсе пациенткам: с экстрагенитальной патологией, пожилым, с ожирением, ранее оперированным.
2. Сочетание новой методики с операцией TVT способствует ликвидации рецидива генитального пролапса и недержания мочи.
3. Оптимальным методом коррекции стрессового недержания мочи является слинговая трансобтураторная операция с использованием сетчатых протезов



МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Сокращает количество менструаций до 4 раз в год³



МОДЭЛЛЬ ТРЕНД

Препятствует образованию отеков и набору веса^{4,5}

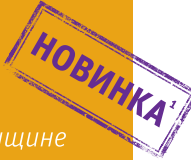
МОДЭЛЛЬ ПРО

Способствует восстановлению репродуктивного здоровья^{6,7}



МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ

Позволяет женщине планировать беременность, когда она к этому готова



МОДЭЛЛЬ МАМ

Не влияет на лактацию и развитие ребенка⁸⁻¹⁰



МОДЭЛЛЬ ПЬЮР

Способствует устранению проблем с кожей и волосами изнутри¹¹⁻¹⁴

МОДЭЛЛЬ® Уникальная коллекция контрацептивов*



Сокращенная информация по применению лекарственных препаратов МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР, МОДЭЛЛЬ ПРО, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, МОДЭЛЛЬ МАМ, МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА, МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ.

Регистрационный номер: ЛСР-001278/08¹, ЛП-002882², ЛП-002915³, ЛП-002412², ЛП-003921⁴, ЛП-003850⁵. **Торговое название:** МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР⁶, МОДЭЛЛЬ ПРО⁷, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД⁸, МОДЭЛЛЬ МАМ⁹, МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА⁴, МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ¹⁰. **Международное непатентованное название:** ципротерон + этинилэстрадиол¹¹, дроспиренон + этинилэстрадиол¹², дезогестрел + этинилэстрадиол [набор]¹³, дезогестрел + этинилэстрадиол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой¹⁴, таблетки, покрытые пленочной оболочкой^{15,16}, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой¹⁷. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированное контрацептивное средство (эстроген + антиандроген)¹⁸, контрацептивное комбинированное средство (эстроген + гестаген)^{19,20}, гестаген²¹. **Показания к применению:** контрацепция^{22,23}, контрацепция у женщин с явлениями андрогенной избыточности (состояния у женщин («вульгарные» угри (acne vulgaris/rufusulosa, acne nodulocystica), себорея, андрогенетическая алопеция, гирсутизм)), контрацепция и лечение угревой сыпи средней тяжести (acne vulgaris)²⁴, контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС²⁵. **Противопоказания:** тромбоз^{26,27} и тромбоэмболия²⁸, наличие в данный момент венозной тромбоэмболии²⁹, состояния, предшествующие тромбозу^{30,31}, предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу^{32,33}, мигрень с очаговой неврологической симптоматикой^{34,35}, сахарный диабет с диабетической ангиопатией^{36,37}, множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза^{38,39}, панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией^{40,41}, печеночная недостаточность^{42,43}, острые⁴⁴ или тяжелые заболевания печени^{45,46}, опухоли печени^{47,48}, гормонозависимые злокачественные заболевания^{49,50}, вагинальное кровотечение неясного генеза^{51,52,53}, беременность или подозрение на нее^{54,55,56}, грудное вскармливание^{57,58}, повышенная чувствительность к любому компоненту препарата^{59,60}, непереносимость лактозы^{61,62}, галактоза⁶³, сахароза⁶⁴, дефицит лактазы^{65,66}, сахарозы/изомальтазы⁶⁷, глюкозо-галактозная мальабсорбция^{68,69}, тяжелая и/или острая почечная недостаточность⁷⁰, надпочечниковая недостаточность⁷¹, тяжелая дислиппротеинемия⁷², возраст до 18 лет⁷³, одновременное применение с препаратами зверобоя продырявленного⁷⁴, постменопауза⁷⁵, курение в возрасте старше 35 лет⁷⁶, гиперплазия эндометрия⁷⁷. **Полную информацию см. в инструкции по применению. Способ применения и дозы:** внутрь по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня⁷⁸. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва⁷⁹; внутрь по 1 таблетке непрерывно в течение 28 дней⁸⁰; внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки). Каждый последующий цикл приема начинать без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки⁸¹. **Полную информацию см. в инструкции по применению. Побочное действие:** тошнота^{82,83}, боли в животе⁸⁴; боль в груди⁸⁵; боль в спине⁸⁶; увеличение массы тела^{87,88}; головная боль^{89,90}; мигрень⁹¹; депрессия⁹²; эмоциональная лабильность⁹³; депрессивное⁹⁴ и подавленное⁹⁵ настроение; смена настроения⁹⁶; снижение либидо⁹⁷; боль в молочных железах^{98,99}; набухание¹⁰⁰ и повышенная чувствительность молочной железы¹⁰¹; нарушения менструального цикла¹⁰², ациклические кровотечения¹⁰³ и кровянистые выделения¹⁰⁴; нерегулярные маточные кровотечения¹⁰⁵; кровотечения из влагалища неуточненного генеза¹⁰⁶; отсутствие менструальноподобного кровотечения¹⁰⁷; аменорея¹⁰⁸, метроррагия¹⁰⁹; болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения¹¹⁰; бели¹¹¹; кандидозный вульвовагинит¹¹²; грибковые инфекции¹¹³; акне¹¹⁴; назофарингит¹¹⁵. **Полную информацию см. в инструкции по применению. Особые указания:** следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае. Перед назначением пероральных контрацептивов необходимо подробно ознакомиться с информацией, указанной в разделе «особые указания». **Срок годности:** 3 года^{116,117}. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту^{118,119}. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. А. МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР. Б. МОДЭЛЛЬ ПРО. С. МОДЭЛЛЬ ТРЕНД. Д. МОДЭЛЛЬ МАМ. Е. МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. Ф. МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ. * Единственная линейка контрацептивов в РФ под единым «эотинным» брендом». Единственная линейка контрацептивов в РФ, в составе которой одновременно присутствуют препараты с МНН дезогестрел 0,075 мг, ципротерон 2 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг, левоноргестрел 0,1 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг и этинилэстрадиол 0,01 мг, дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг, http://grls.rosminzdrav.ru, 14.12.2017. 1. Начало оптовых продаж МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ на территории РФ – январь 2018 года. 2. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола + 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня http://grls.rosminzdrav.ru/, доступ от 30.11.2017. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. 4. Задержка жидкости в предменструальный период. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ТРЕНД. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПРО. 7. Не являются показанием к применению. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО: у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивные препараты (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструальноподобного кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии¹²⁰. 8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ МАМ. 9. Björnadóttir R. J. et al. BJOG. 2001; 108: 1174-80. 10. Оценка роста, физического и психомоторного развития не выявила каких-либо различий у детей, чьи матери принимали дезогестрел с малыми, чьи матери использовали негормональный метод контрацепции (медные внутриматочные спирали)¹²¹. Тем не менее, необходимо тщательно наблюдать за развитием и ростом грудного ребенка, мать которого принимает препарат¹²². 11. Прием лекарственного средства. 12. Справедливо для женщин с явлениями гиперандрогении. 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ПЬЮР. 14. Ayninlik S. et al. Clinical Trials Journal. 1990; 27(6): 392-402.



Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препарату линейки МОДЭЛЛЬ® Вы можете найти на сайте: www.modellotnoшений.ru. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Воровая, д. 35; тел.: +7(495) 644 22 34 (35). MLIB-RU-00121-DOK-PHARM

РЕКЛАМА

(TVT-O). Данный метод имеет неоспоримые преимущества перед другими: является минимально инвазивным, сопровождается минимальной травматизацией тканей, обеспечивает точное расположение протеза под средней третью уретры, может использоваться при сочетанных операциях. Кроме того, расходный материал — пролен обладает биосовместимостью и эффективностью, подтвержденными в клинических исследованиях, соответственно сопровождается малым количеством интра- и послеоперационных осложнений, обладает высокой эффективностью.

4. Специалисты, выполняющие высокотехнологичные операции, должны быть представлены во всех крупных (республиканских, областных, городских) гинекологических стационарах хирургического профиля. Рекомендуется проведение операции влагалищной гистерэктомии в крупных лечебно-профилактических учреждениях, укомплектованных необходимыми специалистами.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Балан В.Е., Сашин Б.Е. Тактика лечения больных с комбинированной формой недержания мочи: матер. междунар. конгр. по проблемам дисфункции тазового дна женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. Спецвыпуск. 2008:2. [Adamyany L.V., Balan V.E., Sashin B.E. Treatment tactics of patients with a combined form of urinary incontinence. Materials of the International Congress Women's Pelvic Floor Dysfunction. The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. Special Issue. 2008:2 (in Russ.)].
2. Пушкарь Д.Ю. Недержание мочи при напряжении у женщин: классификация и современные возможности оперативного лечения: матер. пленума правления Российского общества урологов. Ярославль. 2001:57. [Pushkar D.Y. Stress urinary incontinence in women: classification and modern possibilities of surgical treatment. Materials of the plenary board of the Russian Society of Urologists. Yaroslavl. 2001:57 (in Russ.)].
3. Petros P.E. The female pelvic floor. Function, dysfunction and management according to the integral theory. Springer. 2004.
4. Буянова С.Н. Принципы выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий и недержания мочи: матер. II Российского форума «Мать и Дитя». М., 2000:191–192. [Buyanova S.N. Principles of choosing the surgical correction method in genital prolapse and urinary incontinence. Materials of the II Russian forum «Mother and Child». М., 2000:191–192 (in Russ.)].
5. Пучков К.В., Иванов В.В., Баков В.С., Усачев И.А. Оптимизация техники хирургического лечения тазового пролапса. Малоинвазивные технологии в хирургии: матер. межрегион. науч.-практ. конф. Махачкала. 2005:159–160. [Puchkov K.V., Ivanov V.V., Bakov V.S., Usachev I.A. Optimization of the surgical technique for pelvic prolapsed treatment. Minimally invasive technologies in surgery: interregional materials of scientific-practical conference. Makhachkala. 2005:159–160 (in Russ.)].
6. Федоров А.А. Влияние гистерэктомии на анатомо-функциональное состояние мочевого системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005:8–16. [Fedorov A.A. The influence of hysterectomy on the anatomical and functional state of the urinary system: author's abstract. diss. for Doctor of Medicine science degree. М., 2005:8–16 (in Russ.)].
7. Minassian V.A., Drutz H.P. et al. Urinary incontinence as a worldwide problem. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003;9:327–338.
8. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005:110. [Petrova V.D. Urinary incontinence in women (etiopathogenesis, diagnostics, treatment): abstract. diss. for Doctor of Medical science degree. М., 2005:110 (in Russ.)].

9. Чечнева М.А., Барто Р.А., Будыкина Т.С., Краснополянская И.В., Абрамян К.Н. Современные представления о патогенезе, диагностике и способах коррекции пролапса гениталий и его осложнений (обзор литературы). Патогенез. 2014;12(4):4–9. [Chechneva M.A., Barto R.A., Budykina T.S., Krasnopolskaya I.V., Abramyan K.N. Contemporary ideas about the pathogenesis, diagnosis and ways of genital prolapse correction and its complications (review of the literature). Pathogenesis. 2014;12(4):4–9 (in Russ.)].
10. Moreno A.L., Benitez C.M. et al. Urodynamic alterations after pelvic floor exercises for treatment of stress urinary incontinence in women. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2004;3:194–196.

Сведения об авторе: Курбанов Баходир Бобирович — ассистент кафедры акушерства и гинекологии. Ташкентский педиатрический медицинский институт. 100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, д. 223. **Контактная информация:** Курбанов Баходир Бобирович, e-mail: bkurbanov89@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 09.07.2018.**

About the author: Bakhodir B. Kurbanov — assistant of the department Obstetrics and Gynecology, Tashkent Pediatric medical institute. 223, Bogishamol str., Tashkent, 100140, Uzbekistan. **Contact information:** Bakhodir B. Kurbanov, e-mail: bkurbanov89@mail.ru. **Financial Disclosure:** author hasn't any financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 09.07.2018.**

Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности

К.м.н. Т.Н. Бебнева^{1,2}, д.м.н. Г.Б. Дикке²

¹ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные особенности этиологии, патогенеза, клинического течения и терапии кандидозного вульвовагинита (КВВ). В настоящее время в этиологии КВВ увеличивается доля *C. non-albicans*, в патогенезе заболевания играют роль генетические факторы, клиническое течение КВВ отличается высокой частотой рецидивов и сочетаемостью с другими инфекциями, во время беременности КВВ встречается в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин, и отличается торпидным течением. Ассоциация *Candida spp.* с диспластическими поражениями шейки матки у женщин с инфекцией вируса папилломы человека не имеет причинно-следственной связи. Предпочтительный вариант терапии КВВ — препараты азолового ряда с широким спектром действия вагинально короткими курсами и повышенными дозами. Лечение рецидивирующей формы КВВ проводится в два этапа: купирование обострения, затем — курс длительной супрессивной терапии. Показана актуальность использования препарата клотримазол как одного из рекомендуемых средств первого выбора. Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от этиологии, клинической формы заболевания, сопутствующих инфекций. Предпочтение следует отдавать средствам широкого спектра действия, что позволит повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, КВВ, биопленки, рецидивы, антимикотическая терапия, беременность.

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):49–56.

Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women

T.N. Bebneva^{1,2}, G.B. Dikke²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² RUDN UNIVERSITY, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the current features of etiology, pathogenesis, clinical course and therapy of vulvovaginal candidiasis (VVC). Currently, in the etiology of VVC the percentage of *C. non-albicans* has been increasing, the pathogenesis of the disease is affected by the genetic factors, the clinical course of VVC has a high frequency of relapses, it is often accompanied by other infections. In pregnant women VVC occurs twice as often as in non-pregnant women and has a torpid course. Association of *Candida spp.* with dysplastic lesions of the cervix in women with HPV infection has no cause-effect relationship. The preferable variant of VVC therapy are azole preparations with a wide range of action, received vaginally in short courses and increased doses. The recurrent form of VVC is treated in two stages — relieving exacerbation, followed by a course of prolonged suppressive therapy. The article shows the urgency of the use of clotrimazole as one of the recommended first choice drugs. The choice of tactics for managing patients with VVC should be differentiated depending on the etiology, the clinical form of the disease, the concomitant infections. Preferences should be given to a broad spectrum of action, which will improve the effectiveness of treatment and reduce the frequency of recurrence of the disease.

Key words: vulvovaginal candidiasis, VVC, biofilms, relapses, antimycotic therapy, pregnancy.

For citation: Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):49–56.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области медицины, инфекционные заболевания продолжают бросать вызов человечеству. В течение последних десятилетий спектр инфекций претерпел кардинальные изменения — организмы с минимальной или отсутствующей патогенной ролью стали проявлять себя как сильные патогены, а организмы, которые когда-то были восприимчивыми, стали устойчивыми к лекарственной терапии [1].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) относится к наиболее распространенным типам воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта и является одной из основных причин обращения женщин за амбулаторно-поликлинической помощью. По оценкам, которые приводятся в обзорных статьях, 70–75% женщин страдают от этого заболевания по крайней мере 1 раз в своей жизни, 45–50% — два или более раз, около четверти — имеют рецидивирующее течение [2–5].

Эпидемиология КВВ в современном мире и особенности клинического течения в настоящее время

Заболеваемость КВВ заметно увеличилась в течение последних десятилетий. Так, в работах 1993 г. отмечается, что КВВ обнаруживается у 17,6% женщин [6], менее 5% женщин имеют рецидивы заболевания [7]. В исследовании O.F. Limia et al. 2004 г. распространенность кандидоза составила 42,3% [8]. S.D. Rathod et al. обнаружили *Candida spp.* в 35% вагинальных образцов, проверенных на культуре [9]. Среди юных женщин КВВ встречается у 42% [10].

Не имеют симптомов заболевания 10–13% женщин с положительными результатами исследования на наличие кандидозных культур [4, 5].

К осложненным формам КВВ относят случаи со смешанным инфицированием, выраженной клинической картиной и преобладанием некандиозных симптомов, течением заболевания на фоне тяжелых соматических и инфекционных заболеваний (сахарный диабет, рак, болезни крови, иммунодефицитные состояния, в т. ч. ВИЧ-инфекция), а также у беременных женщин, и распространенность их определяется частотой основного заболевания.

Рецидивирующее течение КВВ (РКВВ) с обострениями 4 и более раз в год встречается в настоящее время с частотой 14–28% [11]. У 50% женщин с РКВВ симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес. после успешного излечения предыдущего эпизода заболевания [11]. S.D. Rathod et al. у 28% женщин через 3 мес. после лечения вновь диагностировали КВВ [9]. РКВВ среди подростков описан в 22% случаев [10].

Вариант сочетания КВВ и бактериального вагиноза (БВ), когда дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне массивного количества ($>10^9$ КОЕ/мл) облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл, встречается в 2 раза чаще по сравнению с теми, у кого БВ не обнаружен [9]. *C. albicans* с трихомониозом сочетается в 14,3% случаев [12], ассоциации с аэробным вагинитом — в 43% [13]. У ВИЧ-серопозитивных женщин с клиническими признаками вульвовагинита КВВ встречается в 2 раза чаще — обнаружен у 61,9% против 32,3% у ВИЧ-серонегативных [14].

Отсутствие эффекта от лечения или рецидивы могут быть обусловлены другими инфекциями, в т. ч. инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), поэтому лабораторное подтверждение КВВ (микроскопия мазков влагалищного секрета) является обязательным условием правильного диагноза и адекватного лечения [15]. В ситуациях РКВВ верификация диагноза должна базироваться на данных лабораторного обследования (диагностика при помощи полимеразно-цепной реакции в реальном времени «Фемофлор-16») для выделения всех возбудителей инфекционного процесса, включая ИППП (методами МАНК) [16].

В программах цитологического скрининга рака шейки матки в различных странах *Candida spp.* обнаружены в 6,7–12% случаев [17, 18]. Среди женщин без вируса папилломы человека (ВПЧ) с нормальными цитологическими мазками грибы обнаруживаются у 0,8% из них, среди ВПЧ-позитивных — у 57,8–88,6% [19]. Риск развития цервикальной неоплазии был одинаков в присутствии грибковой инфекции у пациентов с ВПЧ-положительными или отрицательными результатами [20–22]. У женщин, инфицированных ВПЧ с наличием LSIL, грибы встречаются реже по сравнению

с неинфицированными (13,8% против 23,9%, $p < 0,001$), в отличие от БВ (23,6% против 17,4%, $p < 0,05$) [23]. R. Verteramo et al. не обнаружили корреляции между ВПЧ-инфекцией и КВВ [24]. Ассоциация *Candida spp.* с диспластическими поражениями шейки матки не имеет причинно-следственной связи и может быть обусловлена воспалительными эффектами грибковой инфекции [21].

Распространенность КВВ у беременных женщин существенно выше, чем среди небеременных, и достигает 60,8%. У беременных в возрасте 26–30 лет отмечается самая высокая частота по сравнению с другими возрастными группами — 37,1%. Многорожавшие женщины болеют чаще (60%), чем первобеременные (20%). Клиническая картина КВВ при беременности носит стертый характер: типичные симптомы обнаруживаются в 2–4 раза реже, чем вне беременности. Тяжелое течение наблюдается в 1,5 раза чаще при РКВВ, чем при первичном остром эпизоде [25].

КВВ имеет прогрессирующее увеличение частоты с увеличением срока беременности [25]. O.A. Olowe et al. указывают на самую высокую распространенность КВВ в III триместре (90%) по сравнению со II (38%) и I триместрами (25%) [26]. По данным других авторов, частота КВВ перед родами достигает 44% [27].

Женщины, которые колонизированы *Candida spp.*, во II триместре беременности имеют более высокие показатели преждевременных родов (18%), чем те, у которых заболевание обнаружено в течение I триместра (10%) [28].

Вместе с тем до настоящего времени нет истинных данных о распространенности КВВ в связи с высоким процентом самодиагностики и самолечения женщин, что составляет особую проблему — среди случаев самостоятельной диагностики наличие заболевания было подтверждено только у 33,7% женщин [15].

Современные представления об этиологии, патогенезе и причинах рецидивирующего течения КВВ

КВВ возникает, когда виды грибов *Candida spp.* проникают в поверхностный эпителий слизистой оболочки влагалища и вызывают воспалительную реакцию, как правило, с участием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Воспалительный ответ сопровождается густыми адгезивными выделениями творожистого характера, вагинальным зудом и жжением, диспареунией, дизурией, отеком и гиперемией слизистой.

Среди около 200 видов *Candida spp.* только 5 видов наиболее часто ассоциируются с КВВ: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* [29]. В этиологии КВВ ведущую роль по-прежнему играют *C. albicans*. Однако если в прошлые годы доля этого вида гриба составляла 90% в структуре всех видов *Candida spp.*, то в настоящее время он уступает свои позиции *C. non-albicans*. Так, исследования L. Sherry et al. 2017 г. показали, что среди 212 обследованных пациенток с КВВ *C. albicans* выявлялся лишь в 71% случаев, в остальных 29% — *C. glabrata* (15%), *C. dubliniensis* (6%), *C. parapsilosis* (3%). Остальные 5% составили *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [30]. У беременных женщин *C. albicans* выделен в 73,7% случаев [25]. Для сравнения: виды *Candida*, отличные от *C. albicans*, встречались у 9,9% обследованных в 1988 г. и у 17,2% — в 1995 г. [32]. Сообщается, что с этим изменением связаны увеличение использования антибиотиков широкого спек-

тра действия и эмпирическое применение противогрибковых препаратов [1, 32].

Основными факторами вирулентности *C. albicans* являются адгезивность к клеткам эпителия и производство фосфолипазы и протеиназы с последующим образованием гемолизина.

Среди видов *C. non-albicans C. tropicalis* (63,7%) и *C. labrata* (60,2%) показали максимальную способность адгезии к эпителиальным клеткам. Наиболее изученными адгезинами являются семейство Als (agglutinin-like sequence), в частности Als 3 — гиф-специфический белок, опосредованно влияющий на адгезию грибов к эпителиальным клеткам влагалища [33].

Активность фосфолипазы была выше среди изолятов *Candida spp.*, способных продуцировать биопленки. *C. tropicalis* и *C. glabrata* проявляли максимальную активность фосфолипазы, тогда как производство протеиназы было высоким в изолятах *C. tropicalis* и *C. dubliniensis* и не наблюдалось в изолятах *C. kefyr*. Эти ферменты гидролизуют фосфолипиды в жирные кислоты, а также взаимодействуют с рецепторами мембраны клеток-хозяев, повреждают ее, облегчая прилипание и инвазию в ткани [34, 35]. Протеиназа облегчает вторжение *Candida spp.* и колонизацию ткани хозяина путем разрушения мембраны и деградации важных структурных и иммунологических защитных белков [35]. Значительную активность протеиназы отмечали среди *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* и *C. glabrata* [1].

Биопленка является важным атрибутом вирулентности *Candida spp.*, т. к. она повышает способность противостоять иммунной защите хозяев и обеспечивает значительную резистентность к противогрибковой терапии. Это также помогает создать резервуар для продолжения инфекций. Мощностъ формирования биопленки выше у *C. tropicalis* по сравнению с *C. albicans* [34].

Матрикс биопленки рассматривается в качестве внеклеточного, ферментативного элемента, активно гидролизующего биополимеры, обеспечивая выживание *C. albicans* [36], и служит барьером для проникновения лекарственных средств в клетку микроорганизма [35].

Исследования Е. Hong et al. показали, что экспрессия различных генов обеспечивает последовательное развитие биопленки *C. albicans*: адгезию, гифообразование, синтез белков внеклеточного матрикса, обеспечение лекарственной резистентности [37].

Назначение терапии КВВ без предварительной лабораторной диагностики, самолечение, наличие предрасполагающих факторов способствуют переходу острого КВВ в его рецидивирующую форму [38].

Связь между беременностью и КВВ указывает на то, что повышение уровня гормонов беременности приводит к изменению рН влагалища и увеличивает риск развития КВВ. Высокие уровни эстрогена приводят к более высокому содержанию гликогена во влагалищных выделениях, который выступает как питательное вещество для грибов [39].

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КВВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Терапия КВВ должна быть комплексной, поэтапной, направленной на гибель клеток гриба, ликвидацию факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний.

Новые сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КВВ внесли изменения в укоренившиеся в последние десятилетия подходы к терапии, некоторые из них теперь признаются необоснованными. Так, не способствует сокращению рецидивов лечение пероральными антимикотиками для исключения возможного источника реинфекции в кишечнике. Целесообразность лечения полового партнера допускается, но не доказана убедительно и рекомендуется только при воспалительных проявлениях. При сахарном диабете и симптомах вульвовагинита не требуется эмпирическая противогрибковая терапия [40].

Показаниями к лечению КВВ являются наличие клинических проявлений КВВ и диагноз, подтвержденный лабораторным обнаружением *Candida spp.* Проведение терапии не показано при обнаружении *Candida spp.* у женщин без клинических проявлений (кандидоносительство) [40].

Механизм действия всех противогрибковых препаратов азолового ряда, наиболее часто используемых для лечения КВВ, — нарушение синтеза эргостерола на различных этапах, приводящее к образованию дефектов в мембране клеточной стенки гриба. В зависимости от дозы антимикотики проявляют либо фунгистатическое, либо фунгицидное действие.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОДНОКРАТНОГО ЭПИЗОДА КВВ

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2015 г., при неосложненном КВВ следует использовать местные противогрибковые препараты азолового ряда в течение 1–3 дней, что отражает постепенную эволюцию схем интравагинальной терапии, направленной на укорочение курса лечения с целью повышения комплаентности пациентов за счет применения более высоких доз препаратов [41]. Данное положение поддерживается и европейскими рекомендациями 2018 г. [42]. При этом подчеркивается, что местные противогрибковые препараты, являющиеся производными азола, более эффективны при неосложненном КВВ, чем нистатин.

Российскими клиническими рекомендациями предусмотрены короткие курсы лечения первого или повторного эпизода неосложненного КВВ препаратами для местного применения. Рекомендуются клотримазол (200 мг 1 р./сут 3 дня или 500 мг однократно — уровень доказательности А) или буптоконазол (2% 5 г крема однократно — В) либо системные антимикотики (флуконазол, итраконазол) в дозировках, предусмотренных инструкциями по медицинскому применению [40]. В европейских рекомендациях [42] указаны также короткие схемы с использованием миконазола (супп. 1200 мг в виде разовой дозы или 400 мг 1 р./сут в течение 3 дней) или эконазола (супп. 150 мг в виде разовой дозы). Лечение производными азола приводит к купированию симптоматики и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80–90% пациенток, завершивших курс терапии [42].

Сравнительные исследования результатов лечения клотримазолом и флуконазолом (в 1980-е гг., когда еще не было установлено факта резистентности грибов к флуконазолу) показали их сопоставимую эффективность — микологическое излечение наступило у 80 и 79,2% пациенток соответственно, через 4 нед. — у 66 и 60,4% соответственно [43]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании.

довании — 93 и 89% соответственно, при этом клиническое излечение продемонстрировали 88 и 84% пациенток и через 1 мес. после лечения — 83% в группе клотримазола и 79% в группе флуконазола [44].

Исследование эффективности бутконазола после однократного применения проводилось в сравнении с миконазолом (7 дней). Клинические симптомы регрессировали в 92% случаев, а грибковые культуры были отрицательными у 87% пациентов, использовавших и бутконазол, и миконазол. Спустя 30 дней 88 и 86% пациентов соответственно оставались клинически вылеченными, а 74 и 77% не имели грибковых культур [45].

Увеличение длительности местного лечения (до 10–14 дней) рекомендуется при выраженных объективных симптомах [40] или при осложненном КВВ (D) [46]. Однако и двукратная доза 500 мг клотримазола (1-й и 4-й дни) продемонстрировала хороший клинический результат — 88,7% (при микологическом результате 78,3%) и его сохранение через 30–35 дней в 71,9% случаев, сопоставимый с эффектом флуконазола [47]. Применение клотримазола в дозе 200 мг 7 дней не имело преимуществ — 83,3% пациентов были излечены клинически, 70% имели микологически подтвержденный результат [48].

Клотримазол, нистатин, флуконазол включены в Список основных лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (20-е изд., 2017 г.) для лечения КВВ (другие антимикотики, входящие в Список, применяются для лечения микозов других локализаций, вызванных другими видами грибов и системных грибковых заболеваний, и здесь не указаны) [49]. Клотримазол, натамицин, флуконазол включены в российский Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [50]. Все рекомендуемые препараты получили одобрение FDA в разные годы [51].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РКВВ

Актуальная проблема резистентности грибковой инфекции к антимикотическим средствам наиболее часто определена их исходной резистентностью в результате отсутствия взаимодействия препарата с мишенью.

В исследовании *in vitro* было изучено более 250 штаммов *C. albicans* и установлено, что они не проявляли устойчивости к клотримазолу, кетоконазолу и итраконазолу [52]. Однако в исследовании 2014 г. среди образцов орального кандидоза выявлена резистентность грибов к итраконазолу (43%), кетоконазолу (34,9%), флуконазолу (34,2%) и самая низкая — к клотримазолу (21,5%) [53].

Приобретенная резистентность отдельных штаммов *Candida spp.*, которые ранее были чувствительны к применяемым препаратам, связана с мутациями грибов и развивается в период лечения [54]. Известно также о развитии резистентности к разным антимикотическим соединениям одновременно — так называемой перекрестной резистентности. Выделены штаммы *Candida spp.* с перекрестной резистентностью к флуконазолу и миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу, итраконазолу, кетоконазолу [55].

Последние 10 лет флуконазол широко использовался для лечения грибковых инфекций из-за его благоприятных характеристик биодоступности и безопасности. Впоследствии устойчивость к флуконазолу была описана у большого процента пациентов [56]. Сообщалось также об уменьшенной восприимчивости к флуконазолу для *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. lusitaniae* [57, 58]. Было выяснено несколько

основных механизмов, приводящих к сопротивлению азолу, а именно: снижение внутриклеточного накопления лекарственного средства, снижение аффинности/активности мишени для препарата и противодействия лекарственному эффекту [54]. В докладе ВОЗ, опубликованном в 2014 г. и посвященном вопросу резистентности микроорганизмов на глобальном уровне, указывается, что *Candida spp.* (включая *non-albicans*) повсеместно проявляют резистентность к флуконазолу [59]. Поэтому, вероятно, к назначению этого препарата в настоящее время следует подходить с осторожностью.

Оптимальный режим лечения КВВ, вызванного грибами *C. non-albicans*, не установлен. Варианты лечения включают увеличение продолжительности терапии (7–14 дней) с использованием в качестве средств первого выбора пероральных (но не флуконазола) или местных препаратов азолового ряда. Лечение РКВВ проводится в два этапа: купирование обострения заболевания, далее — курс длительной супрессивной терапии [40, 41].

В связи с установленным фактом резистентности *C. non-albicans* к азолам, в особенности к флуконазолу, и с увеличением их роли в возникновении КВВ за последние 5 лет [60] в качестве средства первой линии терапии при рецидивах, вызванных *C. non-albicans*, рекомендуется натамицин (супп. по 100 мг 1 р./сут 6–12 дней — С) [41]. Эффективность лечения отдельного эпизода РКВВ натамицином достигает 85–94% [61], однако высокой оказалась и частота рецидивов, уже через 30 дней составив около 30%, что в 2 раза выше по сравнению с таковой при применении клотримазола [44, 46].

Супрессивная терапия проводится в течение 6 мес. одним из препаратов: натамицин (супп. 100 мг 1 р./нед. — С) или клотримазол (вагинальная таблетка 500 мг 1 р./нед. — С) [47]. Указывается также возможность применения флуконазола, однако в свете вышесказанного его использование в настоящее время не представляется рациональным.

Изучение эффективности супрессивной терапии клотримазолом по сравнению с итраконазолом (200 мг 2 р./нед. в течение 6 мес.) у женщин с РКВВ показало результат 100% и 33,3% соответственно ($p=0,02$). После прекращения супрессивной терапии частота рецидивов была сходной ($p=0,15$) [62].

Клотримазол по 200 мг 2 р./нед. для супрессивной терапии РКВВ был одинаково эффективен по сравнению с кетоконазолом (ежедневный режим) и терконазолом (еженедельный режим) [63].

При развитии рецидивов после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода. Если рецидивы развиваются более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [40].

Целесообразность применения препаратов с лактобактериями для нормализации состояния вагинального микробиоценоза не является доказанной и не подтверждается систематическими обзорами и рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ). Так, анализ 10 РКИ (1656 участников), представленный в базе Кокрейна, показал, что по сравнению с традиционным лечением использование пробиотиков не приводит к увеличению долгосрочного результата при наблюдении в течение 3 мес. (отношение шансов (ОШ) = 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,00–1,35) [64].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КВВ, СОЧЕТАННЫХ С ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Для лечения смешанных инфекций следует выбирать лекарственное средство, обладающее широким спектром действия. Среди рекомендуемых средств в этом отношении выгодно выделяется клотримазол, который эффективен против грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), анаэробов (*Bacteroides spp.*, *G. vaginalis*) и простейших (*T. vaginalis*). При этом он не подавляет рост лактобактерий. В отношении всех остальных антимикотических препаратов, включенных в клинические рекомендации, такого указания в инструкциях по медицинскому применению нет.

Среди новых препаратов аналогичный спектр действия описан у фентиконазола [65, 66], сертаконазола [67, 68], тиоконазола [69] и некоторых других [70]. Могут также применяться комбинированные препараты (неомицин+нистатин+полимиксин В, метронидазол+миконазол, нистатин+нифуратель, бутоконазол+клиндамицин) и антисептики (повидон-йод, хлоргексидин) [69–71].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КВВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Большинство эпизодов симптоматического КВВ развивается во время II и III триместров беременности. При этом во время лечения, с одной стороны, необходимо избежать воздействия лекарственных средств на плод, а с другой — обеспечить быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную санацию влагалища от грибов. В рекомендациях CDC и Российского общества акушеров-гинекологов указано, что у беременных следует использовать только местные препараты азолового ряда в течение 7 дней. Рекомендовано применять интравагинально натамицин (супп. 100 мг 1 р./сут в течение 3–6 дней, разрешен к применению с I триместра беременности — С) и клотримазол вагинальные таблетки 100 мг или 1% крем 5 г 1 р./сут в течение 7 дней (со II триместра беременности — С) [40].

Проспективные и ретроспективные клинические исследования показали, что препараты для интравагинальной терапии имеют вполне приемлемую безопасность [72, 73]. Использование клотримазола (категория В) при лечении беременных во II триместре показало, что подобная терапия является надежной профилактикой интранатального инфицирования плода при прохождении по родовому каналу. А.Е. Czeiel et al. [74] оценили потенциальные тератогенные эффекты вагинального применения клотримазола у большой популяции беременных, проанализировав данные, собранные службой фармаконадзора Венгрии за период с 1980 по 1992 г. Был сделан вывод о том, что использование клотримазола во время беременности, по-видимому, не ведет к увеличению риска тератогенности.

При РКВВ, вызванном *C. albicans*, с целью профилактики рецидивов рекомендуется местная или системная поддерживающая терапия. Интравагинальный клотримазол 500 мг, пероральный кетоконазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность. Однако, как указывалось выше, у беременных предпочтение следует отдавать вагинальным формам.

В обзоре, опубликованном в базе Кокрейна (10 РКИ), указано, что одноразовая терапия не является более или менее эффективной, чем 3–4 дня лечения, а лечение в течение 14 дней было не более эффективным, чем в течение 7 дней (ОШ = 0,41; 95% ДИ: 0,16–1,05) [75].

Трехдневная терапия натамицином приводит к исчезновению объективных симптомов и эрадикации грибов из влагалища у 84,6 и 80,8% пациенток соответственно. Эти цифры существенно не изменяются после 3 нед. наблюдения [76].

Местная терапия клотримазолом в течение 6 дней дала эффект в 89,3% случаев. У 10,7% беременных женщин имелись незначительные жалобы, у 17,9% не было симптомов или признаков поражения при наличии грибов в половых путях. Повторное лечение клотримазолом среди пациенток с недостаточным эффектом привело к полному исчезновению симптомов. Кандидоз повторился позднее во время беременности только у 7,1% пациенток [77].

Санация КВВ у беременных женщин имеет важное значение для профилактики спонтанных преждевременных родов (ПвР). В систематическом обзоре 2014 г. было найдено значительное сокращение частоты ПвР при лечении бессимптомного КВВ по сравнению с таковым у нелеченных женщин (ОШ = 0,36; 95% ДИ: 0,17–0,75) [78].

По данным другого метаанализа, среди 2058 женщин с БВ, трихомониазом и/или КВВ частота ПвР до 37 нед. беременности была значительно ниже в группе пролеченных по сравнению с пациентками, не получавшими лечения, с коэффициентом риска 0,55 (95% ДИ: 0,41–0,75) [79]. Кроме того, в серии ретроспективных и одном проспективном исследовании наблюдалось значительное снижение частоты ПвР после интравагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности [80].

ВОЗ представлен обзор применения клотримазола [81]. В нем приводятся сведения о том, что клотримазол является легкодоступным и эффективным актуальным противогрибковым средством, используемым при лечении КВВ, он относится к наиболее безопасным, особенно у беременных женщин (по сравнению с противогрибковыми средствами, перечисленными в настоящее время в Списке основных лекарств ВОЗ) [49]. Обзор эффективности основывается на самых сильных исследованиях (систематические обзоры и РКИ) (табл. 1).

Следует отметить, что согласно клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и утвержденным в 2016 г., для лечения уrogenитального кандидоза у женщин рекомендовано в качестве локальной терапии применять клотримазол как в свечах, так и в креме (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+): клотримазол вагинальная таблетка 200 мг 1 р./сут перед сном в течение 3 дней или клотримазол крем 1% 5 г 1 р./сут перед сном в течение 7–14 дней [82]. Согласно рекомендациям CDC (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines) [83] AWMF (Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)) [80] по лечению КВВ, клотримазол крем 2% достаточно применять в течение 3-х дней, что, безусловно, формирует высокую приверженность пациентов к применению лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от этиологии, клинической формы заболевания, сопутствующих инфекций. Предпочтение следует отдавать средствам широкого спектра действия, что позволит повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Таблица 1. Обзор эффективности клотримазола по данным ВОЗ [81]**Table 1.** Review of the effectiveness of clotrimazole according to the World Health Organization [81]

Критерии Criteria	Данные Data	Результаты Results
Клотримазол против плацебо Clotrimazole vs. placebo	4 РКИ 4 randomized controlled trials (RCTs)	Отношение шансов = 0,14; 95% доверительный интервал: 0,06–0,31 Относительный риск развития повторного эпизода в период 27–38 дней от 0,01 до 0,15 The odds ratio = 0.14; 95% confidence interval: 0.06–0.31 The relative risk of recurrence in the period of 27–38 days ranges from 0.01 to 0.15
Клотримазол против других противогрибковых средств Clotrimazole vs. other antifungal agents	2 РКИ и 1 систематический обзор 2 RCTs and 1 systematic review	По сравнению с имидазолом, триазолом, флуконазолом или итраконазолом — нет различий в эффективности Compared with imidazole, triazole, fluconazole, or itraconazole, there is no difference in efficacy
Клотримазол для лечения РКВВ Clotrimazole in the treatment of RVVC	2 РКИ 2 RCTs	Клотримазол (500 мг 1 р./сут) является высокоэффективным. Нет никаких различий в эффективности по сравнению с другими противогрибковыми препаратами Clotrimazole (500 mg once a day) is highly effective. There are no differences in efficacy compared to other antifungal agents
Клотримазол у беременных женщин Clotrimazole in pregnant women	2 РКИ и 1 систематический обзор 2 RCTs and 1 systematic review	Клотримазол эффективнее по сравнению с плацебо и нистатином Clotrimazole is more effective than placebo and nystatin
Безопасность Safety	Не указано Not indicated	Клотримазол доступен без рецепта в большинстве стран. Этот нормативный статус указывает, что препарат является безопасным. Сообщения о неблагоприятных эффектах были редкими и несерьезными Clotrimazole is available over the counter in most countries. This regulatory status indicates that the drug is safe. Reports of adverse effects were rare and non-serious
Сравнительная экономическая эффективность Comparative economic efficiency	Затраты по данным цен на мировом рынке Costs based on price data in the world market	Данные об экономической эффективности являются слабыми (фармакоэкономических исследований не проводилось) Data on economic efficiency are weak (no pharmacoeconomic studies have been conducted)

Литература/References

- Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans Candida Infection: An Emerging Threat. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2014. Article ID 615958, 7 p.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2018;97(Suppl. 5):321–329.
- Mylonas I., Friese K. Genital discharge in women. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2007;149:42–46.
- Quan M. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgraduate Medical*. 2010;122:117–127. DOI: 10.3810/pgm.2010.11.2229.
- Роговская С.И. К вопросу об оптимизации лечения вульвовагинального кандидоза. Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. 2014;1(89):25–32 [Rogovskaya S.I. To the question of optimizing the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Doktor.ru. Gynecology. Endocrinology*. 2014;1(89):25–32 (in Russ.)].
- Hart G. Factors associated with trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. *The International Journal of STD and AIDS*. 1993;4(Suppl. 1):21–25. DOI:10.1177/095646249300400105.
- Sobel J.D. Candidal vulvovaginitis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993;36:153–165.
- Limia O.F., Lantero D.M.I., Betancourt A., de Armas E, Villoch A. Prevalence of Candida albicans and Trichomonas vaginalis in pregnant women in Havana city by an immunologic latex agglutination test. *Medscape General Medicine*. 2004;6(Suppl. 4):50.
- Rathod S.D., Klausner J.D., Krupp K., Reingold AL, Madhivanan P. Epidemiologic features of vulvovaginal candidiasis among reproductive-age women in India. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*; 2012. Article ID 859071, 8 p.
- Rylander E., Berglund A.-L., Krassny C., Petrini B. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with orogenital sex and frequent pain at intercourse. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80:54–57.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017;27(Suppl. 9):575–582. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- López-Monteón A., Gómez-Figueroa F.S., Ramos-Poceros G., Guzmán-Gómez D., Ramos-Ligonio A. Codetection of trichomonas vaginalis and candida albicans by PCR in urine samples in a low-risk population attended in a clinic first level in Central Veracruz, Mexico. *BioMed Research International*. 2013; 281892. DOI:10.1155/2013/281892.

- Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J., Jahic E., Nurkic M. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Medical Archives*. 2013;67(Suppl. 6):428–430. DOI:10.5455/medarh.2013.67.428–430.
- Spinnilo A., Michelone G., Cavanna C., Colonna L., Capuzzo E., Nicola S. Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovaginal candidiasis in HIV-seropositive women. *Genito-Urinary Medicine*. 1994;70:268–272.
- Ferris D.G., Nyirjesy P., Sobel J.D., Soper D., Litaker M.S. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and Gynecology*. 2002;99(Suppl. 3):419–225.
- Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:121–128.
- [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. *Obstetrics and gynecology*. 2017;6:121–128 (in Russ)].
- Kalantari N., Ghaffari S., Bayani M. Trichomons, Candida and Gardnerella in cervical smears of Iranian women for cancer screening. *North American journal of medicine and science*. 2014;6:25–29. DOI:10.4103/1947-714.125861.
- Madhu J., Charu G., Mohan K. Sexually transmitted diseases and carcinogenesis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2004;54:73–76.
- Kone E.S., Balili A.D., Paparisto P.D., Ceka X.R., Petrela E.D. Vaginal Infections of Albanian women Infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by PAP test. *Journal of Cytology*. 2017;34:16–21. DOI: 10.4103/0970-9371.197592.
- Naucner P., Chen H.C., Persson K., You S.L., Hsieh C.Y. et al. Seroprevalence of Human papillomavirus and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case control study. *Journal of General Virology*. 2007;88:814–822.
- Ghosh I., Mandal R., Kundu P., Biswas J. Association of genital infections other than Human papillomavirus with pre-invasive and invasive cervical neoplasia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(Suppl. 2):XE01–XE06. DOI:10.7860/JCDR/2016/15305.7173.
- Viiikki M., Pukkala E., Nieminen P., Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncologica*. 2000;39:71–75.
- Murta E.F., Souza M.A., Araújo J.E., Adad S.J. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. *Sao Paulo Medical Journal*. 2000;6;118(Suppl. 4):105–108.

24. Verteramo R., Pierangeli A., Mancini E., Calzolari E., Bucci M., Osborn J., Nicosia R., Chiarini F., Antonelli G., Degener A.M. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9:16–24.
25. Nnadi D.C., Singh S. The prevalence of genital *Candida* species among pregnant women attending antenatal clinic in a tertiary health center in North-west Nigeria. *Sahel Medical Journal*. 2017;20:33–37. DOI:10.4103/1118-8561.204333.
26. Olowe O.A., Makanjuola O.B., Olowe R., Adekanle D.A. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in Southwestern Nigeria. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2014;4(Suppl. 4):193–197. DOI:10.1556/EUJMI-D-14-00027.
27. Орджоникидзе Н.В. Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике. *Гинекология*. 2004;6(4):189–191. [Ordzhonikidze N.V. Vulvovaginal candidiasis in obstetric practice. *Gynecology*. 2004;6(4):189–191 (in Russ.).]
28. Farr I.H.A., Kiss H., Hagmann M., Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(Suppl. 4):891–895. DOI:10.1007/s00404-017-4331-y.
29. Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014;4(Suppl. 9):a019778. DOI:10.1101/cshperspect.a019778.
30. Sherry L., Kean R., McKloud 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;10. p: AAC.01065-17. DOI: 10.1128/AAC.01065-17.
31. Spinillo A., Capuzzo E., Gulminetti R., Marone P., Colonna L., Piazza G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176:138–141.
32. Mårdh P.A., Wågström J., Landgren M., Holmén J. Use of antifungals for the treatment of genital infections of *Candida*, acquired as over-the-counter products or by prescription: I. Analysis of a unique database. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2004;12(Suppl. 2):91–97.
33. Murciano C., Moyes D.L., Runglall M., Tobouti P., Islam A., Hoyer L.L. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One*. 2012; 7:e33362.
34. Sardi J.C.O., Scorzoni L., Bernardi T., Fusco-Almeida A.M., Giannini M.J.S. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*. 2013;62(Suppl. 1):10–24. DOI:10.1099/jmm.0.045054-0.
35. Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D.W., Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(Suppl.2):288–305. DOI:10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
36. Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annual Review of Microbiology*. 2015;69:71–92. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
37. Hong E., Dixit S., Fidel P.L., Bradford J., Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2014;18:31–38. DOI:10.1097/LGT.0b013e318287aced.
38. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1048 с. [Gynecology: national leadership / ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhin, V.E. Radzinsky. 2nd ed., Revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1048 p. (in Russ.).]
39. Jindal N., Gill P., Aggarwal A. An epidemiological study of vulvovaginal candidiasis in women of childbearing age. *The Indian Journal of Medical Microbiology*. 2007;25:175–176.
40. Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации. РОДВиК, РОАГ, Утв. МЗ РФ 2016. М., 2016. 22 с. [Urogenital candidiasis. Clinical recommendations. RODViK, ROAG, Utl. Ministry of Health of the Russian Federation 2016. M., 2016. 22 c. (in Russ.).]
41. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *The MMWR Recommendations and Reports*. 2015;64(RR3):1–137.
42. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., ed Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018. 17 p. *The International Journal of STD and AIDS*. 2011;22(Suppl. 8):421–429. DOI: 10.1258/ijisa.2011.011012.
43. O-Prasertsawat P., Bourlert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Sexually transmitted diseases*. 1995;22(Suppl. 4):228–230.
44. Stein G.E., Christensen S., Mummaw N. Comparative study of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *DICP*. 1991;25 (Suppl. 6):582–585.
45. Brown D., Henzl M.R., Kaufman R.H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. *Gynazole 1 Study Group. The Journal of Reproductive Medicine*. 1999;44(Suppl. 11):933–938.
46. Owen M.K., Clenney T.L. Management of vaginitis. *American Family Physician*. 2004;1;70(Suppl. 11):2125–2132.
47. Zhou X., Li T., Fan S., Zhu Y., Liu X, Guo X, Liang Y. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2016;59:419–428. DOI:10.1111/myc.
48. Sekhavat L., Tabatabaai A., Tezerjani F.Z. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *The Journal of Infection and Public Health*. 2011;4:195–199.
49. WHO. Model List of Essential Medicines. 20th List (March 2017). Available from: <http://www.who.int/>.
50. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Утвержден распоряжением правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. № 2885-р. Доступно: <http://static.government.ru/>.
- [List of essential medicines for medical use for 2017. Approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of 28 December 2016 No. 2885-r. Available from: <http://static.government.ru/>. (in Russ.).]
51. FDA. Drug Approval Package. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/>.
52. Fong I.W., Bannatyne R.M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis. *Genitourinary medicine*. 1993;69:44–46.
53. Mohamadi J., Motaghi M., Panahi J., Havasian M.R., Delpisheh A., Azizian M., Pakzad I. Anti-fungal resistance in candida isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformation*. 2014;10(Suppl. 11):667–670. DOI:10.6026/97320630010667.
54. Spampinato C., Leonardi D. *Candida* Infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *BioMed Research International*. 2013;2013:204237. DOI:10.1155/2013/204237.
55. Cross E.W., Park S., Perlin D.S. Cross-Resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. *Microbial Drug Resistance*. 2000;6(Suppl. 2):155–161.
56. Redding S.W., Kirkpatrick W.R., Saville S., Coco B.J., White W., Fothergill A., Rinaldi M., Eng T., Patterson T.F., Lopez-Ribot J. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(Suppl. 2):619–622.
57. Vazquez J.A., Peng G., Sabel J.O., Steele-Moore L., Schuman P., Holloway W., Neaton J.D. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(Suppl. 7): 1069–1075.
58. Safdar A., van Rhee F., Henslee-Downey J.P., Singhal S., Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28 (Suppl. 9):873–878.
59. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. 257 p. Available from: <http://www.who.int/>.
60. Рахматулина М.Р., Цой Е.Г. Современные показатели резистентности грибов рода кандиды к антимикотическим препаратам. *Фарматека. Дерматология. Спец. вып.* 2017;4(17):22–25. [Rakhmatulina M.R., Tsoi E.G. Current indicators of resistance of fungi of the genus *Candida* to antimycotic drugs. *Pharmatec. Dermatology. Specialist*. no. 2017;4(17):22–25 (in Russ.).]
61. Buch A., Christensen E.S. Treatment of vaginal candidosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1982;61(Suppl. 5):393–396.
62. Fong I.W. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourinary medicine*. 1992;68(Suppl. 6):374–377.
63. Wong M. Possible treatment options for recurrent yeast vaginal yeast infections. *International Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. 2016;3(Suppl. 3):00054. DOI: 10.15406/ ppij.2016.03.00056.

64. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Systematic Review*. 2017;(11):CD010496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
65. Хрянин А.А., Решетников О.В. Фентиконазол в лечении вульвовагинального кандидоза (эффективность и комплаентность). *Успехи медицинской микологии*. 2013;11:89–92. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Fenticonazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis (efficacy and compliance). *Success of medical mycology*. 2013;11: 89–92 (in Russ.).]
66. Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Меньшикова Н.С. Опыт применения ломексина в лечении больных с острым вульвовагинальным кандидозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;4:76–80. [Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dub N.V., Menshikova N.S. Experience of lomecin in the treatment of patients with acute vulvovaginal candidiasis. *The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2012;4:76–80 (in Russ.).]
67. 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;2:2636–2639. [Voznesenskaya N.V., Kharitonov V.M., Burganova R.F., Istomina N.S., Saakyan K.G. Sertaconazole (Zalain) in the treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2013;2:2636–2639 (in Russ.).]
68. Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология*. 2018;6(150):25–28. [Dicke G.B. Pathological discharge from the vagina: diagnosis and treatment. *Doktor.ru. Gynecology. Endocrinology*. 2018; 6(150):25–28 (in Russ.).]
69. Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2015;11:121–125. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. Possibilities of local forms of antifungal agents in the treatment of genital candidiasis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;11:121–125 (in Russ.).]
70. Буданов В.П. Современные подходы к лечению и профилактике генитального кандидоза. *Гинекология*. 2007;9(2):47–51. [Budanov V.P. Modern approaches to the treatment and prevention of genital candidiasis. *Gynecology*. 2007;9(2):47–51 (in Russ.).]
71. Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородин Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2015;6:129–135. [Dodova E.G., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Borodina E.A. Complex treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract in women. *Obstetrics and gynecology*. 2015;6:129–135 (in Russ.).]
72. King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman SW Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1151–1160.
73. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Применение натамицина в терапии смешанной вагинальной инфекции у женщин в I триместре беременности. *Пробл Мед Микол* 2003; 5(2):1213–1214. [Prilepskaya V. N., Bayramova G. R. Application of natamycin in the treatment mixed vaginal infection in women in the I trimester of pregnancy. *Probl Ved Mikol* 2003; 5(2):1213–1214 (in Russ.).]
74. Czeiel A.E., Toth M., Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology*. 1999;10:437–440.
75. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Systematic review*. 2001;(4):CD000225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
76. Paszkowski T. Effectiveness of the three-day course of natamycin for acute episodes of uncomplicated vaginal candidiasis. *Przegląd Menopauzalny*. 2009;3:137–142.
77. Haram K., Digranes A. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy treated with clotrimazole. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1978;57 (Suppl. 5):453–455.
78. Roberts C., Algert C., Morris J., Rickard K. Treating vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Review*. 2015;4:31. [Published online 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/>. DOI:10.1186/s13643-015-0018-2.
79. Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Systematic Review*. 2015;1(2):CD006178. [Published online 2015 February 1]. Available from: <https://www.cochrane.org/>. DOI:10.1002/14651858.CD006178.
80. Mendling W., Brasch J., Cornely O.A. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015; 58(Suppl.1):1–15. DOI:10.1111/myc.12292.
81. UNDP/UNFPA/WHO/World Bank. Bero L.A. Review of Application of Clotrimazole for topical or intravaginal use in vulvovaginal candidiasis. 2005. 3 p. [Published online 2005 February 15]. Available from: <http://archives.who.int/>.
82. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология*. 2015. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М., 2016. 768 с. [Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists. *Federal clinical guidelines. Dermatovenerology* 2015. *Skin disease. Sexually transmitted infections*. Moscow. 2016. 768 PP. (in Russ.).]

Сведения об авторах: ^{1,2}Бибнева Тамара Николаевна — врач гинеколог-эндокринолог; к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института; ²Дикке Галина Борисовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института. ¹ФГБУНМИЦ эндокринологии Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. **Контактная информация:** Бибнева Тамара Николаевна, e-mail: bebn@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 13.07.2018.**

About the authors: ^{1,2}Bebneva Tamara N. — doctor gynecologist - endocrinologist; PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute. ²Dikke Galina B. — DM, associate professor, professor of the obstetrics, gynecology and reproductive medicine department of the Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute. ¹National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. 11, Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117198, Russian Federation. ²RUDN University. 21, building 3, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation. **Contact information:** Bebneva Tamara Nikolaevna, e-mail: bebn@mail.ru. **Financial Disclosure:** none of the authors has financial interest in the materials or methods presented. There is no conflict of interest. **Received 13.07.2018.**

ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии

Профессор Ю.Э. Доброхотова¹, к.м.н. Л.В. Сапрыкина¹, к.м.н. О.А. Сапрыкина²

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр «Врачеватель», Московская обл., Пушкино, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), — одно из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем. ВПЧ (семейство Papillomaviridae) — это безоболочечный вирус, который содержит двухцепочечную дезоксирибонуклеиновую кислоту и вызывает поражение кожи и слизистых оболочек. Клинические проявления ВПЧ-инфекции зависят от множества факторов, включая генотип вируса, генотип хозяина, тип инфицированного эпителия, состояние иммунитета и факторы питания хозяина. Первичная профилактика ВПЧ-инфекции возможна с помощью вакцинации против ВПЧ, но уровень вакцинации в ряде стран, в т. ч. в России, остается низким. В зависимости от проявлений папилломавирусной инфекции на гениталиях выделяют латентную, субклиническую и клиническую формы. Аногенитальные бородавки (АГБ) являются наиболее распространенным проявлением клинической формы ВПЧ-инфекции. АГБ — доброкачественные пролиферативные поражения кожи и слизистых, вызываемые ВПЧ 6 и 11 типов. Диагноз АГБ обычно ставят на основании клинических данных. Во время беременности возможна активная пролиферация АГБ. Цель лечения АГБ — деструкция образований. Применяются химические, цитотоксические и физические методы деструкции АГБ. Оправданно назначение местной и наружной терапии активированной глицирризиновой кислотой в качестве локального противовирусного, иммуностимулирующего препарата до и после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, остроконечные кондиломы, аногенитальные бородавки, лечение, деструкция, диагностика, беременность, активированная глицирризиновая кислота, противовирусная и иммуностимулирующая активность.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):57–61.

Lesions of skin and mucous membranes of female genital organs associated with human papillomavirus. Local treatment options

Yu.E. Dobrokhotova, L.V. Saprykina, O.A. Saprykina

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Medical center "Vrachevatel", Moscow reg., Pushkino, Russian Federation

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. HPV (Papillomaviridae family) is a non-enveloped virus, which contains a double-stranded DNA and induces lesions of the skin and mucous membranes. The clinical manifestations of HPV-infection depend on multiple factors including the viral genotype, the genotype of the host, the type of epithelium infected and environmental factors such as the status of host immunity and nutritional factors. Primary prevention of HPV infection is possible with the help of vaccination against HPV, but the level of vaccination in a number of countries, including Russia, remains low. Depending on the manifestations of papillomavirus infection on the genitals, latent, subclinical and clinical forms are distinguished. Anogenital warts (AW) are the most common form of HPV-infections. AW are benign proliferative lesions caused by HPV types 6 and 11. Diagnostics of AW is usually based on clinical data. During pregnancy, active proliferation of the AW is possible. The purpose of AW therapy is lesions destruction. Chemical, cytotoxic and physical methods of AW destruction are applied. Methods of AW destruction are chemical methods, cytotoxic methods, physical methods. Local therapy with activated glycyrrhizic acid for pre- and postoperative preparation is warranted.

Key words: human papillomavirus, HPV, condyloma acuminatum, anogenital warts, treatment, destruction, diagnosis, pregnancy, activated glycyrrhizic acid, antiviral and immunostimulatory activity.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Saprykina O.A. Lesions of skin and mucous membranes of female genital organs associated with human papillomavirus. Local treatment options. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):57–61.

Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), — одно из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем, выявляется как минимум раз в жизни у большинства сексуально актив-

ных людей [1]. Наиболее высокая распространенность наблюдается у сексуально активных женщин в возрасте от 20 до 24 лет и мужчин от 25 до 29 лет [2]. Определенную роль в распространенности ВПЧ играют социально-экономи-

ческие, поведенческие и медико-гигиенические факторы. В частности, было выявлено, что спринцевание *per vagina* вскоре после полового акта (в основном водой) может помочь предотвратить заражение ВПЧ у работниц коммерческого секса, которые имеют несколько партнеров и, таким образом, часто подвергаются воздействию ВПЧ-инфекции с разными генотипами [3].

Первичная профилактика ВПЧ-инфекции (в частности, остроконечных кондилом) возможна с помощью вакцинации против ВПЧ, но уровень вакцинации в ряде стран, в т. ч. в России и США, остается низким. При этом расходы на лечение таких больных высоки. По данным статистики, в США в первые 2 года после выявления заболевания непосредственные затраты на таких больных составляют 6737 долларов. Максимальные расходы — в первые 3 мес. после постановки диагноза выше среди пожилых людей, женщин, лиц с сопутствующими соматическими или психическими заболеваниями [4].

ВПЧ (семейство *Papillomaviridae*) — это безоболочечный вирус, который содержит двухцепочечную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и вызывает поражение кожи и слизистой оболочки у различных позвоночных. Геном представлен 5748–8607 комплементарными парами оснований [5]. Геном состоит из 3 функциональных областей. Ранняя область кодирует белки, участвующие в транскрипции, репликации и манипуляции клеточной средой. Поздняя область кодирует белки капсида L1 и L2. Регуляторная область, расположенная между открытыми рамками считывания L1 и E6, содержит источник репликации, а также сайты связывания для вирусных и клеточных факторов транскрипции [6]. Гены E6 и E7 являются онкогенами ВПЧ, которые модулируют p53 и рdз-доменные белки и белки семейства ретинобластомы и облегчают амплификацию вируса в геном хозяина [7].

Хроническая персистенция вирусных агентов в слизистых оболочках приводит к нарушению медиаторных взаимодействий, изменению ангиоархитектоники ткани, активации факторов роста, которые, в свою очередь, активируют процессы пролиферации клеток и ангиогенез. При нарушении медиаторных взаимодействий и клеточного ансамбля иммунный барьер слизистых оболочек и кожи становится неполноценным, что приводит к активации условно-патогенной флоры, присоединению вторичной инфекции и в конечном итоге — к усилению воспалительного процесса [8].

ВПЧ можно разделить на две категории — низкого онкогенного риска и высокого онкогенного риска. В большинстве случаев инфекция, вызываемая ВПЧ низкого риска (1, 2, 3 и 4 типов), разрешается самостоятельно вследствие адекватного иммунного ответа человека. В редких случаях инфекция персистирует и вызывает появление бородавок, доброкачественных папиллом, предраковых поражений и даже рака.

ВПЧ 16 и 18 типов известны как ВПЧ высокого онкогенного риска и определены в качестве биологических канцерогенов для рака шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, ануса и ротоглотки. В 2008 г. ВПЧ-инфекция была ассоциирована с 4,8% случаев рака, из них в 86,9% случаев это был рак шейки матки [9]. Недавнее исследование показало, что ВПЧ-инфекция вызывает около 660 тыс. случаев рака и 350 млн аногенитальных бородавок (АГБ) [10].

В зависимости от проявлений ВПЧ-инфекции на гениталиях выделяют латентную, субклиническую и клиническую формы.

Латентная форма ВПЧ-инфекции, несмотря на наличие ДНК вируса, не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани. Выявляется бессимптомное носительство с помощью молекулярно-биологических методов, что требует наблюдения и постоянного контроля состояния эпителия шейки матки, влагалища и вульвы. При данной форме специфическое лечение не требуется [11].

Субклинические формы ВПЧ-инфекции — в большинстве случаев с бессимптомным течением — выявляются при кольпоскопии и цитологическом или гистологическом исследовании. Большая часть плоских кондилом влагалища остается бессимптомной, но часто они могут быть причиной зуда, выделений из влагалища или мажущих выделений после полового акта [11].

Клиническая форма инфекции, с которой наиболее часто приходится сталкиваться врачам, — это в основном АГБ в виде остроконечных (экзофитных) папиллярных или кератотических образований, как правило, возникающих в местах, которые травмируются при половых контактах. Их появление и дальнейшие рецидивы связаны с ослаблением общего и местного иммунитета. При этом от момента заражения до появления АГБ может пройти от нескольких недель до нескольких лет [11]. Среднее время между инфицированием и развитием АГБ составляет 11–12 мес. у мужчин и 5–6 мес. у молодых женщин. В редких случаях они могут прогрессировать до малигнизации (опухоль Бушке — Левенштейна). С каждым днем актуальность проблемы АГБ возрастает, что связывают с увеличением количества незащищенных половых актов и рождения детей от ВПЧ-инфицированных женщин [12].

Течение АГБ зависит от состояния иммунной системы. Возможны следующие варианты: постепенный рост АГБ (как размеров, так и количества); отсутствие изменений (в течение длительного времени); самостоятельное разрешение. Симптоматика клинической формы АГБ зависит от размера и места их анатомического расположения, они могут быть болезненными и/или зудящими, легко травмирующимися, вызывать диспареунию, чувство тревоги, вины, сомнения в репродуктивном потенциале и опасения в связи с возможным онкологическим риском, препятствовать нормальным родам [12, 13].

Диагноз АГБ обычно ставят на основании клинических данных. Для верификации диагноза могут использоваться лабораторные исследования: исследование молекулярно-биологическими методами, позволяющими идентифицировать генотип ВПЧ; цитологическое и морфологическое исследования [14]. Применение раствора уксусной кислоты может выявить участки субклинической ВПЧ-инфекции, но этот метод неспецифичен и не рекомендуется при рутинной оценке наружных АГБ [15]. Дифференциальная диагностика проводится с другими доброкачественными заболеваниями, инфекциями, себорейным кератозом, а также предраковыми заболеваниями (например, интраэпителиальной неоплазией вульвы) и раком [13].

Целями лечения больных с АГБ являются деструкция образований, улучшение качества жизни пациенток. Для

этого применяют различные воздействия, вызывающие коагуляцию белка [16]. Методы деструкции АГБ следующие: химические, цитотоксические, физические (электрокоагуляция, лазерная деструкция, криодеструкция, радиохирургическая деструкция), хирургические [14].

В настоящее время эффективность методов лечения больных с АГБ, даже с учетом проведения повторных курсов, составляет 60–80% [17]. Рецидивы в 25–50% наблюдений отмечаются в течение первых месяцев после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса [18].

Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных АГБ», при рецидивирующем течении заболевания может быть рекомендовано применение системных иммуномодулирующих средств, в частности интерферонов [14].

Определенную трудность представляет лечение АГБ во время беременности. В этот период возможна активная пролиферация АГБ. Лечение беременных осуществляется в сроке до 36 нед. с использованием криодеструкции или электрокоагуляции при участии акушеров-гинекологов. Датское ретроспективное исследование показало, что младенцы, родившиеся у женщин с внешними АГБ во время беременности, имели более чем 200-кратный риск респираторного папилломатоза [19]. В Российской Федерации при обширных генитальных кондиломах, согласно приказу МЗ РФ № 572н от 01.11.2012, показано оперативное родоразрешение.

С учетом того, что иммуномодулирующие препараты системного действия противопоказаны во вре-

мя беременности и лактации или имеют ограничения к использованию во время I триместра беременности, особое внимание привлекают противовирусные препараты с иммуностимулирующим действием для местного и наружного применения. Широкое применение нашел лечебно-профилактический Спрей 0,1% Эпиген Интим («Хемигруп Франс С.А.», Франция), разрешенный к применению во время всего периода беременности и грудного вскармливания. Только Спрей Эпиген Интим содержит активированную глицирризиновую кислоту (ГК), получаемую путем экстракции из корня солодки. На первом этапе производства получают высококонцентрированную ГК путем экстракции из корня солодки, далее с применением наукоемких технологий молекулу ГК активируют, увеличивая тем самым ее активность на 41%. Активированная ГК обладает комплексным действием: противовирусным, противовоспалительным, иммуностимулирующим, противозудным и регенерирующим. Активированная ГК индуцирует выработку собственных интерферонов.

Применение активированной ГК при вирусной инвазии приводит к нормализации локального соотношения цитокинов Th1 и Th2 типов: уровни ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и интерферона- γ снижаются до контрольных значений, уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 повышаются, что доказывает выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты препарата. Одновременно выявлено нормализующее влияние ГК на систему матричных

II РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

9-10 НОЯБРЯ
2018 ГОДА

МОСКВА

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «АГЕНТСТВО ПОДДЕРЖКИ
МЕДИЦИНСКИХ ИНИЦИАТИВ»

ТЕЛ. +7 (495) 988-89-92
WWW.MEDBYMED.RU

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

Гинекология

- Вопросы репродуктивной медицины
- Состояние и перспективы развития ВРТ
- Новые направления в репродуктивной хирургии и в гинекологической эндокринологии
- Online трансляции из операционных Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, Клиники акушерства и гинекологии им. Ф.Б. Снегирева

Проблемы акушерства

- Проблемы ведения беременности и родов высокого риска
- Современные аспекты оперативного родоразрешения и осложнения в акушерской практике

Секция по эндокринологии

Регистрация на мероприятие ведется по ссылке
<http://www.abvexpo.ru/event/view/336>

металлопротеиназ и их ингибиторов со снижением патогенетического литического потенциала инфекционных агентов [8, 20].

Кроме того, иммуностимулирующий эффект проявляется повышением числа и активности Т-лимфоцитов, уменьшением концентрации иммуноглобулина G и увеличением концентрации иммуноглобулинов A и M.

Помимо иммуностимулирующего эффекта активированная ГК обладает противовирусным действием на разные типы ДНК- и РНК-вирусов *in vitro* и *in vivo* (*Varicella Zoster*; вирус простого герпеса типа 1 и 2; цитомегаловирус, различные типы ВПЧ, в т. ч. онкогенные). Механизм противовирусного действия препарата заключается в избирательном дозозависимом ингибировании системы фосфокиназ вирусов, что способствует подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Это в конечном счете приводит к нарушению репликации вируса [16]. Кроме того, действующее вещество Спрея Эпиген Интим вызывает выход вириона из капсида, препятствуя проникновению вирусов в здоровые клетки и защищая их тем самым от инфицирования. Концентрация действующего вещества в препарате нетоксична для нормально функционирующих клеток.

Все эти свойства препарата позволяют охарактеризовать лечение ВПЧ-инфекции гениталий с применением Спрея Эпиген Интим как патогенетически обоснованное.

Спрей Эпиген Интим при ВПЧ-инфекции возможно применять и как самостоятельное лечение, и в составе комплексной терапии. При АГБ препарат рекомендуется применять: до удаления кондилом — 3 р./сут в течение всего периода этиотропной терапии; на фоне деструкции — 5 р./сут в течение 10 дней и больше до полного заживления; для профилактики ближайших рецидивов — 3 р./сут в течение 1 мес. При отсутствии у пациентки клинических (морфологических) проявлений ВПЧ-инфекции, которая выявлена в тесте с применением полимеразной цепной реакции, Спрей Эпиген Интим можно применять как самостоятельное местное противовирусное лечение [16]. Спрей Эпиген Интим удобен в использовании. Для местного лечения используется входящая в комплект вагинальная насадка, которая позволяет глубоко ввести действующее вещество и способствует равномерному орошению влагалища и шейки матки. Для наружного применения используется обычная насадка для орошения наружных половых органов. Спрей Эпиген Интим может применяться и интрауретрально, что также удобно при одновременном лечении обоих половых партнеров.

При исследовании эффективности Спрея Эпиген Интим у пациенток с АГБ было отмечено купирование симптомов дискомфорта, зуда и жжения на 4–7-й день от начала применения препарата. При этом происходило уменьшение экзофитных образований или даже элиминация АГБ. После лазеродеструкции у пациенток на фоне применения активированной ГК отмечались ускорение процессов эпителизации зон обработки на 3–5-й день и полная эпителизация на 14-й день, уменьшение выраженности боли, отека ткани и гиперемии, воспаления и кровоточивости [20, 21]. В отсутствие применения Спрея Эпиген Интим после деструкции у пациенток отмечалось существенное снижение работоспособности, что было связано с выраженностью у них болевого син-

дрома. Отмечены хорошая переносимость Спрея независимо от распространенности и выраженности симптомов заболевания [20].

При анализе иммунограммы через 1 мес. после окончания комбинированного лечения было выявлено, что у 45% пациенток обнаружена нормализация показателя CD4/CD8, преимущественно за счет увеличения содержания CD4+, который достигал средних значений нормы. При анализе изменений в интерфероновом статусе выявлено, что показатели у большинства пациенток либо нормализовались, либо приближались к нормативным показателям. Содержание интерферона-γ приближалось к средним показателям нормы у 55% пациенток. Каких-либо аллергических реакций и побочных эффектов при назначении Спрея Эпиген Интим не отмечено [21].

Таким образом, Спрей Эпиген Интим является эффективным препаратом для лечения ВПЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых женских половых органов, хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов, удобен в применении. У пациенток с ВПЧ-инфекцией половых органов целесообразно проведение комплексной терапии, включающей использование активированной ГК (Спрея Эпиген Интим) в качестве локального противовирусного, иммуностимулирующего препарата на фоне местной деструктивной терапии кондилом. Спрей Эпиген Интим может быть рекомендован для широкого внедрения в практику врача-гинеколога [20, 21].

Литература/References

1. 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;61:849–855.
2. Trotter H., Franco E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 (suppl 1):1–15.
3. Bui T. C., Scheurer M. E., Pham V. T. et al. Intravaginal practices and genital human papillomavirus infection among female sex workers in Cambodia. *J. Med. Virol.* 2018. DOI: 10.1002/jmv.25268.
4. Dahlstrom K. R., Fu S., Chan W. et al. Medical care costs associated with genital warts for commercially insured US patients. *Pharmacoeconomics.* 2018. DOI: 10.1007/s40273-018-0691-9.
5. Van Doorslaer K., Chen Z., Bernard H. U. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J. Gen. Virol.* 2018. DOI: 10.1099/jgv.0.001105.
6. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology.* 2013;445:11–20.
7. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30:55–70.
8. Шуршалова А. В. Эффективное применение глицирризиновой кислоты при вирусных инфекциях половых органов. Эффективная фармакотерапия. 2009;16:28–33. [Shurshalova A. V. Effective using of glycyrrhizic acid in viral infections of the genital organs. *Effective pharmacotherapy.* 2009;16:28–33 (in Russ.).]
9. Forman D., Martel C. D., Lacey C. J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30:12–23.
10. Denny L. Epidemiology and burden of disease associated with HPV infection. *Curr. Obstet Gynecol Rep.* 2016;5:189–195.
11. Аполихина И. А., Салех Ю. В. Современные возможности в лечении остроконечных кондилом. *Акушерство и гинекология.* 2011;5:134–136. [Apolikhina I. A., Salekh Yu. V. Current possibilities in the treatment of pointed condylomas. *Obstetrics and gynecology.* 2011;5:134–136 (in Russ.).]
12. Зароченцева Н. В., Ефанов А. А., Бочарова А. И. и др. Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке — Левенштайна. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(4):62–67. [Zarochentseva N. V., Efanov N. V., Bocharova I. I. Pregnancy, human papillomavirus infection and giant condylomas of Buschke — Löwenstein: A clinical case. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2017; 17(4):62–67 (in Russ.).]
13. Karnes J. B., Usatine R. P. Management of external genital warts. *Am Fam Physician.* 2014;90(5):312–318.
14. Перламутров Ю. Н., Рахматулина М. Р., Соколовский Е. В., Чернова Н. И. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с аногенитальными (венерическими) бородавками. М., 2013. 12 с. [Perlamutrov Yu. N., Rakhmatulina M. R., Sokolovskii E. V., Chernova N. I. Federal clinical recommendations on conducting of patients with anogenital (venereal) warts. М., 2013. 12 p. (in Russ.).]
15. Mayeaux E. J. Jr., Duntun C. Modern management of external genital warts. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2008;12(3):185–192.

16. Вишневский Л.С., Фрадков Г.Ф., Согрина И.В. и др. Оценка эффективности применения эпигена при комбинированном лечении папилломавирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2005;5:50–53.

[Vishnevsky L.S., Fradkov G.F., Sogrina I.V. et al. Evaluation of effectiveness of epigen in the combined treatment of papillomavirus infection of the cervix uteri in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;5:50–53 (in Russ.).]

17. Allen A.L., Siegfried E.S. Whats new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:365–369.

18. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Современный взгляд на остроконечные кондиломы. Возможности лечения и профилактики. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):109–112.

[Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Present views on genital warts possibilities for treatment and prevention. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2017;17(1):109–112 (in Russ.).]

19. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., Grant L.A., Shah K.V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):645–652.

20. Аверьянова М.Г. Комплексное лечение остроконечных кондилом. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:140–141.

[Averyanova M.G. Complex treatment for pointed condylomas. *Obstetrics and gynecology*. 2010;6:140–141 (in Russ.).]

21. Прилепская В.П., Сухих Г.Т., Роговская С.И. и др. Оптимизация лечения папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2007;3:72–74.

[Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T., Rogovskaya S.I. et al. Optimisation of treatment for papillomavirus infections of the female genitals. *Obstetrics and gynecology*. 2007;3:72–74 (in Russ.).]

Сведения об авторах: ¹Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии; ¹Сапрыкина Людмила Витальевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. *Лечебный факультет, ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 10.* ²Сапрыкина Ольга Алексеевна — к.м.н., акушер-гинеколог, медицинский центр «Врачеватель». 141206, Россия, Московская обл., г. Пушкино, ул. Островского, д. 22. **Контактная информация:** Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 31.07.2018.**

About the authors: ¹Yulia E. Dobrokhotova — DM, professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; ¹Lyudmila V. Saprykina — PhD, assistant professor of Department of Obstetrics and Gynecology. *Medical Faculty, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. 8–10, Leninskiy pr., Moscow, 117049, Russian Federation.* ²Olga A. Saprykina — PhD, obstetrician-gynecologist, *Medical center "Vrachevate". 22, Ostrovskogo str., Pushkino, Moscow reg., 141206, Russian Federation.* **Contact information:** Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 31.07.2018.**



СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество — глицирризиновая кислота активированная

Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл



К действующему веществу **высококочувствительны даже мутантные штаммы вирусов**, резистентные к ацикловиру

Разрешен к применению во время беременности и лактации



Укомплектован **специальной вагинальной насадкой** для равномерного орошения влагалища и шейки матки

СПРЕЙ Эпиген Интим — местный иммуностимулирующий препарат с тройным противовирусным действием

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

* В составе комплексной терапии

Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки?

Профессор Ю.Э. Доброхотова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак шейки матки является 3-й по частоте встречаемости и 4-й по частоте причиной смерти женщин. В литературе имеются данные о более высокой частоте встречаемости вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервико-вагинальными инфекциями. ВПЧ рассматривается как основной этиологический фактор генеза рака шейки матки (РШМ). ВПЧ является транзитной инфекцией, лишь у небольшого процента пациенток с персистенцией вируса развивается РШМ. В связи с этим, вероятно, существуют другие кофакторы, усиливающие процесс канцерогенеза. Так, поведенческие особенности, стиль жизни, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), рассматриваются как дополнительные факторы, усиливающие персистенцию ВПЧ и играющие определенную роль в развитии рака. Эпидемиологические исследования указывают на, возможно, имеющуюся ассоциацию между ИППП и более высокой частотой РШМ. Исследования последних лет продемонстрировали тесную взаимосвязь между повреждением ткани и риском прогрессирования онкологического процесса. В этой связи необходимо рекомендовать ПЦР-диагностику ВПЧ и хламидий, а также мико-уреаплазменной инфекции в сочетании с цитологическим скринингом, что будет способствовать ранней идентификации патологического процесса и своевременной адекватной патогенетической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ, хламидийная инфекция, уреаплазменная инфекция, инфекции, передающиеся половым путем.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):62–66.

Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix?

Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cervical cancer is the 3rd by incidence and the 4th by frequency of causes of death among women. In the literature, there is data of a higher incidence of human papillomavirus (HPV) in patients with cervicovaginal infections. HPV is considered as the main etiological factor in genesis of the cervical cancer. HPV is a transit infection, the cervical cancer develops only in a small percentage of patients with persistence of the virus. In this connection, there are other cofactors that enhance the process of carcinogenesis. Thus, behavioral characteristics, life style, sexually transmitted infections (STIs) are considered as additional factors that strengthen the persistence of HPV and play a certain role in the development of cancer. Epidemiological studies indicate a possible association between STIs and a higher incidence of the cervical cancer. Studies of recent years have demonstrated a close relationship between tissue damage and risk of oncological process progression. In this regard, it is necessary to recommend PCR detection of HPV and Chlamydia, as well as Mycoplasma and Ureaplasma infections in combination with cytological screening, which will facilitate early identification of the pathological process and timely adequate pathogenetic antibacterial therapy.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, Chlamydia infection, Ureaplasma infection, sexually transmitted infections.

For citation: Dobrokhotova Yu.E. Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix? Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям репродуктивной системы. Раннее распознавание и лечение патологических изменений шейки матки на начальных этапах их формирования способствуют существенному улучшению прогноза для больных [1, 2]. В соответствии с современными представлениями цервикальный канцерогенез представляет собой инфекционно-ассоциированный процесс, триггерами которого могут выступать возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в первую очередь высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) [3].

Оценка роли социально-демографических факторов риска развития РШМ выявила, что большинство женщин с данной патологией находятся в возрастном диапазоне от 21 до 40 лет. У таких пациенток помимо цитологических изменений чаще всего выявляются урогенитальные инфекции [4]. Анализ поведенческого и клинического профилей показал, что большинство обследуемых состояли в браке, имели высшее образование, занимались различными видами спорта. Также обнаружены интересные данные, указывающие на взаимосвязь РШМ с курением: у женщин риск рака возрастал по мере увеличения количества выкуриваемых сигарет в сутки, особенно если курение было

начато в раннем возрасте. Как показали результаты исследования, определенную роль в повышении риска развития РШМ имеет количество половых партнеров, главным образом, если половой дебют состоялся в 15–20 лет. При этом наиболее часто цитологические изменения обнаруживали у женщин в возрасте 21–30 лет [4]. К тому же было показано, что семенная жидкость содержит биологически активные субстанции, которые могут вызывать и поддерживать воспаление. С учетом этого может быть полезно применять презервативы, которые не столько предотвращают инфицирование ВПЧ, сколько могут предотвратить воспалительные изменения шейки матки.

Роль воспаления в канцерогенезе

В мировой литературе имеются данные о более высокой частоте встречаемости ВПЧ у пациенток с цервико-вагинальными инфекциями. В связи с этим различные типы нарушений влажной микроэкологии могут рассматриваться в качестве кофактора шеечного канцерогенеза [5, 6]. Патогенетические механизмы участия различных инфекционных агентов в ассоциации с ВПЧ в канцерогенезе шейки матки окончательно не расшифрованы. К настоящему моменту проведено небольшое количество исследований, оценивающих необходимость включения выявления возбудителей различных инфекций репродуктивного тракта в скрининговые программы как дополнительного инструмента, позволяющего устранить кофакторы шеечного канцерогенеза, сокращая тем самым риски развития РШМ. Тем не менее в последние годы появляется все больше доказательств возможного поддержания персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии воспалительными процессами, индуцированными возбудителями ИППП. К основным инфекционным агентам, потенциально вовлеченным в цервикальный канцерогенез, некоторые исследователи относят *Chlamydia trachomatis*, вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, *Mycoplasma genitalium*, которые вызывают воспалительную реакцию в эпителии, микроабразию или микротравму, что предопределяет «инфекционный сценарий» и, таким образом, обеспечивает длительную персистенцию ВПЧ [7, 8]. ВПЧ-инфекция и хламидийная инфекция считаются наиболее распространенными ИППП [9]. Установлено, что ВПЧ, интегрируясь в геном клетки хозяина, может вызывать ряд генетических изменений: делеции, транслокации, инверсии и т. д., что повышает геномную нестабильность и риск неопластической трансформации. Важно подчеркнуть, что наличия только ВПЧ для такой трансформации недостаточно, необходимо дополнительное воздействие эпигенетических факторов, таких как воспаление, воздействие вредных окружающих факторов или нарушение иммунологической регуляции.

Известно, что воспаление — эволюционно сформированная защитная реакция организма, начинающаяся при взаимодействии патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, которые являются структурными компонентами микроорганизмов, элементов поврежденных тканей и соответствующих им рецепторов иммунной системы (паттерн-распознающих рецепторов). С физиологической точки зрения воспаление необходимо для изоляции и разрушения источника повреждения, восстановления поврежденной ткани и гомеостаза организма в целом, что, по сути, является реакцией адаптации. При нарушении регуляторных механизмов физиологическая воспалительная реакция может приобрести характер патологи-

ческого и, в ряде случаев, неконтролируемого процесса. Острое воспаление, как правило, сопровождается быстрой элиминацией патогена и прекращается в короткие сроки. При длительном нахождении патогена в организме темпы репарации существенно замедляются, и воспаление становится хроническим. Это требует постоянного обновления клеток, что повышает скорость их деления, таким образом увеличивается угроза мутаций и неопластической трансформации. Хроническое воспаление сопровождается выработкой лейкоцитами и другими клетками различных биологически активных молекул, в т. ч. лейкотриенов, свободных радикалов, что повреждает клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Клетки воспаления продуцируют простагландины при помощи фермента циклооксигеназы, что интенсифицирует воспаление и вносит определенный вклад в канцерогенез [9, 10].

Итак, острое воспаление начинается тогда, когда специальные опознавательные рецепторы распознают потенциально опасные для макроорганизма агенты — молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном или повреждением. Определив эти сигналы, специализированные рецепторы стимулируют сигнальные пути, вследствие чего происходит активация нуклеарного фактора клеток. В ядре активируются гены, продукты которых (цитокины, хемокины и др.) являются триггерами воспаления. Хроническое воспаление при постоянном воздействии медиаторов воспаления подавляет противоопухолевый иммунитет, таким образом провоцируя рост опухоли. Наоборот, противовоспалительные субстанции (фактор некроза опухоли (ФНО) — лиганд, индуцирующий апоптоз, интерлейкин (ИЛ)-10, ИЛ-12) обладают противоопухолевым эффектом. Этот эффект обеспечивается активизацией апоптоза, стимуляцией натуральных киллеров и цитотоксических медиаторов, которые способны подавлять рост опухоли [11–14]. Исследованиями последних лет была доказана ассоциация между хроническим воспалением и поражением плоскоклеточного эпителия высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)). Эта концепция предполагает, что хроническое воспаление является мощнейшим кофактором ВПЧ-инфекции в развитии HSIL [12].

Персистирующая ВПЧ-инфекция, как отмечалось выше, приводит к тому, что геном вируса встраивается в геном клетки, что, кроме воздействия на геномный аппарат клетки, способствует повышенной экспрессии E5, E6, E7. Эти субстанции способствуют дальнейшим генетическим повреждениям и нарушению иммунного ответа. Кроме того, E5 угнетает 1 класс комплекса гистосовместимости и усиливает воспаление путем активации циклооксигеназы, которая усиливает простагландиновый каскад. E6 и E7 угнетают p53, что приводит к потере контроля над клеточным циклом и повышает риск неопластической трансформации. E7 повышает синтез ИЛ-1β, который в свою очередь стимулирует транскрипционный фактор (NF)-κB — ключевой модулятор перевода хронического воспаления в онкологический процесс.

Роль ВПЧ в развитии рака шейки матки

Следует отметить, что рутинное взятие материала для цитологического цервикального скрининга не всегда проводится качественно, что снижает чувствительность метода в диагностике патологии шейки матки. Тестирование при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) может помочь в ранней идентификации возможного повреждения клеток эпителия шейки матки, т. к. отмечена достаточно вы-

сокая корреляция между наличием инфекции и цитологическими изменениями. Так, среди пациенток с отсутствием интраэпителиальной цервикальной неоплазии по цитологическому исследованию у 11,2% был обнаружен ВПЧ, у 5,2% были выявлены реактивные доброкачественные воспалительные изменения [15]. Эти данные привлекают внимание к тому факту, что ВПЧ может обнаруживаться раньше, чем успеет вызвать какие-нибудь клеточные изменения, и за такими пациентками должно быть соответствующее наблюдение, должно проводиться лечение. Интересно, что ВПЧ-инфекция может протекать асимптомно, транзиторно, может наблюдаться самоизлечение под воздействием иммунной системы хозяина (отмечается в 80% наблюдений), без каких-либо клеточных повреждений. Установлено, что самопроизвольная элиминация ВПЧ наблюдается, как правило, в течение 30 мес. [15]. По данным S. De Sanjose (2007), примерно у 20% пациенток ВПЧ-инфекция имеет персистирующий характер, у 10% в итоге приводит к РШМ [11, 15]. Исследования показали, что наиболее онкогенными видами ВПЧ являются 16, 18, 31, 33, 39 и 45 типы, которые преобладают в Латинской Америке [16]. Например, 39 тип обуславливает плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)), при этом ассоциирован лишь с 3% РШМ по мировым данным [17]. А типы 16 и 18 наиболее часто ассоциируются с цервикальным канцерогенезом [18]. Также в исследовании показано, что изолированно один онкогенный тип ВПЧ характерен для LSIL, тогда как высокая степень дисплазии ассоциирована с комбинацией нескольких типов ВПЧ [18, 19].

Роль хламидийной инфекции в развитии РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Механизм самостоятельного подавления ВПЧ у большинства пациентов до конца не ясен, так же как окончательно не известны причины развития хронической ВПЧ-инфекции у отдельных индивидуумов. Для персистенции ВПЧ-инфекции необходимо воздействие дополнительных факторов, к которым относятся физические и химические агенты, гормональные нарушения, сопутствующие ИППП. В частности, считается, что *Chlamydia trachomatis* может интенсифицировать воспалительный ответ и/или усиливать повреждение эпителия [20]. В последние десятилетия получены данные о роли *Chlamydia trachomatis*, вызывающих длительный воспалительный процесс и ассоциированных с риском трансмиссии, и персистенции ВПЧ-инфекции, а также прогрессирования интраэпителиальной неоплазии [21]. Хламидийная инфекция часто обнаруживается изолированно или в ассоциации с ВПЧ у пациенток с измененными цитологическими мазками, что указывает на ассоциативную связь изменений цитологии с наличием ВПЧ и *Chlamydia trachomatis* и на роль обоих агентов в инициации канцерогенеза [19].

25% пациенток с хламидийной инфекцией жалуются на обильные влагалищные выделения. Необходимо помнить, что данная инфекция вызывает не только воспалительные изменения, но и повреждения эпителиального покрова [21]. Инфекция в незрелых эндцервикальных клетках способствует эпителиальной трансформации клеток, называемой метаплазией. Метаплазия может рассматриваться как потенциальный фактор высокого риска ВПЧ инфицирования, т. к. данный вирус предпочтительно поражает метаплазированный эпителий [19, 22].

Хламидийная инфекция в зависимости от стадии может вызывать либо подавление апоптоза, либо гибель клетки [23]. В клетках, инфицированных хламидией, выявлено значитель-

ное уменьшение p-53. Таким образом, эти клетки становятся устойчивыми к стимулам апоптоза, например, ФНО-1 β .

В исследовании Z. Naivan et al. (2016) показана корреляция между частотой развития РШМ и рака яичников со снижением апоптоза [23]. В данной работе при анализе 33 исследований, включающих 4291 наблюдение пациенток с РШМ и 6728 здоровых лиц, было определено, что риск развития РШМ при одновременном инфицировании *Chlamydia trachomatis* и ВПЧ увеличивался 4-кратно (3,15; 5,16), а при наличии только хламидийной инфекции — на 61% (1,21; 2,15). А, как известно, хламидийная и ВПЧ-инфекция считаются наиболее распространенными ИППП [24–27]. По данным исследования Bosch et al., (2008), персистенция вирусной инфекции высокоонкогенных типов является важнейшим фактором риска развития РШМ [28]. И хотя РШМ развивается у небольшого количества женщин, инфицированных ВПЧ, интраэпителиальные неоплазии диагностируются довольно часто. Это, как показывают данные, зависит от типа вируса и некоторых других отягощающих факторов, которые увеличивают риск трансмиссии и персистенции ВПЧ, тем самым способствуя прогрессированию интраэпителиальной неоплазии [29–33].

Chlamydia trachomatis — потенциальный иммуноген, стимулирующий хроническое течение воспалительного процесса, что способствует быстрому иммунному ответу части лимфоцитов, ранее подвергшихся активации [34]. Хламидийная инфекция протекает, как правило, латентно благодаря часто встречаемой асимптоматической фазе, вызывая, однако, хронический воспалительный процесс, повреждая эпителиальные оболочки и, таким образом, способствуя развитию воспалительных заболеваний органов малого таза. В некоторых случаях инфекция может быть ассоциирована с цервикальной атипией и/или метаплазией, что, в свою очередь, может вести к неопластическим процессам [32].

Действительно, европейские популяционные исследования показали, что частота асимптоматического течения хламидийной инфекции составляет 1,7–17% в зависимости от социально-экономического статуса пациента [35]. Также многочисленными демографическими исследованиями в различных географических областях показали, что возраст до 25 лет является фактором предикции наличия хламидийной инфекции [36–38]. Недавно эти данные были включены в протоколы по предотвращению инфекций Центра по контролю и предотвращению заболеваний [39], хотя до сих пор продолжаются дебаты относительно того, каким образом происходит синергизм при параллельном существовании ВПЧ [31, 40].

В исследовании S. Bellaminutti et al. (2014) выявлена наибольшая частота хламидийной инфекции также у молодых пациенток — до 25 лет [22%], в то время как коинфекция с ВПЧ среди них достигает 45,8%. Это подтверждает тот факт, что возраст является важным фактором риска развития инфекции и ассоциирован с неопластическими процессами шейки матки [41]. Это подтверждают и данные D. Panatto et al. (2015), которые отметили частое сочетание хламидий и ВПЧ в более молодом возрасте: если в целом в популяции указанная комбинация обнаруживается у 57% пациенток, то среди женщин до 25 лет — у 69,7% [42].

Более того, показано, что хламидийная инфекция вызывает образование свободных радикалов, что повреждает клетки и способствует проникновению вируса. Также было определено более частое обнаружение хламидий у ВПЧ-по-

ложительных пациенток, чем у ВПЧ-отрицательных, причем более частое обнаружение было у юных пациенток — в возрасте до 18 лет [42].

Принимая во внимание результаты многочисленных научных работ относительно участия *Chlamydia trachomatis* в развитии патологии шейки матки, целесообразно расширять скрининг в отношении хламидийной инфекции, особенно в группах высокого риска: среди женщин до 25 лет, с ранним началом половой жизни, большим количеством половых контактов, а также длительными влажными выделениями для своевременной диагностики и лечения данной инфекции.

Роль микоплазменной и уреоплазменной инфекции в развитии рака шейки матки

Помимо хламидийной инфекции, вероятно, определенную роль в развитии патологии шейки матки могут играть некоторые виды рода *Mycoplasma*, которые способны плотно адгезироваться к эпителиальным клеткам урогенитального тракта или пенетрировать в них [43, 44]. Известно, что различные виды данного рода (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и т. д.) патогенетически связаны с отдельными заболеваниями репродуктивной системы [45–47]. Их пенетрация в эпителиальные клетки хозяина может приводить к нарушению нормального клеточного метаболизма, включая повреждение ДНК. Эти бактерии могут являться триггерами хронического воспаления урогенитального тракта. Микоплазма-модифицируемый канцерогенез имеет длительное латентное течение персистирующей хронической инфекции без острого цитопатического эффекта [48–50]. Lukis et al. (2006) предположили, что и *U. urealyticum* также может играть определенную роль в персистенции ВПЧ и инициации вирусного повреждения тканей [44].

M. Biernat-Sudolska et al. [2011] обследовали 305 пациенток, которые были разделены на 4 группы в соответствии с цитологической картиной. Всего ВПЧ был диагностирован у 156 женщин [40%], уреоплазменная инфекция обнаружена у 93 пациенток. Частота выявления ВПЧ у обследуемых пациенток варьировала в зависимости от цитологической картины. Так, при нормальной цитологии ВПЧ встретился у 0,5% женщин, при ASCUS — у 35%, при LSIL — у 42%, при HSIL — у 60%, при РШМ — у 93%. Уреоплазменная инфекция, соответственно, встречалась в 0,1% случаев при NILM, в 0,2% — при ASCUS, в 0,4% — при LSIL, в 0,8% — при HSIL, в 1% — при РШМ [51]. Таким образом, доля пациенток с уреоплазменной инфекцией достоверно возрастала с увеличением степени цитологической аномалии. Пациентки с ВПЧ были старше, чем пациентки без этой инфекции. Возраст же пациенток с уреоплазменной инфекцией был ниже, чем возраст здоровых женщин. У 58% пациенток с ВПЧ была обнаружена уреоплазменная инфекция [51]. Методом логистической регрессии было показано, что риск ВПЧ у инфицированных уреоплазменной инфекцией пациенток или перенесших данную инфекцию был в 4,7 раза выше, а риск ВПЧ-инфекции возрастал в 2,5 раза с возрастом. Данное исследование также показало роль ВПЧ в увеличении степени нарушения дифференцировки клеток и подтвердило его роль в развитии неоплазии эпителия шейки матки, в то время как роль мико-уреоплазменной инфекции в развитии РШМ еще обсуждается.

В исследованиях M. Biernat-Sudolska et al. (2011) было показано, что уреоплазменная инфекция встречалась

в 2 раза чаще при наличии высокоонкогенных типов ВПЧ. Таким образом, исследования подтвердили тесную корреляционную зависимость между *U. urealyticum* и ВПЧ [51]. Кроме того, Lukis et al. [2006] обнаружили увеличение частоты встречаемости уреоплазменной инфекции в зависимости от степени выраженности неопластических изменений [44], а Ekiel et al. [2009] показали, что *U. urealyticum* статистически чаще встречалась при высокоонкогенных типах ВПЧ и неопластических процессах шейки матки [52].

Эти данные свидетельствуют о том, что *U. urealyticum* потенцирует онкоактивирующее действие ВПЧ [51]. Интересно, что *U. parvum* при наличии РШМ практически не встречалась. Также было установлено, что у больных РШМ не были обнаружены виды *M. genitalium* и *M. hominis*, хотя в других группах они обнаруживались. Это доказывает, что указанные микроорганизмы, по данным авторов, не имеют существенного значения для онкогенеза. Возможно, эти виды играют определенную роль на ранних стадиях ВПЧ-инфекции, способствуя инвазии и персистенции, а не на этапе развития предраковых и раковых поражений шейки матки. Тем не менее Pisani et al. [1999] подчеркивают связь микоплазменной инфекции и ВПЧ [53].

Так, по данным ряда исследований, микоплазменная инфекция также может быть кофактором негативного воздействия на эпителиальные ткани путем прямого деструктивного действия на эпителий и/или подавления элементов врожденного иммунитета, что повышает восприимчивость к персистенции и суперинфекции, а далее, при хроническом течении, может вызывать хромосомные повреждения. Ранее была описана связь между наличием микоплазменной инфекции и развитием доброкачественной патологии клеток предстательной железы, что было показано в исследовании Namiki et al. (2009) [54]. A Zhang et al. (2010) обнаружили микоплазменную инфекцию у 55% больных гастроинтестинальным раком и у 45,5% больных раком другой этиологии [55]. Sasaki et al. (1995) продемонстрировали похожие результаты и обнаружили микоплазмы у 59,3% больных раком яичников и у 48% раком желудка [56]. Толл-подобные рецепторы предназначены для идентификации в том числе и продуктов метаболизма микоплазм. Иммунная система обеспечивает антимикробный противовоспалительный эффект. Дисбаланс между Th1 и Th2 приводит к угнетению процесса апоптоза и усилению пролиферации. Также в исследованиях было показано, что микоплазменная инфекция может вызывать и геномные поломки, изменения иммунной системы в результате дополнительной антигенной стимуляции [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет показывают тесную связь между повреждением ткани и риском прогрессирования онкологического процесса. В этой связи необходимо рекомендовать ПЦР-диагностику ВПЧ и хламидий, а также мико-уреоплазменной инфекции вкупе с цитологическим скринингом, что будет способствовать ранней идентификации патологического процесса и своевременной адекватной патогенетической антибактериальной терапии. Такой подход поможет не только снизить частоту воспалительных заболеваний органов малого таза и уменьшить число случаев бесплодия, но и реально повлиять на возникновение РШМ. ▲

Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас».

Литература/References

- Brighenti M., Dozza T.G., Martins T.R. et al. Prevention cervical cancer: association of cytological changes and detecting HPV with PCR method. J Bras Doencas Sex Trasm. 2010;22:135–140.
- INCA — Institute National Camcer Jose Alencar Gomes da Silva. URL:inca.gov.br/estimativa/2014.
- Schiffman M., Solomon D. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic contesting. New Engl J Med. 2010;369:2324–2331.
- Batista J.E., Monteiro S.G., Moraes O.K. et al. Infection, associated with HPV in genesis of cervicitis Rev Pesc Saude. 2014;15:217–222.
- Martins M., Boer C.G., Svidzinski T.E. Papanicolae method in diagnosis of cervico-vaginites. Rev Bras Anal Clin. 2007;39:217–221.
- Campos A.C., Freitas Junior R., Ribeiro L.F. et al. Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis Sao Paulo J Med. 2008;126:333–336.
- Muvunyi C.M., Dhont N., Verhelst R. et al. Evaluation of a new multiplex polymerase chain reaction assay for the simultaneous detection of 7 sexually transmitted disease pathogens Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;71:27–39.
- Rodrigues A.D., Cantarely V.V., Frantz M.A. et al. Role of PCR method in diagnosis of HPV infection J Bras Patol Med Lab. 2012;45:457–461.
- Fernandes J.V., Medeiros Fernandes T.A.A., De Zeveda J.C.V. 2014 Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis Oncology letters. 2015;9:1015–1026. DOI: 10.3892/Ol.2015.2884.
- Adefuye A., Sales K. Regulation of inflammatory pathways in cancer and infectious disease of the cervix. Scientifica (Cairo). 2012;548:150.
- Abreu A.J., Souza R.P., Gimenes F. A review of methods for detect human papillomavirus infection. Virol J. 2012;9:262.
- Fernandes J.V. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis. Oncology letters. 2015;9:1015–1026. DOI: 10.3892/Ol.2015.2884.
- Smith J.S., Munoz N., Herrero R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. J Infect Dis. 2002;185:324–331.
- Carter J.R., Ding Z., Rose B.R. HPV infection and cervical disease: a review. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011;51(Suppl. 2):103–108.
- De Sanjose S., Diaz M., Castelsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical papillomavirus DNA in women with normal cytology. Lancet Infect Dis. 2007;7:453–457.
- Barcellos R.B., Almeida S.E., Sperhake R.D. et al. Evaluation of a new method microplate colorimetric hybridization genotyping assay for human papillomavirus. J Virol Method. 2011;177:38–43.
- Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S. et al. Yuman papillomavirus genotype distribution in a low-grade cervical lesions Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1157–1164.
- Entiauspe L.G., Teixeira L.O., Mendoza-Sessi. et al. Human papillomavirus infection in Brazil Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43:260–263.
- Wohlmeister D., Renz Barreto V.D., Etges Helfer V. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervical samples. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(Suppl. 2):106–113.
- Schmitt M., Depuydt C., Stalpaert M. et al. Bead-based multiplex sexually transmitted diseases profiling. J Infect. 2014;69:123–133.
- Bellaminutti S., Seraceni S., de Seta F. et al. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer J Med Virol. 2014;86:1920–1926.
- Deluca C.D., Basiletti L., Schelover E. et al. Chlamydia trachomatis as a probable in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern. Argentina Braz J Infect Dis. 2011;15:567–572.
- Haivan Z., Zhaojun S., Hiu L. et al. Chlamydia trachomatis infection-association risk of cervical cancer. Meicine. 2016;95(Suppl. 13):11–19.
- Bosch F.X., Tsu V., Voster A., Van Damme P., Kane M.A. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of the human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2012;30:1–11.
- Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30:12–23.
- Fernandez-Benitez C., Mejuto-Lopez P., Otero-Guerra L. et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection among young men and women in Spain. BMC Infect Dis. 2013;13:388.
- Gottlieb S.L., Xu F., Brunham R.C. Screening and treating Chlamydia trachomatis genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. Sex Transm Dis. 2013;2:97–102.
- Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008;26:1–16.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2 (Suppl. 5):342–350.
- Samoff E., Koumans E.H., Markovitz L.E. et al. Association of Chlamydia trachomatis with high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents Am J Epidemiol. 2005;162:668–675.
- Silins I., Ryd W., Strand A. et al. Chlamydia trachomatis infection persistence of human papillomavirus. Int J Cancer. 2005;116:110–115.
- Luostarinen T., Namujju P.B., Merikukka M. et al. Order of HPV/Chlamydia infections and cervical high-grade precancer risk: a case-cohort study. Int J Cancer. 2013;133:1756–1759.
- Shew M.L., Ermel A.C., Weaver B.A. et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with re-detection of Human Papillomavirus after apparent clearance. J Infect Dis. 2013;208:1416–1421.
- Choroszu-Krol I.C., Frei-Madrzac M., Jama-Kmiecik A. Characteristics of the Chlamydia trachomatis species-immunopathology and infections Abv Clin Exp Med. 2012;21:799–808.
- Cooksey C.M., Berggren E.K., Lee J. Chlamydia trachomatis infection in minority adolescent women: a public health challenge. Obstet Gynecol Surv. 2010;11:729–735.
- Nelson H.D., Helfand M. Screening for Chlamydia infection. Am J Prev Med. 2001;20:95–107.
- Simonetty A.C., Melo J.H., De Souza P.R. et al. Immunological host profile for HPV and Chlamydia Trachomatis, a cervical cancer cofactor. Microbes Infect. 2009;11:435–442.
- Haggerty C.L., Taylor G.S. et al. Risk of sequelae after Chlamydia Trachomatis genital infection in women. J Infect Dis. 2010;201:134–155.
- Workowski K.A., Berman S. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2011;53:59–63.
- Idahl A., Lundin E., Elgh F. et al. Chlamydia Trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, human papillomavirus and polyomavirus are not detectable in human tissue with epithelial ovarian cancer, borderline tumor or benign conditions. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:71.
- Bellaminutti S., Seraceni S., De Seta F. et al. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area of cervical cancer. J Med Virol. 2014;86:1920–1925. DOI: 10.1002/jmv.
- Panatto D., Amicizia D., Bianchi S. et al. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydia/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian female with normal cytology Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2015;11:270–276. DOI: 10.4161/hv.36163.
- Madhu J., Charu G., Mohan K. Sexually transmitted diseases and carcinogenesis. J Obstet Gynecol Ind. 2004;54(1):73–76.
- Lukic A., Canzio C., Patella A. et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of Ureaplasma urealyticum. Anticancer Res. 2006;26(Suppl. 6C):4843–4849.
- Taylor-Davidson D., Ainsworth J., McCormac W. Sexually transmitted diseases. 3-rd ed, N York. Chapter, Genital mycoplasmas in sexually transmitted diseases. 2002;8:533–548.
- Zdrodowska-Stefanov B., Klozowska W.M., Ostaszewska-Puchalska I., Bullhak-Kozioł V. et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases. Adv Med Sci. 2006;51:250–253.
- Ekiel A.M., Jozwiak J., Martirosian J. et al. Mycoplasma genitalium: a significant urogenital pathogen. Med Sci Monit. 2009;15(Suppl. 4):102–106.
- Tsai F., Wear D.J., Shih J.W.K. et al. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:10197–10291.
- Zhang S., Wear D.J., Lo S.C. Alteration of gene expression of cultured human prostatic and cervical cell FEMS Immunol Med. 2000;27(Suppl. 1):43–45.
- Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and human carcinomas. World J Gastroenterol. 2001;7(Suppl. 2):266–269.
- Biernat-Sudolska M., Szostek S., Rojcz-Zakrzewska D. et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with cervical abnormal cytology. Adv Med Sci. 2011;96:299–300. DOI: 10.2478/v10039-011-0028-9.
- Ekiel A.M., Jozwiak J., Martirosian G. et al. Mycoplasma genitalium: a significant urogenital pathogen? Med Sci Monit. 2009;15 (Suppl. 4):102–106.
- Pisani S., Gallinelli C., Seganti L. et al. Detection of viral and bacterial infections in women with normal and abnormal colposcopy. Eur J Gynaecol Oncol. 1999;20(Suppl. 1):69–73.
- Namiki K., Goodson S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to Mycoplasma infection induces malignant transformation of human prostate cells. PLoS One. 2009;4 (Suppl. 9):6872–6881.
- Zhang S., Tsai S., Lo S.C. Alteration of gene expression profiles during mycoplasma — induced malignant cell transformation. BMC Cancer. 2016;6:116.
- Sasaki H., Igaki H., Ishizuka T. et al. Presence of Streptococcus DNA sequence in surgical specimen in gastric cancer. Jpn J Cancer Res. 1995;86 (Suppl. 9):791–794.
- Elhadi Farag M.A., Walid A.A.M., Azzazi A. Association between genital mycoplasma and cervical squamous cell atypia. Middle East Fertility society J. 2013;18:241–246.
- Braaten K.P., Laufer M.R. Human Papillomavirus Related Diseases and HV Vaccine. Rev obstet Gynecol. 2008;1:2–10.

Сведения об авторе: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8. Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 04.09.2018.

About the author: Yulia E. Dobrokhotova — MD, professor, senior doctorate in medical sciences, Head of Department of Obstetrics and Gynecology. Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. 8-10, Leninsky Pr., Moscow, 117049, Russian Federation. Contact information: Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. Financial Disclosure: author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 04.09.2018.

Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия

Д.М.Н. Т.В. Овсянникова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) включают в себя все виды диффузной и очаговой мастопатии, при этом самым распространенным заболеванием среди ДЗМЖ является диффузная мастопатия. Главными индукторами гормонозависимой пролиферации служат активные метаболиты эстрогена. Метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксистерон (2-OHE1) и 16 α -гидроксистерон (16 α -OHE1), соотношение которых имеет ключевое значение в развитии пролиферативных процессов молочных желез. Диагностика ДЗМЖ основана на детальном анализе жалоб пациентки, особенностей ее анамнеза, визуальной оценки, результатов пальпаторного обследования и инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование и маммография). Медикаментозные методы терапии ДЗМЖ включают в себя препараты, оказывающие непосредственное влияние на измененные ткани молочной железы. В настоящее время активно применяется инновационный препарат Индинол® Форто. Препарат обладает широким спектром противоопухолевой активности. Он проявляет мягкий антиэстрогенный эффект и нормализует гормональный баланс, вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, подавляет фиброз и воспаление. В статье представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, в котором препарат Индинол® Форто применялся у пациенток с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, мастопатия, рак молочной железы, эстроген, молочная железа, Индинол® Форто.

Для цитирования: Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):67–70.

Benign breast disease — antiproliferative therapy

T.V. Ovsyannikova

RUDN University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Benign breast diseases (BBD) include all kinds of diffuse and focal mastopathy, and diffuse mastopathy is the most common one. The hormone-dependent proliferation is induced mainly by the active metabolites of estrogen. Metabolites of estradiol are its two hydroxy-derivatives: 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 α -hydroxyestrone (16 α -OHE1), their ratio is crucially important for the development of proliferative processes in the mammary glands. The diagnosis of BBD is based on a detailed analysis of the patient's complaints, features of her history, visual assessment, results of palpation and instrumental examination methods (ultrasound and mammography). Drug therapies for BBD include the drugs with a direct effect on altered breast tissues. Currently, the innovative preparation Indinol® Forto is actively used. The drug has a wide range of antitumor activity. It shows a mild anti-estrogenic effect and normalizes the hormonal balance, causes selective death of breast cells with abnormally high proliferative activity, suppresses fibrosis and inflammation. The article presents the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study in which Indinol® Forto was used in patients with cyclic mastodynia against benign mammary dysplasia.

Key words: benign breast diseases, mastopathy, breast cancer, estrogen, mammary gland, Indinol® Forto.

For citation: Ovsyannikova T.V. Benign breast disease — antiproliferative therapy. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):67–70.

ВВЕДЕНИЕ

К доброкачественным заболеваниям молочных желез (ДЗМЖ) относятся все виды диффузной и локальной (очаговой) мастопатии. Самым распространенным заболеванием в этой группе является *диффузная мастопатия*, которая диагностируется у 25% женщин до 30 лет. Частота мастопатии при гинекологических заболеваниях зависит от возраста пациентки, продолжительности и особенностей гинекологических заболеваний (36–98%). У подавляющего большинства пациенток мастопатия сочетается с мастодинией [1–3].

Молочные железы являются органами-мишенями для воздействия стероидных гормонов, а также прямого или косвенного влияния пролактина, гонадотропных гормонов, гормонов щитовидной железы, коры надпочечников, инсулина и факторов роста. Гормоны оказывают свое влияние на клеточном уровне, связываясь со специфическими рецепторами в тканях молочных желез. При регулярном менструальном цикле в течение фолликулиновой фазы под влиянием эстрогенов инициируется пролиферация эпителия протоков и долек, а после овуляции под влиянием

прогестерона — развитие железистой трансформации альвеол, разрастание протоков и скопление в них секрета. В норме процессы пролиферации и регрессивные изменения тканей молочной железы в течение менструального цикла происходят согласованно [3]. Известно, что *главными индукторами гормонозависимой пролиферации в органах и тканях женской репродуктивной системы являются эстрогены, а точнее, их активные метаболиты.*

Ключевыми метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), которые образуются посредством катализа разными изоферментами цитохрома P-450 и обладают противоположными биологическими свойствами. Так, 2-ОНЕ1 *не влияет* на патологическую пролиферацию клеток, в то время как 16 α -ОНЕ1, наоборот, *стимулирует клеточный рост*, являясь агонистом эстрогена. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между повышенным уровнем 16 α -ОНЕ1 («плохого» эстрогена) и риском развития опухолей в эстрогенозависимых тканях. При повышении уровня 2-ОНЕ1 («хорошего» эстрогена), напротив, наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике дальнейшего опухолевого роста [4, 5].

Многочисленные клинические исследования показали, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в перименопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) [4, 6].

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и доброкачественных заболеваний. Наряду с этим отмечено достоверное увеличение онкологических рисков от минимального при непролиферативных формах мастопатии до умеренного и значительно повышенного с атипией при пролиферативных вариантах ДЗМЖ. В настоящее время доказано, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза [4, 7]. К группе риска по возмозному возникновению ДЗМЖ и злокачественных заболеваний молочных желез относятся женщины, имеющие 3 и более факторов риска [3, 8, 9].

Таким образом, в настоящее время соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 можно считать *универсальным биомар-*

кером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей [10, 11]. Показано, что у женщин, имеющих признаки ожирения (которое, как известно, само по себе является признанным фактором риска РМЖ), определяются пониженный уровень «хорошего» эстрогена — 2-ОНЕ1 и, соответственно, пониженное соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 [12].

Доброкачественные заболевания молочных желез

При клинико-инструментальном обследовании (ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография и др.) различают диффузные и очаговые доброкачественные формы ДЗМЖ. К *диффузным ДЗМЖ* относятся различные виды мастопатии, а к доброкачественным узловым заболеваниям — узловатая мастопатия, кисты, фиброаденомы, атеромы, липомы и др. [1–3].

Диффузная мастопатия (ДМ) — наиболее частое ДЗМЖ, составляет более 50% среди всех доброкачественных заболеваний и представляет собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и гистологическую картину. Это состояние, пограничное между нормой у молодых женщин и патологией у женщин репродуктивного возраста. У женщин старше 40 лет это состояние оценивается как патология. ДМ поражает обе молочные железы, чаще локализуется в наружно-верхних квадрантах.

Узловая мастопатия диагностируется преимущественно у пациенток в возрасте 30–50 лет и пальпаторно представляет собой плоский участок уплотнения с зернистой поверхностью. Уплотнение не исчезает в периоде между менструациями и может увеличиваться в размерах перед менструацией.

Кисты, фиброаденомы (доброкачественная опухоль молочной железы, состоящая из пролиферирующих эпителиальных элементов и соединительной ткани, *атерома* (ретенционная киста сальной железы), *липома* (доброкачественная опухоль, состоящая из зрелой жировой ткани, окруженная капсулой) имеют свои специфические клинические признаки, и диагноз подтверждается при проведении УЗИ, маммографии, пункционной биопсии и гистологического исследования материала.

Диагностика ДЗМЖ основана на детальном анализе жалоб пациентки, особенностей ее анамнеза, визуальной оценки, результатов пальпаторного обследования молочных желез и области подмышечных и надключичных лимфоузлов. Инструментальные методы обследования мо-



Рис. 1. Инструментальные методы обследования молочных желез

Fig. 1. Instrumental methods of examining the mammary glands

лочных желез (рис. 1), на проведение которых направляет акушер-гинеколог, определены приказом Минздрава России № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [13].

Конечная цель комплексного обследования заключается в оценке состояния молочных желез, выявлении группы пациенток с *очаговыми образованиями* и последующем направлении их на обследование к онкологу-маммологу. Больным с ДМ проводится лечение мастопатии и масталгии и/или гинекологических заболеваний с целью регуляции менструального цикла и восстановления репродуктивной функции [3, 14].

Лечение мастопатии и мастодинии

Мастопатия и масталгия являются показаниями для проведения патогенетически обоснованной терапии. К тяжелым субъективным ощущениям (боль, чувство распирания) нередко присоединяются чувство страха и эмоциональное напряжение, приводящие к хроническом стрессу и депрессии.

При ДМ ограничивается употребление таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао или рекомендуется полный отказ от их употребления, т. к. известно, что кофеин, теобромин, теофиллин способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах. Установлена взаимосвязь мастопатии и масталгии с заболеваниями печени, желудочно-кишечного тракта, хроническими запорами, изменением кишечной микрофлоры и недостаточным количеством клетчатки в ежедневном рационе [3, 15].

В зависимости от выявленной гинекологической патологии в сочетании с ДМ и масталгии возможно проведение терапии следующими медикаментозными препаратами, применяемыми в акушерстве и гинекологии: прогестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон, 17-оксипрогестерона капронат и др.), эстроген-гестагенными препаратами, производными каберголина и бромокриптина, препаратами для менопаузальной гормональной терапии, аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (трипторелин, бусерелин, лейпрорелин), антигонадотропинами (даназол, гестринон и др.). Однако все эти препараты не имеют прямых показаний к терапии масталгии и мастопатии и назначаются для лечения гинекологических заболеваний. Наблюдение и обследование молочных желез на фоне проводимой терапии проводятся согласно приказу Минздрава России № 572н [13].

Медикаментозные методы терапии мастопатии и масталгии включают в себя препараты, оказывающие непосредственное влияние на измененные ткани молочной железы. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен инновационный препарат Индинол® Форто. Этот лекарственный препарат зарегистрирован в Российской Федерации для патогенетической и противорецидивной терапии гиперпластических процессов в тканях молочной железы. Индинол® Форто рекомендуется применять для лечения масталгии, в т. ч. на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы [17].

Одна капсула Индинол® Форто содержит активного вещества: интринола (индолкарбинола) 0,200 г, а также вспомогательных веществ: лактозы моногидрата (сахара молочного) — 0,110 г, крахмала кукурузного модифицированного — 0,095 г, целлюлозы микрокристалли-

ческой — 0,064 г, натрия крахмала гликолята — 0,030 г, магния стеарата — 0,001 г [17].

В отечественных клинических исследованиях было показано, что у больных РМЖ прием препарата Индинол® Форто в течение 6 мес. нормализует показатели исходно сниженного соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1, которое к концу курса терапии достигало нормальных значений [5, 16].

В отечественном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (2010–2012 гг.) препарат Индинол® Форто назначался в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы. Результатом терапии явилась нормализация показателей исходного аномального соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 у 82% пациенток по сравнению с таковым в группе плацебо. Таким образом, препарат Индинол® Форто, восстанавливая нормальное соотношение метаболитов эстрадиола, предотвращает развитие опухолей в эстрогенчувствительных тканях, в т. ч. в тканях молочной железы.

Наряду с нормализацией соотношений фракций эстрогенов у больных с симптомами циклической мастодинии и мастопатии одновременно отмечалось выраженное улучшение клинической картины заболевания при применении препарата в течение 6 мес., а именно:

- в 3 раза лучшая динамика снижения боли по сравнению с таковой при применении плацебо;
- устранение боли и нагрубания молочных желез у 84% пациенток;
- улучшение состояния молочных желез при пальпации у 60% пациенток;
- исчезновение дуктэктазий, снижение эхоплотности ткани молочной железы.

При контрольном УЗИ молочных желез на фоне терапии препаратом Индинол® Форто уменьшение размеров кист отмечалось у 18% пациенток, в 71% случаев наблюдалась стабилизация их дальнейшего развития. Согласно результатам опроса врачей, а также пациенток, принимавших препарат, была отмечена хорошая переносимость терапии. Побочные эффекты в группах плацебо и Индинол® Форто наблюдались с одинаковой частотой и не требовали прекращения терапии [16].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования был сделан вывод о доказанной эффективности нового мультитаргетного лекарственного препарата Индинол® Форто и даны рекомендации по его применению для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией, а также в качестве средства, обладающего онкопротекторным действием с целью профилактики РМЖ у данного контингента больных. Индинол® Форто назначается до еды в капсулах по 200 мг 2 р./сут внутрь. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Длительность терапии — непрерывно не менее 6 мес. Повторные курсы проводятся через 3–6 мес.

Показания к назначению Индинола® Форто: циклическая масталгия (мастодиния), в т. ч. на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы; дефицит лактазы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; грудное вскармливание; детский и подростковый возраст до 18 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инновационный мультитаргетный препарат Индинол® Форто обладает широким спектром противоопухолевой активности. Он проявляет мягкий антиэстрогенный эффект и нормализует гормональный баланс, вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, подавляет фиброз и воспаление. Препарат Индинол® Форто был внесен в текст клинических рекомендаций Российского общества онкомаммологов по лечению ДЗМЖ 2015 г. [18].

Литература/References

- Солодко В. А., Рожкова Н. И. Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез. Диагностика и лечение. М.: Спец. изд-во мед. кн., 2012. 117 с. [Solodko V.A., Rozhkov N.I. Diffuse benign diseases of mammary glands. Diagnosis and treatment. M.: Spec. Publishing House of Medicine, 2012. 117 p. (in Russ.).]
- Корженкова Г. П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: Фирма СТРОМ; 2004. 128 с. [Korzhenkova G.P. Complex X-ray and sonographic diagnosis of breast diseases. Practical guidance. M.: Firm STROM; 2004. 128 p. (in Russ.).]
- Радзинский В. Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: Status Praesens; 2017. 335 с. [Radzinsky V.E. Breast medicine and gynecological diseases. Moscow: Status Praesens; 2017. 335 p. (in Russ.).]
- Киселев В. И., Ашрафян Л. А. РМЖ: практический курс включения генов. Status Praesens. 2014;4(21):35–42. [Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. BC: a practical course of incorporating genes. Status Praesens. 2014;4(21):35–42 (in Russ.).]
- Коновалова В. Н. Рак молочной железы и метаболизм эстрогенов: взгляд изнутри. Проблемы репродукции. 2007;5:2–7. [Konovalova V.N. Breast cancer and estrogen metabolism: a look from the inside. Reproduction problems. 2007;5:2–7 (in Russ.).]
- Im A., Vogel V.G., Ahrendt G. et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. Carcinogenesis. 2009;30:1532–1535.
- Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alesh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5 (Suppl. 12):1375–1380.
- Ашрафян Л. А., Овчинникова О. А. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. Врач-аспирант. 2012;11:24–28. [Ashrafyan L.A., Ovchinnikova O.A. The role of the metabolic syndrome in the pathogenesis of breast cancer and the possibility of its correction. Doctor-graduate student. 2012;11:24–28 (in Russ.).]
- Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N., Tiwari R. Adipocyte-derived factor as a modulator of oxidative estrogen metabolism: implications for obesity and estrogen dependent breast cancer. In Vivo. 2011;25 (Suppl. 4):585–588.
- Бабеева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б. и др. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. Вестник РНЦР. 2013;13(1):12–16. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. The role of estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer. Bulletin of the RNSR. 2013;13(1):12–16 (in Russ.).]
- Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;144:205–212.
- Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. 2002;7 (Suppl 2):112–129.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 12.06.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». www.rosminzdrav.ru; 2018 [дата обращения: 01 июля 2018]. Доступно: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-akus>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n of 12.06.2012. «On approval of the order of rendering medical aid on the profile of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies).» www.rosminzdrav.ru; 2018 [quoted on July 01, 2018]. Available: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-akus> (in Russ.).]
- Серов В. Н., Тагиева Т. Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370 с. [Serov V.N., Tagieva T.T. Benign breast diseases. Gynecological endocrinology. M.: MEDpress-inform; 2015. 370 p. (in Russ.).]
- Сидоренко Л. Н. Мастопатия. СПб.: Гиппократ, 2007. 52 с. [Sidorenko L.N. Mastopathy. St. Petersburg. Hippocrates, 2007. 52 p. (in Russ.).]
- Киселев В. И., Сметник В. П., Сутурина Л. В. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто) — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56–62. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V. Indolcarbinol (Indinol Forto) — a method of multitarget therapy with cyclic mastodynia. Obstetrics and gynecology. 2013;7:56–62 (in Russ.).]
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Индинол® Форто. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>; 2018 [дата обращения: 01 июля 2018]. Доступно: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=387531b9-da07-4ce6-b1a2-559876d5d155&t. [Instructions for the medical use of the drug Indinol® Forto. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>; 2018 [quoted on July 01, 2018]. Available: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=387531b9-da07-4ce6-b1a2-559876d5d155&t (in Russ.).]
- Высоцкая И. В., Летыгин В. П., Черенков В. Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М., 2015. 19 с. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. and others. Clinical recommendations of the Regional Society for the Prevention of Breast Cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases. M., 2015. 19 p. (in Russ.).]

Сведения об авторе: Овсянникова Тамара Викторовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. **Контактная информация:** Овсянникова Тамара Викторовна, e-mail: dr.otoma@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.07.2018.

About the author: Tamara V. Ovsyannikova — MD, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, RUDN University. 6, Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation. **Contact information:** Ovsyannikova Tamara Viktorovna, e-mail: dr.otoma@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author does not have financial interest in the materials or methods presented. There is no conflict of interests. Received 04.07.2018.

Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.И. Гришин, А.И. Гришин, В.И. Комагоров

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Любое хирургическое вмешательство на органах малого таза ведет к образованию спаек. Внутриматочные синехии образуются между противоположными стенками матки после травмирования эндометрия вследствие хирургического прерывания беременности, при использовании внутриматочных контрацептивов, при отдельных диагностических выскабливаниях стенок полости матки и цервикального канала, маточных кровотечениях, полипах или гиперплазии эндометрия, гистерорезектоскопии. В результате образования спаек развивается синдром Ашермана, при котором наблюдается нарушение функционирования эндометрия. В статье приведен обзор данных исследований, направленных на уменьшение развития спайкообразования. Во избежание рисков развития спаечных процессов необходимо применение противоспаечных барьеров. Наиболее эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии считаются гели на основе гиалуроновой кислоты. Представлены данные клинических рекомендаций, согласно которым необходимо применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, после проведения любых внутриматочных вмешательств в связи с имеющимися доказательствами снижения риска образования спаечного процесса в полости матки. Представлены клинические примеры успешного применения геля Антиадгезин® у пациенток с неразвивающимися беременностями при внутриматочных вмешательствах. Применение противоспаечных барьеров положительно оценивается врачами во всем мире при проведении профилактики спайкообразования, прерывании беременности, при использовании различных хирургических методов лечения.

Ключевые слова: синдром Ашермана, гинекологические операции, бесплодие, гиалуроновая кислота, спаечный процесс, Антиадгезин®.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И., Комагоров В.И. Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):71–75.

Use of anti-adhesion gels for intrauterine surgery

Ju.E. Dobrokhotova, I.I. Grishin, A.I. Grishin, V.I. Komagorov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Any surgical intervention on pelvic organs leads to adhesion formation. Intrauterine synechiae are formed between opposite walls of a uterus after traumatizing the endometrium due to a surgical abortion procedure, use intrauterine contraceptives, a separate diagnostic curettage of the walls of a uterine cavity and cervical canal, in a uterine bleeding, polyps or endometrial hyperplasia, hysteroscopy. As a result of the adhesion formation, Asherman syndrome develops, in which endometrial dysfunction is observed. The article gives an overview of literature data on research aimed at reducing adhesion development. To avoid a risk of the adhesion development, use of anti-adhesion barriers is necessary. The most effective anti-adhesion medications in obstetrics and gynecology are gels based on hyaluronic acid. Data of clinical recommendations that recommend use of the barrier anti-adhesion medications (gels), which include the hyaluronic acid, after any intrauterine procedures, in connection with existing evidences of adhesion process risk reduction in the uterine cavity, is presented. Clinical examples of successful Antiadhesin® gel use in patients with non-developing pregnancies in intrauterine interventions are presented. The use of anti-adhesion barriers is positively evaluated by doctors around the world in the prevention of adhesions, abortion, using various surgical methods of treatment.

Key words: Asherman syndrome, gynecologic surgery, infertility, hyaluronic acid, adhesion process, Antiadhesin®.

For citation: Dobrokhotova Ju.E., Grishin I.I., Grishin A.I., Komagorov V.I. A. et al. Use of anti-adhesion gels for intrauterine surgery. 2018;1(1):71–75.

Развитие спаечного процесса является одним из наиболее распространенных осложнений, возникающих после хирургических вмешательств как в брюшной полости, так и в полости матки. В результате этого процесса образуются так называемые вну-

триматочные сращения (синехии) — тонкие фиброзные тяжи между смежными тканями и органами. Появление спаек не ограничивается каким-либо одним типом ткани, в процесс могут вовлекаться любые ткани или даже инородные материалы [1–3].

Внутриматочные синехии образуются между противоположными стенками матки в ряде случаев после травмирования эндометрия вследствие хирургического прерывания беременности, использования внутриматочных контрацептивов (ВМК), при отдельных диагностических выскабливаниях стенок полости матки и цервикального канала, маточных кровотечениях, полипах или гиперплазии эндометрия, гистерорезектоскопии (миомэктомия, метропластика). Повреждение эндометрия может усугубляться присоединением инфекции во время раневой фазы с развитием эндометрита [1–3]. В результате образования спаек развивается синдром Ашермана, при котором наблюдается нарушение функционирования эндометрия (аменорея или болезненные менструации вследствие гематометры, бесплодие) [1–3].

Во всем мире проводят исследования, направленные на уменьшение развития спайкообразования. Так, по данным многочисленных отечественных и зарубежных источников, частота встречаемости внутриматочных синехий различна и зависит от вида перенесенных оперативных вмешательств, применения противоспаечных гелей, определения и методики подсчета клинических случаев.

Например, в Турции при анализе данных рандомизированного исследования (Taskin O. et al., 2000) при проведении контрольной гистероскопии постоперационный спаечный процесс внутри матки выявлен в 3,6% наблюдений после полипэктомии, в 6,7% случаев — после резекции перегородки матки и в 31,3% случаев — после миомэктомии [4].

В отделении акушерства и гинекологии Национального университета Тайваня (2008) проанализирована распространенность образования внутриматочных синехий у пациенток, подвергающихся гистерорезектоскопии по поводу субмукозной миомы матки. В результате ретроспективного анализа среди 153 пациенток, разделенных на 4 группы, у 132 была одиночная миома (группа 1); у 5 — 2 субмукозных миоматозных узла 0-I типа, не связанных друг с другом, пациенткам послеоперационно был установлен ВМК (группа 2); у 9 — 2 (или более) подслизистых миоматозных узла 0-I типа и установка ВМК (группа 3); у 7 — 2 (или более) субмукозных миоматозных узла II типа, пациенткам был проведен ранний послеоперационный лизис (группа 4). Пациенткам групп 2 и 3 ВМК устанавливались на 1 мес. Наиболее часто встречающимся симптомом у женщин с субмукозными миомами была меноррагия — она отмечалась у 139 (91%) из 153 пациенток. Другие жалобы включали дисменорею у 22 (14%) женщин и бесплодие у 6 (4%). Средний возраст и уровень гемоглобина в сыворотке составляли 38,3 года и 94 г/л соответственно. Диаметры миомы варьировались от 1 до 6 см, среднее значение — 3,3 см. Диагностическая офисная гистероскопия, выполнявшаяся через 1–3 мес. после гистероскопической миомэктомии, показала, что у 2 (1,5%) пациенток из 132 с одиночной подслизистой миомой (группа 1) имелись внутриматочные спайки. Для пациенток с установкой ВМК ни одна из 5 (группа 2) не имела внутриматочные синехии. Однако 7 (78%) из 9 пациенток группы 3 имели внутриматочные синехии, что было значительно выше, чем в группах 1 и 2. Все они имели по крайней мере 2 субмукозные миомы I типа, а диаметр самой большой миомы составлял от 1,2 до 4 см. Напротив, у 2 других пациенток без обра-

зования внутриматочных синехий была только 1 субмукозная миома I типа (диаметр — 2 см и 2,3 см), а также 2 подслизистые миомы 0 типа. После офисного гистероскопического лизиса в группе 4, проведенного на 2–3 сут, ни одна из 7 пациенток не имела внутриматочных синехий. Таким образом, образование внутриматочных синехий является распространенным осложнением после гистерорезектоскопии для пациенток, имеющих 2 миоматозных узла и более [5–9].

В отделении акушерства и гинекологии Третьей больницы Чанша Центрального Южного университета Китая (2015) проводилось проспективное рандомизированное клиническое исследование 120 пациенток после гистероскопии. По окончании операции 60 пациенткам вводили 3 мл противоспаечного геля (на основе гиалуроновой кислоты), а остальным устанавливали катетер Фолея. Результаты исследования доказали, что эффективность введения после гистероскопии противоспаечных барьеров выше, чем эффективность установки катетера Фолея (38% против 17%) [10].

В центре репродуктивной медицины Чжэцзянского университета КНР при проведении подобного исследования было доказано обратное. В исследовании участвовали 107 пациенток с синдромом Ашермана, которым проводилось гистероскопическое разделение спаек. После гистероскопического адгезиолиза 20 пациенткам был введен внутриматочный баллон, 28 — ВМК, 18 — монокомпонентный гиалуронсодержащий гель без карбоксиметилцеллюлозы, обладающий эффектом быстрого всасывания, а у 41 пациентки контрольной группы не применялся ни один из 3 дополнительных методов лечения. Во всех случаях через 3 мес. была выполнена повторная гистероскопия, а эффект гистероскопического адгезиолиза был оценен при помощи классификационной системы Американского общества фертильности (AFS, 1989). По результатам гистероскопии и в группе с внутриматочным баллоном, и в группе с ВМК ($p < 0,001$) значительно улучшилась оценка адгезии по сравнению с таковой в группе с гиалуронсодержащим гелем и контрольной группе. Эффективность применения баллона была выше, чем эффективность ВМК ($p < 0,001$). В результатах между группой гиалуронсодержащего геля и другими группами не было существенной разницы [11].

В метаанализе, проведенном в 2013 г. департаментом акушерства и гинекологии Бельгии, оценивались результаты 5 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность барьерных средств при гистероскопии. Хотя не имеется достаточных доказательств положительного влияния гелевых барьеров, используемых после оперативной гистероскопии, в отношении наступления беременности, использование любого геля снижает частоту образования новых спаек. Это определялось при контрольной гистероскопии через 1–3 мес. (относительный риск (ОР) 3,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,93; $p = 0,02$). Также в исследованиях было отмечено, что на фоне применения гелевых барьеров уменьшается выраженность спаечного процесса. Так, ОР образования спаек I степени (легкой) по классификации Американской ассоциации фертильности составлял 2,81; ДИ 1,13–7,01; II (средней) степени — намного меньше — 0,26; ДИ 0,09–0,80; III (тяжелой) степени — 0,46; ДИ 0,03–7,21. Таким образом, приме-

нение барьерных гелей целесообразно после оперативной гистероскопии по поводу аномалий матки у женщин с бесплодием. Эти средства препятствуют формированию новых спаек. Если же спаечный процесс развивается, его проявления выражены в незначительной степени. Гель на основе гиалуроновой кислоты является единственным препаратом, официально рекомендованным для этой категории пациенток [12–18].

Отделением акушерства и гинекологии медицинского центра Zaans (Заандам, Нидерланды) были проведены исследования, в которые были включены 149 пациенток после расширения шейки матки и отдельного диагностического выскабливания. 77 пациенткам после проведенной манипуляции вводили противоспаечный гиалуронсодержащий гель в полость матки, в контрольной группе ничего не вводили. Внутриматочные синехии наблюдались у 10 (13,0%) и 22 женщин (30,6%) соответственно (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83). Средняя оценка адгезии и количество внутриматочных синехий от умеренной до тяжелой степени были значительно ниже в группе с применением гиалуронсодержащего геля (в соответствии с классификационной системой Американской ассоциации фертильности и Европейского общества гинекологической эндоскопии) [19].

Исследование применения геля на основе гиалуроновой кислоты после внутриматочной хирургии проводили на новозеландских белых кроликах. Кролики имеют двурогую матку, поэтому был выбран такой дизайн исследования: в правом и левом роге матки выполнялся кюретаж, после чего в один рог матки вводили препарат, в другой рог — не вводили. Таким образом, у одного кролика можно было оценивать состояние после внутриматочной хирургии и с введением геля, и без него. Это было сделано для исключения других причин бесплодия. После периода восстановления кроликов спаривали. Ультразвуковое исследование брюшной полости, проведенное через 21 день после спаривания, позволило диагностировать беременность и количественно оценить число жизнеспособных плодов. Показано, что немедленное введение антиадгезионного геля улучшило фертильность после внутриутробной хирургии [20].

В клинических рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (2013) указывают, что любое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости и малого таза ведет к образованию спаек. Во избежание таких рисков необходимо применение противоспаечных барьеров. Наиболее эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии являются гели на основе гиалуроновой кислоты [21].

Американская ассоциация гинекологов рекомендует применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, после проведения любых внутриматочных вмешательств, т. к. доказано, что эти средства достоверно снижают риск образования спаечного процесса в полости матки [22].

По данным российских источников, для профилактики рецидива синехий в полость матки после операции вводят гелеобразные наполнители, как правило, на основе гиалуроновой кислоты, препятствующие контакту стенок и образованию спаек в течение 7 дней (именно в этот период активно идет процесс образования спаек), не влияя при этом на нормально протекающие процес-

сы регенерации. После применения гель полностью рассасывается [23, 24].

Так, в Российской Федерации в настоящее время при проведении внутриматочной хирургии применяется современный противоспаечный барьер на основе гиалуроновой кислоты Антиадгезин® (STADA). Выпускается в виде геля, содержит комбинацию высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы. Антиадгезин предназначен для профилактики спайкообразования после любых операций на органах и тканях, где имеется риск данного осложнения, в т. ч. после внутриматочных вмешательств [25].

Терапевтический эффект геля Антиадгезин® связан с созданием искусственного временного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. После введения в полость матки гель равномерно покрывает эндометрий, не растекаясь, и образует вязкое смазывающее покрытие, которое обеспечивает разделение поврежденных поверхностей и предупреждает их слипание. Антиадгезин® является биodeградируемым покрытием, которое разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, продолжающийся в течение 7 дней, не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации. После применения гель полностью рассасывается. Данный противоспаечный гель обладает рядом важных характеристик: он прост в использовании, безопасен и инертен, не приводит к фиброзу, ангиогенезу и пр.), снабжен очень удобным для внутриматочного введения тонким аппликатором [25].

Наши наблюдения, связанные с применением противоспаечного геля Антиадгезин®, имеют ряд положительных клинических результатов у пациенток с прервавшимися беременностями.

Приводим клинические примеры применения геля Антиадгезин® у пациенток с неразвивающимися беременностями.

Клинический пример № 1

Пациентка А., 28 лет, поступила в мае 2016 г. в экстренном порядке в гинекологическое отделение ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗ г. Москвы с диагнозом: беременность 15 недель, неразвивающаяся. При поступлении жалобы на тянущие боли в нижних отделах живота, кровяные выделения из половых путей.

Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Беременностей — 2, неразвивающиеся, причины этого неизвестны. Прерывание беременностей проводилось традиционным методом (выскабливание стенок полости матки). Половая жизнь — с 20 лет, в браке, половой партнер один, здоров. Оперативное лечение отрицает.

При поступлении: общее состояние больной удовлетворительное, температура — 36,4 °С, рост — 158 см, вес — 62 кг. Индекс массы тела (ИМТ) — 24,8 кг/м², телосложение нормостеническое. Живот не вздут, безболезненный в нижних отделах, перитонеальных симптомов нет. При гинекологическом исследовании: оволение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно, влагалище узкое, без видимой патологии. Шейка матки конической формы, зев закрыт. Тело матки увеличено до 8–9 нед., подвижное, плотное. Придатки

с обеих сторон не увеличены. Своды свободные, глубокие. Выделения кровяные, скудные. Ампула прямой кишки свободна.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) — плодное яйцо соответствует 8–9 нед. беременности, сердцебиение отсутствует.

После предоперационного обследования проведено оперативное лечение (вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем гистероскопии), по окончании операции в полость матки введен противоспаечный гель Антиадгезин®. Через 2 ч проведено контрольное УЗИ (полость матки расширена до 2,2 см).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На амбулаторном этапе проведено обследование, не выявившее причин неразвивающейся беременности.

Наступление спонтанной беременности отмечено через 6 мес. Течение беременности без особенностей, роды в 39–40 нед., самопроизвольные.

Клинический пример № 2

Пациентка О., 32 года, обратилась в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы в сентябре 2016 г. с диагнозом: беременность 12 нед., неразвивающаяся. При поступлении жалоб не предъявляла.

Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Беременностей — 2. Предыдущие 2 беременности неразвивающиеся, после 2-й беременности (2013) диагностирован синдром Ашермана. В том же году проведены оперативная гистероскопия, разделение внутриматочных сращений, противоспаечные барьеры не применялись. Данная беременность спонтанная. Половая жизнь — с 17 лет, в браке — с 21 года.

При поступлении: общее состояние пациентки удовлетворительное, температура — 36,5 °С, рост — 170 см, вес — 67 кг. ИМТ — 23,2 кг/м², телосложение нормостеническое. Живот не вздут, безболезненный. При гинекологическом исследовании: оволосение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно, влагалище узкое, без видимой патологии. Шейка матки конической формы, зев закрыт. Тело матки увеличено до 8 нед., плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не пальпируются, безболезненны. Своды безболезненны. Выделения слизистые. Ампула прямой кишки свободна.

После предоперационного обследования проведено оперативное лечение (вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем гистероскопии), по окончании операции в полость матки введен противоспаечный гель Антиадгезин®. Через 2 ч проведено контрольное УЗИ (полость матки расширена до 1,8 см).

Послеоперационный период протекал гладко, менструальный цикл восстановился. Через 1 мес. по данным УЗИ полость матки — 6 мм.

Через 9 мес. наступила спонтанная беременность. Течение беременности гладкое. Роды в 38–39 нед., кесарево сечение (тазовое предлежание).

Заключение

В настоящее время применение противоспаечных барьеров положительно оценивается врачами во всем мире при проведении профилактики спайкообразования, прерывании беременности, бесплодии, особенно при использовании хирургических методов лечения (вакуум-аспирация, раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия и офисная гистероскопия).

Литература/References

- Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance — recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18:260–273.
- Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N. et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:1476–1480.
- Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG.* 2000;107:855–862.
- Taskin O., Sadik S., Onoglu A. et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7(3):351–354.
- Yang J.H., Chen M.J., Wu M.Y. et al. Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas. *American Society for Reproductive Medicine, fertility and sterility.* 2008;89(5):1254–1259.
- Neuwirth R.S. A new technique for and additional experience with hysteroscopic resection of submucous fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131:91–94.
- Valle R.F. Hysteroscopic removal of submucous leiomyomas. *J Gynecol Surg.* 1990;6:89–96.
- Neuwirth R.S., Amin H.K. Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:95–99.
- Varasteh N.N., Neuwirth R.S., Levin B., Keltz M.D. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1999;94:168–171.
- Xiao S., Wan Y., Zou F. et al. Prevention of intrauterine adhesion with auto-crosslinked hyaluronic acid gel: a prospective, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015;50(1):32–36.
- Lin X., Wei M., Li T.C. et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *European journal of Obstetrics and Gynaecology and reproductive biology.* 2013;170(2):512–516.
- Kodaman P.H., Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:207–214.
- Yu D., Wong Y.-M., Cheong Y., Xia E., Li T.-C. Asherman syndrome — one century later. *Fertil Steril.* 2008;89:759–779.
- Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG.* 2000;107:855–862.
- Wilson M.S., Menzies D., Knight A.D., Crowe A.M. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis.* 2002;4:355–360.
- Metwally M., Watson A., Lilford R., Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD001298.
- Acunzo G., Guida M., Pellicano M. et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1918–1921.
- De Iaco P.A., Muzzupapa G., Bovicelli A. et al. Hyaluronan derivative gel (Hyalobarrier gel) in intrauterine adhesion (IUA) prevention after operative hysteroscopy. *Ellipse.* 2013;19(1):15–18.
- Hooker A.B., de Leeuw R., van de Ven P.M. et al. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1223–1231.
- Huberlant S., Fernandez H., Vieille P. et al. Application of a Hyaluronic Acid Gel after Intrauterine Surgery May Improve Spontaneous Fertility: A Randomized Controlled Trial in New Zealand White Rabbits. *PloS one.* 2015;10(5): e0125610.
- The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology, RCOG. *Scient Impact Paper.* 2013;39:6.
- AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechiae. 2013;8.
- Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана. *РМЖ.* 2016;15:1001–1004. [Makarenko T.A., Nikiforova D.E. Modern possibilities in the treatment of Asherman syndrome. *RMJ.* 2016;15:1001–1004 (in Russ.).]

24. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. РМЖ. 2017;15:1141–1143. [Dobrokhotova J.E., Grishin I.I., Grishin A.I. Experience of using anti-adhesive barrier in patients with tubal-peritoneal factor of infertility. RMJ. 2017;15:1141–1143 (in Russ.)].

25. Справочник лекарств РЛС. Антиадгезин гель противоспаечный рассасывающийся стерильный; 2018 [обновлено: 01.07.2018; процитировано: 15.07.2018]. Доступно: http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm. [Handbook of drugs radar. Antiadhesion gel protivoraketnyi absorbable sterile; 2018 [updated 01.07.2018; quoted 15.07.2018]. Available: http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm (in Russ.)].

Сведения об авторах: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета; Гришин Игорь Игоревич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета; Гришин Александр Игоревич — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета; Комагоров Владимир Игоревич — ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **Контактная информация:** Гришин Игорь Игоревич, e-mail: igrishin.md@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.08.2018.**

About the authors: Julia E. Dobrokhotova — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine; Igor I. Grishin — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine; Alexander I. Grishin — post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine; Vladimir I. Komagorov — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Igor I. Grishin, e-mail: igrishin.md@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 02.08.2018.**

Реклама

ИННОВАЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Противоспаечный гель с уникальным составом¹ при хирургических операциях в акушерстве и гинекологии

Антиадгезин®



PV № P3H2015/2449 от 07.04.2016

Антиадгезин® — современное средство для профилактики спайкообразования



- биосовместимый
- биodeградируемый
- стерильный
- апиrogenный
- нетоксичный
- не вызывает иммунной реакции

Гиалуроновая кислота

Карбоксиметилцеллюлоза

¹единственный противоспаечный барьер с данным составом, зарегистрированный в РФ, согласно базе <http://www.roszdravnadzor.ru>, декабрь 2015
Заказ продукции: АО «Нижфарм», 119017, Москва, ул. Б. Ордынка д. 44, к. 4. Тел./факс (495) 783 13 03 (доб. 12117), www.stada.ru

Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита

Профессор Ю.Э. Доброхотова¹, И.И. Иванова²

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² КДЦ «Медси» на Красной Пресне, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее частых причин обращения женщин к врачу является поражение слизистой оболочки влагалища и наружных половых органов, обусловленное дрожжеподобными грибами, – кандидозный вульвовагинит (КВВ). 75% женщин в течение жизни имеют хотя бы один, а 40–45% – два (и более) эпизода КВВ. Лечение КВВ представляет собой сложную задачу вследствие того, что чаще всего кандидоз – это маркер различных патологических состояний (иммунодефицитные нарушения, дисгормональные расстройства и др.). В связи с этим параллельно с антимикотической терапией необходимо проводить коррекцию состояний, приводящих к развитию КВВ.

Цель исследования: сравнение субъективных и лабораторных показателей до и после лечения препаратом Примафунгин (натамицин) (ОАО «Авексима», Россия) при остром КВВ.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 30 женщин репродуктивного возраста, у которых присутствовали проявления острого КВВ. Была оценена эффективность применения препарата Примафунгин (натамицин) – 100 мг интравагинально в течение 3-х дней. Диагноз устанавливали на основании жалоб и результатов динамического микроскопического исследования.

Результаты исследования: до начала лечения пациенток в основном беспокоило наличие зуда и жжения в области гениталий, реже встречались гиперемия вульвы и лейкорея. При микроскопии мазков из влагалища до лечения микрофлора была в основном представлена кокками, *Candida albicans* обнаруживалась более чем у половины обследованных. После лечения у пациенток жалобы существенно регрессировали. По данным микроскопического исследования мазков влагалища наблюдались уменьшение частоты выявления *Candida albicans* и нормализация микрофлоры. В нашем исследовании была зарегистрирована хорошая переносимость препарата Примафунгин, побочных реакций зарегистрировано не было.

Заключение: при применении препарата Примафунгин отмечен положительный результат лечения: клиническая эффективность у пациенток составила 91%, микологическая эрадикация – 96%. Короткий курс лечения Примафунгином (в течение 3-х дней) способствует высокой приверженности терапии. Препарат может быть рекомендован для лечения пациенток с острым КВВ.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, КВВ, выделения из влагалища, микрофлора, натамицин, Примафунгин.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):76–81.

Possibilities of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis

Yu.E. Dobrokhotova¹, I.I. Ivanova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² CDC "Medsi in Krasnaya Presnya", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most frequent causes of women's applying to a doctor is the lesions of the vaginal mucous membrane and external genital organs, caused by yeast-like fungi – candidiasis vulvovaginitis (CVV). 75% of women during the life have at least one, and 40–45% – two or more CVV episodes. Treatment of CVV is complicated by the fact that most often candidiasis is a marker of various pathological conditions (immunodeficiency disorders, dyshormonal disorders, etc.). In this regard, in parallel with antimycotic therapy, it is necessary to correct the conditions leading to the development of CVV.

Aim: comparison of subjective and laboratory parameters before and after treatment of acute CVV with Primafungin (natamycin) (JSC «Avexima», Russia).

Patients and Methods: 30 women of reproductive age with acute CVV manifestations participated in the study. The efficacy of using Primafungin (natamycin) – 100 mg intravaginally for 3 days was assessed. The diagnosis was established on the basis of complaints and the results of dynamic microscopic examination.

Results: before the treatment, the patients mostly had complaints of itching and burning in the genital area, less frequently – of hyperemia of the vulva and leucorrhoea. The smear tests microscopy revealed that the vaginal microflora was mainly represented by cocci, *Candida albicans* was detected in more than half of the patients. After treatment, the complaints of the patients substantially regressed. According to the microscopic examination of vaginal smears, the frequency of *Candida albicans* decreased and microflora normalized. Primafungin showed a good tolerability during the study, no adverse reactions were recorded.

Conclusion: treatment with the use of Primafungin showed its positive result of treatment — the clinical efficacy was 91%, mycological eradication was 96%. A short treatment course with Primafungin (for 3 days) promotes a high compliance with the therapy. The drug can be recommended for the treatment of patients with acute CVV.

Key words: candidiasis vulvovaginitis, CVV, vaginal discharge, microflora, natamycin, Primafungin.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Possibilities of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):76–81.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира, в т. ч. и в России, отмечен рост вагинальных инфекций, которые занимают важное место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Одной из наиболее частых причин обращения женщин к врачу является поражение слизистой оболочки влагалища и наружных половых органов, обусловленное дрожжеподобными грибами, — кандидозный вульвовагинит (КВВ) [1, 2].

КВВ — заболевание слизистой оболочки влагалища, обусловленное грибковой инфекцией и нередко распространяющееся на слизистую оболочку наружных половых органов. По данным I.D. Sobel, 75% женщин в течение жизни имеют хотя бы один, а 40–45% — два (и более) эпизодов КВВ. У беременных данное заболевание встречается в 30–40% случаев, перед родами может быть в 45–50% случаев [3].

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов.

Это условно-патогенные микроорганизмы, широко распространенные во внешней среде. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках у здоровых людей. Грибы рода *Candida* — blastospores, размножаются путем почкования, являются аэробами. У 85–90% женщин с КВВ заболевание вызвано *C. albicans*. Среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют преимущественно *C. glabrata* (по старой классификации — *C. torulopsis*) (5–10%), *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), *C. krusei* (1–3%), *C. guilliermondi*, значительно реже — *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Факторы риска развития КВВ подразделяются на несколько групп:

1. Механические:
 - синтетическое белье;
 - травматические повреждения тканей влагалища;
 - длительное ношение внутриматочной спирали.
2. Физиологические:
 - беременность;
 - менструация.
3. Эндокринные
 - нарушение обмена веществ — гипо- и диспротеинемия;
 - дисфункция половых и надпочечных желез;
 - сахарный диабет;
 - гипотиреоз.

Несмотря на наличие многочисленных исследований, способ заражения и пути передачи возбудителя при КВВ остаются предметом дискуссии. Обычно кандидоз возникает эндогенно, как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Возможно также заражение половым путем, хотя эта точка зрения все еще остается дискуссионной. И, несмотря на то, что партнеры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя, половой путь передачи заболевания в настоящее время не считается значимым.

Дрожжеподобные грибы попадают в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы. Существуют данные, что при рецидивирующем КВВ постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. В тех случаях, когда грибы высеваются из влагалища, они почти всегда обнаруживаются и в фекалиях, причем у большинства и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны.

При КВВ определяется четкая корреляция между степенью адгезии грибов к вульвовагинальному эпителию и симптомами КВВ, при его хроническом рецидивирующем течении не удается выявить какое-либо состояние, однозначно predisposing к инфекции [4]. Следует вывод, что триггером развития заболевания является снижение резистентности организма хозяина [5].

Патогенез КВВ сложен и зависит от многочисленных экзогенных и эндогенных факторов. В развитии кандидоза различают следующие этапы [6]: прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки → колонизация → внедрение (инвазия) в эпителий → преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки → попадание в соединительную ткань собственной пластины → преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов → проникновение в сосуды → гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Различают следующие клинические формы КВВ:

1. Кандидоносительство (отсутствие клинических проявлений при лабораторном обнаружении дрожжеподобного гриба в незначительном количестве).
2. Острый генитальный кандидоз (свежий, спорадический), протекающий не более 2 мес. Характеризуется обильными творожистоподобными белями.
3. Хронический (при длительности заболевания более 2 мес.). На слизистой оболочке преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации и атрофичности тканей. Хронический КВВ в свою очередь подразделяется на:
 - рецидивирующий генитальный кандидоз, который диагностируется при наличии эпизодов возврата болезни после полного угасания клинических проявлений и восстановления нарушенных функций слизистой в процессе лечения не менее 4 раз в год;
 - персистирующий генитальный кандидоз — клинические симптомы сохраняются постоянно и лишь немного стихают после лечения.

Согласно рекомендациям по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)), в зависимости от клинических проявлений, микробиологических характеристик, иммунных факторов организма и ответа на лечение КВВ можно подразделить на неосложненный и осложненный [3, 7].

Неосложненный КВВ включает в себя: спорадический; легкий или среднетяжелый; КВВ, вызванный *C. albicans*; КВВ с нормальным иммунным ответом.

К осложненному относят как хронические формы, так и нетипичную этиологию, выраженные клинические проявления, течение на фоне тяжелых предрасполагающих состояний (сахарный диабет, рак, болезни крови, иммунодефицит, в т. ч. ВИЧ-инфекция), т. е. случаи, плохо поддающиеся терапии.

Клиническая картина КВВ характеризуется наличием зуда и жжения, постоянных или усиливающихся во второй половине дня, вечером, ночью, после длительной ходьбы, а у пациентов с atopической предрасположенностью — под действием множества разных факторов. В области вульвы и половых губ зуд, как правило, интенсивный, сопровождается расчесами. Сильный, постоянный зуд нередко ведет к бессоннице, неврозам. Чувство зуда и жжения, боли, особенно в области расчесов, препятствует мочеиспусканию и может приводить к задержке мочи. Болезненность и чувство жжения во влагалище усиливаются во время коитуса и приводят к появлению страха перед половым сношением и расстройству половой жизни (диспареунии). Отмечается зуд в области ануса.

Возникновение зуда при кандидозе можно объяснить таким образом: активная ферментативная деятельность больших масс *Candida* при наличии избытка углеводов в клетках эпителия слизистой оболочки влагалища и моче, орошающей слизистую оболочку преддверия, приводит к избыточному образованию уксусной, муравьиной и пировиноградной кислот, а, как известно, даже слабые растворы этих кислот способны вызвать зуд и чувство жжения при попадании на слизистую оболочку. Особенно сильный зуд в области вульвы объясняется тем, что именно здесь располагаются окончания большого количества чувствительных нервных окончаний. Отмечается лейкорея — необильные бели, белого цвета, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые, имеют нерезкий, кисловатый запах. Редко бывают водянистыми, с творожисто-крошковатыми вкраплениями. Могут отсутствовать полностью.

Для острого или хронического в стадии обострения КВВ характерны один или несколько следующих симптомов:

- увеличение количество отделяемого;
- белый, с «молочными» бляшками цвет отделяемого;
- зуд, чувство жжения или раздражения в области наружных половых органов;
- диспареуния;
- неприятный запах.

Хронический кандидоз вне обострения не имеет резко выраженной клинической картины. Присоединение сопутствующей бактериальной флоры резко меняет клиническую картину: возникают жалобы на болезненность, жжение; при осмотре наблюдают выраженную отечность, гиперемии, иногда — поверхностные эрозии, в заднем своде влагалища — обильные творожистые выделения [6].

Диагностика КВВ заключается в проведении микроскопического исследования, которое является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах, что позволяет выявить псевдомицелий и бластоспоры дрожжеподобных грибов, а также определить другие морфотипы бактерий в исследуемом материале.

Однако само по себе определение других микроорганизмов в материале не является доказательством их этиологической роли, т. к. те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Поэтому степень нарушения микробиоценоза влагалища можно установить только при проведении культуральной диагностики.

NB! Для получения более достоверных данных целесообразно проведение микроскопии мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования.

Культуральный метод — посев материала на питательную среду (среда Сабуро, рисовый агар) позволяет определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, а также определить характер, степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями, чувствительности данной микрофлоры к антибиотикам. Широко используется метод полимеразной цепной реакции. Также применяется кольпоскопия (этот метод диагностики не является специфическим), которая выявляет изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса, но не позволяет определить этиологию заболевания [6]. Применяется микроскопия нативного мазка.

Критерии диагностики КВВ представлены в обновленной версии рекомендаций, изданных IUSTI в 2001 г. (уровень доказательности — III) [7].

К таковым относят:

- наличие спор или мицелия дрожжеподобных грибов при анализе нативного мазка вагинальных выделений (чувствительность — 40–60%);
- наличие спор или мицелия дрожжеподобных грибов при окрашивании мазка вагинальных выделений по Граму (чувствительность — до 65%);
- положительный результат культурального исследования на *Candida*. Если возможно, следует различать принадлежность бактерий к виду *C. albicans* или к другим видам;
- повторное получение культуры того же вида, не относящееся к *C. albicans*, может указывать на присутствие другого вида *Candida* (обычно *C. glabrata*), возможно, свидетельствующее о сниженной чувствительности к противогрибковым препаратам;
- отсутствие запаха (в тесте с КОН) является косвенным признаком, т. к. кандидоз и бактериальный вагиноз или трихомоноз обычно не встречаются одновременно, однако это не может служить достоверным диагностическим критерием.

Лечение КВВ представляет собой большие трудности вследствие того, что чаще всего кандидоз — это не заболевание, передающееся половым путем, а маркер неблагополучия в организме (иммунодефицитные состояния, дисгормональные нарушения и др.). В связи с этим параллельно с антимикотической терапией необходимо проводить коррекцию состояний, приводящих к развитию КВВ [6].

Кроме того, классический постулат «один микроб — одно заболевание» в современных условиях не находит

подтверждения в клинической практике. Все большее значение в развитии патологии приобретают полимикробные ассоциации с различной степенью этиологической значимости ассоциантов.

Как правило, лечение назначают на основании анамнеза и результатов клинического и лабораторного исследования. В случае специфических форм вагинита выбор адекватной антибиотикотерапии несложен. Однако при неспецифических формах бактериального вагинита или при КВВ с признаками вторичного инфицирования подбор эффективной терапии затруднен [8].

В связи с вышеизложенным терапию КВВ рекомендуется проводить в зависимости от клинической формы заболевания, концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida* и характера сопутствующей микрофлоры в вагинальном биоценозе.

Лекарственные средства, применяемые для лечения КВВ, должны отвечать следующим требованиям [9]:

- иметь широкий спектр действия;
- обладать фунгицидным или фунгистатическим действием;
- иметь минимальную частоту выработки резистентности у возбудителя;
- быть хорошо совместимыми с препаратами других фармакологических групп;
- быть нетоксичными даже в случае длительного применения;
- хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта;
- длительно действовать;
- быть экономически доступными.

Различают 4 группы антимикотических препаратов:

- полиенового ряда: нистатин, леворин, натамицин;

- имидазолового ряда: кетоконазол, клотримазол, миконазол, сертаконазол;
- триазолового ряда: флуконазол, интраконазол;
- прочие: гризеофульвин, флукитозин, препараты йода и др.

По данным В. Н. Прилепской, лечение неосложненного КВВ одинаково эффективно при внутривагинальном и пероральном способах терапии [1]. При беременности должны использоваться только средства для местного применения. В целом стандартное лечение однократной дозой так же эффективно, как и длительные курсы терапии.

Целью нашего исследования явилось сравнение субъективных и лабораторных показателей до лечения и через 10 дней после лечения препаратом Примафунгин (натамицин) (ОАО «Авексима», Россия) при КВВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе КДЦ «Медси» на Красной Пресне было проведено исследование, в котором приняли участие 30 женщин репродуктивного возраста, у которых присутствовали проявления острого КВВ. Была оценена эффективность применения препарата Примафунгин (натамицин).

Примафунгин — противогрибковый полиеновый антибиотик из группы макролидов, имеющий широкий спектр действия. Обладает фунгицидным действием. Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов.

Активен в отношении большинства патогенных дрожжеподобных грибов (особенно *Candida albicans*), дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*),

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям женской половой системы в разделе «Акушерство и гинекология».
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

дрожжей (*Torulopsis, Rhodotorula*), других патогенных грибов (*Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Cephalosporium*), а также в отношении некоторых простейших (трихомонад). Не влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Возросший интерес к этому препарату объясняется тем, что он отвечает всем критериям, определяющим идеальный препарат для лечения поверхностных грибковых инфекций. Это:

- широкий спектр действия;
- положительный результат лечения при низких концентрациях;
- положительный результат лечения при местном применении;
- высокое сродство к эпителиоцитам вульвы и влагалища;
- хорошая переносимость;
- отсутствие сенсibiliзирующего действия;
- отсутствие провоцирования развития резистентности;
- режим дозирования, увеличивающий комплаентность;
- возможно использование во время беременности и лактации.

Примафунгин предотвращает адгезию гриба к эпителиоциту (за счет ингибирования синтеза аспарат кислых протеаз *Candida albicans* — ферментов, которые отвечают за адгезию патогенного гриба к эпителиоцитам слизистых оболочек, а также дезактивацию важного антимикробного барьера — IgA), тем самым приостанавливая инвазию гриба в слизистую оболочку.

Показания к применению препарата Примафунгин: вагиниты, вульвиты, вульвовагиниты, вызванные главным образом грибами рода *Candida*. Препарат не оказывает системного действия, т. к. практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек. Вагинальные суппозитории под действием температуры тела расплавляются, образуя объемно распространяющуюся пенную массу, что способствует равномерному распределению активной субстанции по слизистой оболочке.

Препарат выпускается в виде вагинальных суппозитивов, содержащих 100 мг натамицина.

Было обследовано 30 женщин в возрасте 25–40 лет с явлениями КВВ. Диагноз устанавливали на основании жалоб и результатов динамического микроскопического исследования.

Результаты исследования

До начала лечения пациенток в основном беспокоило наличие зуда и жжения в области гениталий, реже встречались гиперемия вульвы и лейкорея (табл. 1).

При микроскопии мазков из влагалища до лечения микрофлора была в основном представлена кокками, *Candida albicans* обнаруживались более чем у половины обследованных (табл. 2).

Все женщины получали вагинальные суппозитории Примафунгин в дозе 100 мг в течение 3 дней. Через 10 дней оценивались субъективные данные и данные микроскопического исследования.

После лечения у пациенток существенно регрессировали жалобы (табл. 3).

По данным микроскопического исследования мазков влагалища наблюдались уменьшение частоты выявления *Candida albicans* и нормализация микрофлоры (табл. 4).

Таблица 1. Встречаемость различных жалоб у пациенток до лечения КВВ

Table 1. Patients' complaints before treatment of CVV

Жалобы Complaints	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Зуд Itching	15 (50)
Жжение Burning	8 (26)
Гиперемия вульвы Vulval hyperemia	2 (7)
Лейкорей Leucorrhoea	5 (16)

Таблица 2. Данные микроскопического исследования до лечения КВВ

Table 2. Microscopic examination prior to the treatment of CVV

Показатели Indicators	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Лейкоциты сплошь Leukocytes all over the place	8 (27)
Микрофлора - кокки (обильно) Microflora - abundant cocci	4 (13)
<i>Candida albicans</i>	18 (60)

Таблица 3. Встречаемость различных жалоб у пациенток после лечения КВВ

Table 3. Occurrence of various complaints in patients after treatment of CVV

Жалобы Complaints	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Зуд Itching	1 (3)
Жжение Burning	1 (3)
Гиперемия вульвы Vulval hyperemia	0
Лейкорей Leucorrhoea	1 (3)

Таблица 4. Данные микроскопического исследования после лечения КВВ

Table 4. Data of microscopic examination after treatment of CVV

Показатели Indicators	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Лейкоциты сплошь Leukocytes all over the place	6 (20)
Микрофлора - кокки (обильно) Microflora - abundant cocci	2 (7)
<i>Candida albicans</i>	4 (3)

По результатам исследования при применении лекарственного препарата Примафунгин положительный клинический результат лечения у пациенток составил 91%, микологическая эрадикация — 96%. В нашем исследовании была зарегистрирована хорошая переносимость препарата Примафунгин, побочных реакций зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение КВВ с помощью вагинальных суппозиториев имеет неоспоримые преимущества, заключающиеся в локальном действии препарата и отсутствии системного воздействия. Короткий курс лечения Примафунгином (в течение 3-х дней) способствует высокой приверженности терапии. Основываясь на результатах нашего исследования, данных микроскопического анализа и клинических характеристиках, следует отметить, что Примафунгин может быть рекомендован для лечения пациенток с острым КВВ.

Литература/References

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Vulvovaginal candidiasis. Clinic, diagnosis, principles of therapy. M.: GEOTAR-Media, 2010 (in Russ.).]
2. Тютюнник В.Л., Карапетян Т.Э., Балущкина А.А. Современные принципы профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза. РМЖ. 2010;18(19):1186–1190. [Tyutyunik V.L., Karapetyan T.E., Balushkina A.A. Modern principles of prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis. RMJ. 2010;18(19):1186–1190 (in Russ.).]
3. Sobel J.D., Chaim W., Nagappan V., Leaman D. Treatment of vaginitis caused by candida glabrata use of topical boric acid and flucytoside. Am J Obstet Gynec. 2003;189(5):1297–1301.
4. Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. Anippon Isbink Gakkai Zassibi. 1998;39(4):213–218.
5. Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. [Sergeev Yu.V. Candidiasis. The nature of the infringement, mechanisms of aggression and protection, laboratory diagnostics, clinic and treatment. M.: Triada-X, 2001 (in Russ.).]
6. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Status Presens. 2016;5:278–295. [Rogovskaya SI, Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Status Presens. 2016;5: 278–295 (in Russ.).]
7. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомбинации для врача-клинициста. Доктор.Ру. 2011;9:12–17. [Prilepskaya V.N. Vulvovaginal candidiasis: new criteria and international recombinations for a clinician. Doctor.Ru. 2011;9:12–17 (in Russ.).]
8. Айламазян Э.К. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Eilamazyan E.K. Infectious and inflammatory diseases in obstetrics and gynecology M.: GEOTAR-Media, 2016 (in Russ.).]
9. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., Меджидова М.К. Основные принципы терапии вульвовагинального кандидоза. РМЖ. 2011;20:1252–1256. [Efimov B.A., Tyutyunnik V.L., Medzhidova M.K. Basic principles of therapy of vulvovaginal candidiasis. RMJ. 2011;20:1252–1256 (in Russ.).]

Сведения об авторах: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. Иванова Ирина Игоревна — акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог. КДЦ «Медси» на Красной Пресне. 123242, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.16. **Контактная информация:** Иванова Ирина Игоревна, e-mail: doctor_ivanova2015@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 23.08.2018.**

About the authors: Yulia E. Dobrokhotova — Doctor of Medical Science, professor Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. Irina I. Ivanova — obstetrician-gynecologist, gynecologist-endocrinologist. CDC "Medsi in Krasnaya Presnya". 16, Krasnaya Presnya str., Moscow, 123242, Russian Federation. **Contact information:** Irina I. Ivanova, e-mail: doctor_ivanova2015@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 23.08.2018.**

ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

Суппозитории вагинальные

Разумная терапия вульвовагинального кандидоза

♥ **Основа Суппоцир АМ обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке^{1,2}**

♥ **Чувствительны грибы рода *Candida albicans* и non-albicans¹**

♥ **Без развития резистентности в клинической практике^{1,2,3}**

♥ **Возможно применение на всех сроках беременности и при лактации^{1,2}**



Reg. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011

avexima ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1
тел.: +7 (495) 258-45-28 www.avexima.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е. «Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных». Доктор.ру Гинекология/Эндокринология, 2014 г. №8.
2. Инструкция к лекарственному препарату Примафунгин РУ ЛП-000411 от 28.02.2011 г.
3. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. «Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе». Лечащий врач, 2016 г. №3.

Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища

Профессор Ю.Э. Доброхотова¹, И.И. Иванова²

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² КДЦ «Медси» на Красной Пресне, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — наиболее распространенное невоспалительное заболевание влагалища, которое встречается у 80% женщин фертильного возраста. БВ может негативно сказаться на репродуктивной функции и нередко становится причиной выкидышей, внутриутробной инфекции плода, осложнений после родов, аборт и инвазивных вмешательств на половых органах. Микробиоценоз влагалища — динамическая и сложная экосистема, а состояние микрофлоры влагалища самым серьезным образом влияет на здоровье женщины в целом. В статье представлены этиология, патофизиология, клиническая картина, методы диагностики и лечения БВ, приведены результаты оригинального исследования.

Цель исследования: анализ субъективных и лабораторных показателей у пациенток с БВ до назначения препарата метронидазола и миконазола (комбинированный препарат Метромикон-Нео®) и через 14 дней после проведенной терапии.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 40 женщин в возрасте 20–45 лет с нарушениями микроценоза влагалища. До и после лечения оценивались жалобы, результаты микроскопического исследования, проводился амбулаторный тест для определения уровня кислотности влагалищного содержимого.

Результаты исследования: до начала лечения пациенток в основном беспокоило наличие выделений из влагалища с неприятным запахом, реже предъявлялись жалобы на жжение, зуд и чувство дискомфорта в области гениталий, у всех исследуемых женщин pH влагалища был более 5,0. При микроскопии мазков из влагалища микрофлора была в основном представлена кокками, встречалось большое количество ключевых клеток, наличие большого количества эпителия обнаруживалось в 12,5% случаев. После 14 дней применения суппозиториев Метромикон-Нео® у пациенток существенно сократилось количество жалоб, pH влагалища был ≤4,5. По данным микроскопического исследования мазков влагалища наблюдалась нормализация его микрофлоры.

Заключение: на фоне применения препарата Метромикон-Нео® был отмечен положительный результат лечения (данные клинической картины нормализовались в 92% случаев, микроскопического исследования — в 94,2%), была отмечена хорошая переносимость препарата. Поэтому показатель эффективности лечения препаратом Метромикон-Нео® может быть оценен как высокий.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микрофлора влагалища, патологические выделения из влагалища, метронидазол, миконазол, Метромикон-Нео®.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):82–87.

Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis

Yu.E. Dobrokhotova¹, I.I. Ivanova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² CDC "Medsi in Krasnaya Presnya", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is the most common noninflammatory vaginal disease occurring in 80% of women of fertile age. BV may adversely affect reproductive function and often causes miscarriages, intrauterine fetus infection, complications after childbirth, abortion and invasive interventions on the genitals. Vaginal microbiocenosis is a dynamic and complex ecosystem, and the state of the vaginal microflora has a very serious effect on the health of women in general. The article describes the etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis and treatment of BV and presents the results of the original study.

Aim: analysis of subjective and laboratory parameters in patients with BV prior to the appointment of the drug metronidazole and miconazole (combined preparation Metromicon-Neo®) and 14 days after the therapy.

Patients and Methods: 40 women aged from 20 to 45 years with vaginal microcenois disorders participated in the study. Before and after treatment, complaints, results of microscopic examination and an outpatient test were carried out to determine the level of acidity of the vaginal contents.

Results: before the treatment, the patients were mainly concerned about vaginal discharge with an unpleasant odor; complaints of burning, itching and discomfort in the genital area were less frequent, in all the women the vaginal pH was higher than 5.0. The smear tests microscopy revealed that the vaginal microflora was mainly represented by cocci, with a lot of clue cells, the presence of a large amount of epithelium was found in 12.5% of cases. After 14 days of using the Metromicon-Neo® suppositories the number of complaints decreased significantly, the vaginal pH was ≤4.5. According to the microscopic examination of the smear tests, the vaginal microflora has normalized.

Conclusion: it was noted that Metromicon-Neo® showed a positive result from the treatment (the clinical picture was normalized in 92% of cases, microscopic examination — in 94.2%) with good tolerance. Therefore, the indicator of the effectiveness of treatment with the drug Metromicon-Neo® can be assessed as high.

Key words: *bacterial vaginosis, vaginal microflora, pathological vaginal discharge, metronidazole, miconazole, Metromicon-Neo®.*

For citation: *Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):82–87.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых частых жалоб при обращении женщин к гинекологу являются патологические выделения из половых путей (бели). Причиной патологических выделений из влагалища может быть целый ряд заболеваний и состояний [1].

По данным разных исследователей, в 22–50% случаев бели являются симптомом бактериального вагиноза (БВ) [2].

БВ — это невоспалительное заболевание влагалища, связанное с изменением его микрофлоры. Подобное состояние чрезвычайно широко распространено среди женщин фертильного возраста (20–45 лет), встречаемость его в этой группе достигает 80%, т. е. из 10 женщин 8 переносят БВ хотя бы 1 раз в жизни. Заболевание не представляет опасности для самой пациентки, но может негативно сказаться на ее репродуктивной функции. БВ нередко становится причиной выкидышей, внутриутробной инфекции плода, осложнений после родов, абортот и инвазивных вмешательств на половых органах.

К настоящему времени стало известно, что микробиоценоз влагалища — динамическая и гораздо более сложная экосистема, чем считали ранее. Состояние микрофлоры генитальной области самым серьезным образом влияет на здоровье женщины в целом [2].

Впервые в 1892 г. Додерляйн представил описания и изображения вагинальной бациллы, впоследствии названной его именем, и разделил бактериальные сообщества половых путей женщин на «нормальные» (с преобладанием вагинальных молочнокислых палочек) и «ненормальные» (содержащие другие многочисленные организмы, часто стрептококки или стафилококки) [2].

Известно, что в норме влагалище заселяют лактобактерии, расщепляющие гликоген, которым богаты клетки влагалищного эпителия, с образованием молочной кислоты. Таким образом, в нижних половых путях женщины постоянно поддерживается кислая среда, препятствующая закреплению и росту патогенной микрофлоры. Для поддержания нормальных условий и защитной функции влагалища необходимо большое количество лактобактерий, поэтому их доля в его биоценозе составляет 95–98%.

В силу различных причин, перечисленных ниже, происходят вытеснение молочнокислых палочек и их замещение другими микроорганизмами. Подобная ситуация облегчает заселение влагалища патогенными микроорганизмами — возбудителями инфекций, передающихся половым путем, но в большинстве случаев происходит смена на неспецифическую микрофлору. К ней относятся бактерии, обитающие на коже промежности, перианальных складок, в нижнем отделе мочеиспускательного канала. Они беспрепятственно занимают новую среду обитания, интенсивно размножаются, но выполнять функции нормальной микрофлоры не могут. Их ферментная система отличается от таковой лактобактерий и не расщепляет гликоген с образованием молочной кислоты.

Неспецифическая микрофлора вызывает ряд нарушений в обменных и иммунных процессах влагалища в целом. Снижается уровень выработки защитного иммуноглобулина А, который препятствует закреплению на влагалищном эпителии патогенных агентов. Эпителиальные

клетки частично адсорбируют на своей поверхности условно-патогенные бактерии и усиленно сливаются, с чем связывают появление выделений при БВ. Замещают лактобактерии в основном анаэробы — бактерии, функционирующие без доступа кислорода. Некоторые из продуктов их метаболизма — летучие жирные кислоты и аминокислоты — расщепляются во влагалище до летучих аминов, которые имеют характерный рыбный запах.

Описанные изменения приводят к смещению рН влагалища от кислых значений к щелочным. Это влечет за собой прогрессирующие изменения в белковом, углеводном, минеральном и липидном обмене клеток эпителия. Усиливаются их продукция и выработка слизи, что клинически проявляется как обильные выделения — основной признак БВ. Следует отметить, что воспалительной реакции в стенках влагалища нет, и все изменения носят лишь функциональный характер.

В настоящее время подробное изучение культуральных и биохимических свойств представителей влагалищного биоценоза привело к трансформации знаний о вариантах нарушений нормоценоза влагалища и его инфекционной патологии [3].

Итак, БВ не относится к половым инфекциям и не имеет единого возбудителя, поэтому его иначе называют «неспецифический вагиноз». Первопричиной становится изменение влагалищной среды, которое влечет за собой нарушения микробиоценоза. Микрофлора, приходящая на смену лактобактериям, может быть различной и чаще всего представлена ассоциациями условно-патогенных бактерий. Среди них выделяют следующие группы:

- бактероиды;
- пептококки;
- пептострептококки;
- мегасферы;
- лептотрихии;
- атопобиум;
- гарднереллы;
- микоплазмы.

Также стоит отметить, что нарушения микроценоза влагалища встречаются у 45–86% больных гинекологических стационаров и приводят к инфекционным осложнениям после хирургических вмешательств на органах малого таза, способствуют возникновению заболеваний внутренних органов. Повреждая биологический барьер, они увеличивают в несколько раз вероятность инфицирования возбудителями, передаваемыми половым путем.

Рост лактобактерий, как правило, избыточен — их количество во влагалищном секрете достигает 10^{10} на 1 мл. Однако комфортные условия для их размножения возникают лишь после влияния определенных факторов внешней или внутренней среды организма [4].

Основные причины возникновения БВ можно разделить на 2 большие группы.

Внутренние (эндогенные):

- нарушение гормонального баланса с преобладанием прогестерона;
- атрофия слизистой оболочки влагалища;
- кишечный дисбиоз;
- иммунные нарушения в организме.

Внешние (экзогенные):

- длительное лечение антибиотиками;
- лекарственная иммуносупрессия (прием цитостатиков, глюкокортикоидов);
- лучевая терапия опухолей;
- инородные предметы во влагалище (гигиенические тампоны, пессарии, противозачаточные диафрагмы, кольца);
- применение спермицидов, частое спринцевание;
- несоблюдение правил личной гигиены.

Все перечисленные факторы тем или иным способом нарушают нормальное функционирование слизистой влагалища или вызывают гибель большого количества лактобактерий. Таким образом, освобождается ниша для условно-патогенной микрофлоры, и она немедленно ее занимает.

Несмотря на то, что заболевание не относится к половым инфекциям, зачастую его возникновение связано с половым актом, особенно при смене партнера. Признаки БВ у женщин развиваются в среднем через сутки после полового акта без барьерного метода контрацепции. Если причиной болезни послужили прием антибиотиков и других лекарственных препаратов, изменение гормонального фона (климакс), то симптомы БВ развиваются независимо от половой жизни.

Согласно современным представлениям, одно из ключевых звеньев патогенеза БВ — способность этиологически значимых бактерий образовывать биопленки [2].

Биопленка — это микробное сообщество, в котором клетки прикреплены к какой-либо поверхности и/или друг к другу и заключены в межбактериальный матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ; бактерии в биопленках имеют измененные физиологические свойства [5]. Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими (планктонными) бактериями. В таких условиях бактерии устойчивы к воздействию ультрафиолетового излучения, дегидратации и вирусам, антибиотикам и факторам иммунной защиты. Фактором устойчивости биопленок является слизисто-полимерный слой, вырабатываемый сразу после адгезии и включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндополисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий [5]. Результаты недавних исследований показывают, что БВ существует как полимикробная биопленочная инфекция [6, 7]. Полагают, что *Gardnerella vaginalis* первыми прикрепляются к вагинальному эпителию и затем служат «каркасом» для прикрепления других бактерий. P. Alves et al. [8] выделили 30 видов бактерий, ассоциированных с БВ, и в модельных экспериментах охарактеризовали их вирулентность, определяемую как высокая адгезия, цитотоксичность, а также предрасположенность формировать биопленки. Было показано, что большинство ассоциированных с БВ бактерий имели тенденцию расти как биопленки, однако самую высокую вирулентность имели *G. vaginalis* (60–90%), меньшую — *Atopobium vaginae*.

Диагноз БВ устанавливается после сбора анамнеза пациентки, изучения ее жалоб, осмотра на гинекологическом кресле и получения данных лабораторных исследований. В пользу БВ говорят:

- возраст — чаще всего болеют сексуально активные женщины репродуктивного возраста;

- взаимосвязь со сменой партнера, лечением других заболеваний, оперативным вмешательством;
- средняя или легкая степень выраженности клинических признаков болезни.

При осмотре доктор оценивает состояние влагалища, шейки матки, наружных половых органов. При неспецифических изменениях слизистая оболочка розового цвета, не воспалена, неравномерно покрыта выделениями. При остром БВ они бело-серые, с неприятным запахом. Если заболевание перешло в хроническую стадию и длится несколько лет, то выделения меняют свой цвет на желтовато-зеленый, становятся более густыми, тягучими, напоминают творог или имеют пенный вид. Во время осмотра гинеколог измеряет pH влагалища индикаторной полоской: при БВ значение его выше 4,8–5,0.

Также стоит отметить критерии Ньюджента — одну из основных систем диагностики БВ, которая, однако, в свете новых данных о «безлактобациллярном» типе вагинальной микрофлоры имеет недостатки. Так, для характеристики микробиоты оценивают количество лактобацилл относительно БВ — ассоциированных бактериальных морфотипов. Действительно, женщины с преобладанием *Lactobacillus spp.* в вагинальном биоценозе не имеют БВ. Однако и вывод о том, что небольшое количество лактобацилл или их отсутствие однозначно подтверждает наличие БВ, неверен [2].

Лабораторная диагностика БВ заключается в микроскопии окрашенных мазков из влагалища. В них обнаруживаются ключевые клетки — эпителиоциты слизистой оболочки с адгезированными на их поверхности микробными телами. Клетка приобретает зернистый вид, ее границы становятся нечеткими, пунктирными. Также при микроскопии устанавливается резкое снижение количества лактобактерий, вплоть до полного исчезновения из популяции [2, 9, 10]. Вместо них обнаруживается неспецифическая микрофлора: единичные кокки, стрептококки, мелкие палочки.

Бактериологический посев выделений проводится в редких случаях, когда необходимо точно установить состав измененной микрофлоры.

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики БВ является полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Лечение БВ

Известно, что бактерии в биопленках отвечают на антибиотикотерапию иначе, чем планктонные бактерии, т. к. межклеточный матрикс биопленки может связывать или не пропускать, и/или инактивировать антибиотики [7, 8]. В связи с этим формирование биопленок при БВ рассматривается в качестве одной из основных причин персистирующего и рецидивирующего БВ [7, 8]. Поиск препаратов, способных проникать в биопленки и разрушать их, представляется актуальной задачей. Данные *in vitro* свидетельствуют о способности лактобацилл эффективно разрушать биопленки [7], что позволяет рассматривать сочетание антибактериальных препаратов с пробиотиками как перспективный подход к лечению БВ.

Для лечения БВ рекомендованы следующие схемы:

1. Европейские рекомендации по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища, изданные Международным союзом по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, — IUSTI (International Union against Sexually Transmitted

Infections)/ВОЗ в 2011 г.: метронидазол (гель 0,75%) 5 г интравагинально в течение 5 дней или клиндамицин (крем 2%) 5 г интравагинально перед сном в течение 7 дней, или клиндамицин *per os* 300 мг 2 р./сут в течение 7 дней [11].

2. Рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2010 г.: метронидазол 500 мг перорально 2 р./сут в течение 7 дней или метронидазол (гель 0,75%) 5 г вагинально на ночь в течение 5 дней, или клиндамицин (2% крем) 5 г вагинально на ночь в течение 7 дней [12].

Нами было выполнено исследование, целью которого явилось сравнение субъективных и лабораторных показателей до исследования и через 14 дней после применения препарата метронидазола и миконазола (комбинированный препарат Метромикон-Нео® (ОАО «Авексима», Россия) в лечении БВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе КДЦ «Медси» на Красной Пресне было проведено исследование, в котором приняли участие 40 женщин в возрасте 20–45 лет с нарушениями микроценоза влагалища. Диагноз устанавливали на основании жалоб, амбулаторного теста для определения уровня кислотности влагалищного содержимого и результатов динамического микроскопического исследования. В качестве препарата исследования был использован Метромикон-Нео®, который выпускается в виде вагинальных суппозиториях,

содержащих 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола. Метромикон-Нео® обладает антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием.

Механизм действия Метромикон-Нео®:

- ♦ Метронидазол относится к 5-нитроимидазолам и является препаратом с бактерицидным типом действия, проявляющим тропность (способность взаимодействия) к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК).

- ♦ Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

- ♦ Активен в отношении простейших: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также облигатных анаэробных бактерий: грамотрицательных — *Bacteroides spp.* (в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), грамположительных — *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* и факультативного анаэроба — *Gardnerella vaginalis*.

- ♦ К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, с положительным результатом против обычных аэробов.



6-7 НОЯБРЯ 2018

ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ,
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД



Организационный партнер: Технический организатор:



Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна www.expodata.info

Оргкомитет конгресса:

ООО «Экспо пресс», Москва, ул. Ак. Королева, 13; Тел.: +7 (495) 617-36-43/44;
Факс: (495) 617-36-79; E-mail: expokomitet@gmail.com; www.expodata.info

Таблица 1. Жалобы пациенток до лечения БВ
Table 1. Patients' complaints before treatment of BV

Жалобы Complaints	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Выделения с неприятным запахом Vaginal discharge with an unpleasant odor	25 (62,5)
Жжение Burning	5 (12,5)
Зуд Itching	7 (17,5)
Чувство дискомфорта в области гениталий и/или ампулы прямой кишки Feeling of discomfort in the genital area and / or ampulla of the rectum	3 (7,5)

Таблица 2. Данные микроскопического исследования до лечения БВ

Table 2. Microscopic examination prior to the treatment of BV

Показатели Indicators	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Эпителий (большое количество) Epithelium (large amount)	5 (12,5)
Микрофлора (обильная): кокки, кокко-бациллярная Microflora — abundant cocci, cocco-bacillary	35 (87,5)
Ключевые клетки Clue cells	30 (75)

Таблица 3. Встречаемость различных жалоб у пациенток после лечения БВ

Table 3. Occurrence of various complaints in patients after treatment of BV

Жалобы Complaints	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Выделения с неприятным запахом Vaginal discharge with an unpleasant odor	2 (5)
Жжение Burning	1 (2,5)
Зуд Itching	2 (5)
Чувство дискомфорта в области гениталий и/или ампулы прямой кишки Feeling of discomfort in the genital area and / or ampulla of the rectum	0

Таблица 4. Данные микроскопического исследования после лечения БВ

Table 4. Data of microscopic examination after treatment of BV

Показатели Indicators	Встречаемость, n (%) Occurrence, n (%)
Эпителий (большое количество) Epithelium (large amount)	0
Микрофлора (обильная): кокки, кокко-бациллярная Microflora — abundant cocci, cocco-bacillary	2 (5)
Ключевые клетки Clue cells	1 (2,5)

♦ Миконазол является противогрибковым средством, производным азола. При интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*. Фунгицидный и фунгистатический эффекты миконазола обусловлены ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, что вызывает гибель клетки гриба.

Показания к применению:

- ♦ вагинальный кандидоз;
- ♦ трихомонадный вагинит, БВ;
- ♦ смешанная вагинальная инфекция.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала лечения пациенток в основном беспокоило наличие выделений из влагалища с неприятным запахом, реже предъявлялись жалобы на жжение, зуд и чувство дискомфорта в области гениталий (табл. 1).

До начала лечения у всех исследуемых женщин pH влагалища был более 5,0. При микроскопии мазков из влагалища микрофлора была в основном представлена кокками, встречалось большое количество ключевых клеток, наличие большого количества эпителия обнаруживалось в 12,5% случаев (табл. 2).

Все женщины получали вагинальные суппозитории Метромикон-Нео® по 1 суппозиторию утром и на ночь в течение 7 дней. Через 2 нед. оценивались субъективные данные и данные микроскопического исследования.

В результате было показано, что после лечения у пациенток существенно сократилось количество жалоб (табл. 3).

После лечения у всех пациенток pH влагалища был $\leq 4,5$. По данным микроскопического исследования мазков влагалища наблюдалась нормализация его микрофлоры (табл. 4).

Таким образом, на фоне применения препарата Метромикон-Нео® были отмечены положительные результаты лечения (данные клинической картины, микроскопического исследования) и хорошая переносимость препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что Метромикон-Нео® может быть рекомендован для лечения БВ. Использование комбинированных antimicrobных препаратов на начальных этапах развития БВ приводит к снижению риска образования патологических биопленок, тем самым снижает частоту рецидивов заболевания.

Литература/References

1. Роговская С.И., Шаргородская А.В. Синдром вагинальных выделений. Доктор. Ру. 2011;9:23–29. [Rogovskaya S.I., Shargorodskaya A.V. Syndrome of vaginal secretions. Doctor. RU. 2011;9:23–29 (in Russ.).]
2. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология и кольпоскопия. М., 2016. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology and colpocopy. M., 2016 (in Russ.).]
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: Medical News Agency, 2012 (in Russ.).]
4. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. [Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of a woman. Federal clinical guidelines. M., 2013 (in Russ.).]
5. Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes. J Bacteriol. 2000;182:2675–2679.
6. Swidsink A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005;106:1013–1023.

7. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):86–89.
8. Alves P., Castro J., Sousa C. et al. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014 (Epub ahead of print).
9. Donders G.G., Ruban K., Bellen G. Select-ing anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2015;17(Suppl. 5):24.
10. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109:34–43.
11. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2011.
12. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–10.

МЕТРОМИКОН-НЕО®

- МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг
- МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг
- ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЙ
- ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ЭФФЕКТЫ

Устраняет наиболее частые виды возбудителей^{1,2}

Уникальная основа Суппоцир АМ® обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке

Доступен по цене

Сведения об авторах: Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Иванова Ирина Игоревна — акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог. КДЦ «Медси» на Красной Пресне. 123242, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д. 16. **Контактная информация:** Иванова Ирина Игоревна, e-mail: doctor_ivanova2015@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.08.2018.

About the authors: Yulia E. Dobrokhotova — Doctor of Medical Science, professor Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. Irina I. Ivanova — obstetrician-gynecologist, gynecologist-endocrinologist. CDC “Medsi in Krasnaya Presnya”. 16, Krasnaya Presnya str., Moscow, 123242, Russian Federation. **Contact information:** Irina I. Ivanova, e-mail: doctor_ivanova2015@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 23.08.2018.

Рег. номер: ЛП-001676 от 28.04.2012

avexima ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1
тел.: +7 (495) 258-45-28 www.avexima.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Инструкция к лекарственному препарату Метромикон-Нео® РУ ЛП-001676 от 28.04.2012г.
2. Дикке Г.Б. «Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин», Акушерство и гинекология 2017, №7.

Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения

Профессор О.А. Громова¹, к.х.н. И.Ю. Торшин¹, к.м.н. А.Г. Калачёва², профессор Н.К. Тетруашвили³

¹ ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мио-инозитол — неотъемлемый компонент метаболома человека: по крайней мере для 120 инозитолфосфат-зависимых белков имеется достоверная информация об их специфическом участии в поддержании функционирования репродуктивной системы, развитии эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечении активности сигнальных каскадов инсулина. Соответственно, нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, резистентности клеток к гонадотропин-рилизинг-гормону, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормону, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов. Участие фосфопродуктов мио-инозитола во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов репродуктивных гормонов обуславливает эффективность воздействия препаратов мио-инозитола на процессы нормализации уровней репродуктивных гормонов и овуляции. Применение мио-инозитола эффективно в терапии поликистоза яичников, снижает риск формирования фолат-резистентных пороков развития. Перспективно также использование мио-инозитола для подготовки женщин к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Метаанализы рандомизированных исследований подтвердили эффективность мио-инозитола (2–4 г/сут не менее 3 мес.) для повышения частоты наступления беременности у бесплодных женщин, проходящих индукцию овуляции или трансплантацию эмбриона *in vitro*. Приводимые данные указывают на важность установления обеспеченности мио-инозитолом пациенток, проходящих ЭКО, т. к. его уровень в крови является важным биомаркером соматического и репродуктивного здоровья женщины. Применение мио-инозитола (особенно в сочетании с фолатами) является эффективным способом коррекции репродуктивных нарушений у женщин.

Ключевые слова: мио-инозитол, фолаты, менструальный цикл, прегравидарная подготовка, качество ооцитов, Миоферт.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):88–95.

Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques

O.A. Gromova¹, I.Yu. Torshin¹, A.G. Kalacheva², N.K. Tetrushvili³

¹ IPI RAN, Moscow, Russian Federation

² FSBE HE IVSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

³ V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Myo-inositol is an essential component of human metabolome: for at least 120 inositol phosphate-dependent proteins, there is reliable information about their specific participation in maintaining of reproductive system functioning, embryo development, fetal brain neuroprotection, and insulin signaling cascade activity. Accordingly, metabolic disorders of the myo-inositol lead to insulin resistance, cell resistance to gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, ovulation disorders, inhibition of oocyte maturation. An involvement of myo-inositol phospho derivatives in intracellular signal transmission from reproductive hormones receptors determines effectiveness of myo-inositol drug action on normalizing processes of reproductive hormone levels and ovulation. Use of the myo-inositol is effective in the treatment of polycystic ovarian syndrome and reduces a risk of folate-resistant developmental malformations. It is also promising to use the myo-inositol for in vitro fertilization (IVF) preparation. Meta-analyzes of randomized trials have confirmed myo-inositol efficacy (2–4 g/day, at least 3 months) in increasing of frequency of pregnancy in infertile women who undergo induction of ovulation or in vitro embryo transplantation. The data cited above indicate importance of establishing availability of myo-inositol to patients undergoing the IVF, as myo-inositol level in the blood is an important biomarker of women's somatic and reproductive health. An effective method of correcting reproductive disorders in women is the use of myo-inositol (especially in combination with folates).

Key words: myo-inositol, folates, menstrual cycle, pregravid preparation, oocyte quality, Myofert.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetrushvili N.K. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):88–95.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время специалисты в области репродуктологии работают в достаточно сложных условиях: беременность наступает в более позднем возрасте, увеличивается число женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, тромбофилией, что приводит к необходимости прохождения специальной прегравидарной подготовки и, при необходимости, процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Современная диета с употреблением большого количества фастфуда играет огромную роль в формировании повсеместно распространенного дефицита микронутриентов и таких хронических патологий, как ожирение, гестационный диабет, патологии щитовидной железы и атеросклероз. Эти патологические состояния, в свою очередь, приводят к формированию «болезней цивилизации» и к бесплодию [1]. Поэтому использование индивидуально подобранной микронутриентной поддержки является основным инструментом для «настройки» менструальной функции, формирования овуляторных циклов, зрелых ооцитов, профилактики эмбриодисморфогенеза, успешной беременности и родов [2].

Мио-инозитол (иногда называемый витамином B₈) — один из эндогенных метаболитов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование всех тканей, в т. ч. репродуктивной системы. Напомним, что в постгеномной фармакологии эффекты любой молекулы рассматриваются в контексте воздействия на *геном* (совокупность всех генов данного организма), *транскриптом* (совокупность всех мРНК транскриптов, синтезируемых в ходе экспрессии генома), *протеом* (совокупность всех белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), *метаболом* (совокупность всех метаболитов, найденных в клетках и жидкостях данного организма) и *реактом*, т. е. совокупность всех химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма (рис. 1). Из мио-инозитола осуществляется последовательный синтез разнообразных инозитолфосфатных производных, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина [3], расщеплении жиров, снижении уровня триглицеридов,

холестерина в крови [4] и передаче сигналов от рецепторов репродуктивных гормонов, что оказывает глубокое воздействие не только на метаболом, но и на реактом, протеом, транскриптом клеток.

В систематическом обзоре был проведен анализ 476 статей с последующим отбором 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) влияния добавления инозитола на гомеостаз глюкозы у 1239 взрослых пациентов [5]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), получавших мио-инозитол, были достоверно более низкие по сравнению с пациентами, его не получавшими, уровни глюкозы в плазме крови натощак (средняя разность -0,44 ммоль/л, 95% доверительный интервал (ДИ) -0,65 ... -0,23), лучшие показатели при выполнении нагрузочного теста с глюкозой (75 г через 2 ч, средняя разность — 0,69 ммоль/л, 95% ДИ -1,14 ... -0,23), а также регистрировались снижение риска формирования НТГ (относительный риск (ОР) 0,28, 95% ДИ 0,12 ... 0,66) и снижение индекса HOMA-IR (MD -1,96 ммоль × мU/л, 95% ДИ -2,62 ... -1,30) [5].

Недостаточное поступление мио-инозитола в организм или недостаточный его синтез долгое время недооценивались. Когда было установлено, что у здорового человека мио-инозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день, мио-инозитол стали называть витаминоподобным веществом. Однако условиями синтеза достаточного количества мио-инозитола в почках являются их совершенное здоровье и достаточное количество нефронов. Такие заболевания, как почечная форма гипертонии, пиелонефрит, гломерулонефрит, тубулопатии, нефроз, диабетическая нефропатия, токсические поражения почек, а также лекарственная нагрузка на почки резко снижают синтез мио-инозитола в почках и усиливают потери этого микронутриента с мочой. Соответственно если у пациентки существуют те или иные нарушения функции почек, то необходима коррекция возникающего дефицита мио-инозитола, обеспеченность которым важна для функционирования репродуктивной системы женщины.

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ ПО МИО-ИНОЗИТОЛУ

Для принятия врачом решения о необходимости назначения мио-инозитола необходимо понимание всего спектра его молекулярно-физиологических воздействий, особенно на репродуктивную сферу. С учетом большого массива научных публикаций по мио-инозитолу и его производным (более 44 тыс. статей в рецензируемых научных журналах, 2018 г.) был проведен компьютерный анализ этого массива с использованием современных методов интеллектуального анализа данных [6–8].

Анализ показал, что основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала [6]. Десятки разновидностей рецепторов (например, рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГНРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), гистаминовые, гамма-аминомасляной кислоты и т. д.), будучи активированы, задействуют специальные сигнальные белки фосфоинозитолкиназы (в т. ч. PI3K), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Кальций, диацилглицерол, цАМФ и различные фосфат-производные мио-инозитола (фосфатидинозитол и пр.) являются эссенциальными «вторичными сигналами» (англ.

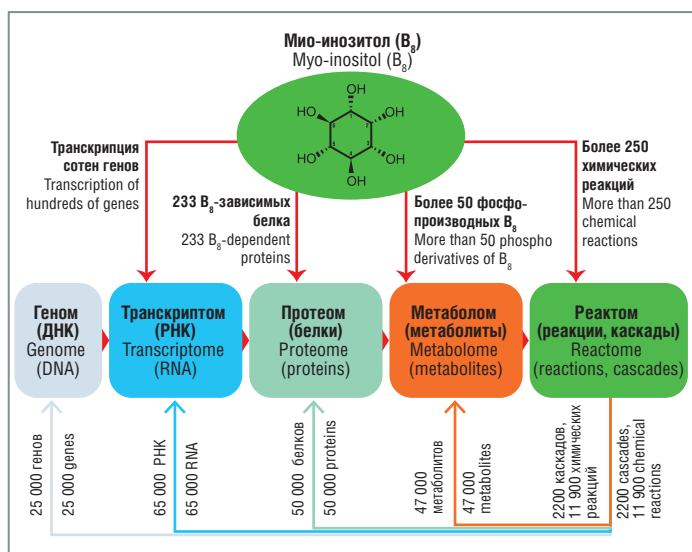


Рис. 1. Мио-инозитол в контексте постгеномной фармакологии

Fig. 1. Myo-inositol in the context of postgenomic pharmacology

secondary messenger), участвующими в регуляции каскадных механизмов, осуществляющих биологические роли соответствующих рецепторов.

Анализ литературы по мио-инозитолу указал на существование 233 белков протеома, принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов посредством производных мио-инозитола. Для большей части этих белков биологические роли недостаточно изучены, поэтому в ходе дальнейшего анализа были выделены 120 инозитол-фосфат-зависимых белков, для которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в различных физиологических процессах (рис. 2) [6].

Как видно из диаграммы на рисунке 2, почти половина инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечена в поддержание функционирования репродуктивной системы, развития эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечение активности сигнальных каскадов инсулина. Наряду с эффектами миоинозитола как синергиста фолатов и других витаминов и минералов данные роли миоинозитол-зависимых белков указывают на существенные перспективы применения препаратов мио-инозитола в репродуктивной медицине.

Мио-инозитол и сигнальные каскады инсулина

Производные мио-инозитола (такие как фосфатидил-инозитол-фосфаты) совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки и необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения. Инсулинорезистентность клеток яичников является одним из основных факторов патогенеза формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [7].

Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что дотации мио-инозитола действительно снижают инсулинорезистентность посредством улучшения передачи сигнала от рецепторов

инсулина внутрь клеточных ядер, где происходят соответствующие изменения транскрипции (см. рис. 1).

Прием мио-инозитола (2 г/сут) и фолиевой кислоты (200 мкг/сут) в течение 3-х мес. женщинами 30–40 лет с СПКЯ (n=50) способствует улучшению показателей уровней триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина и диастолического артериального давления (АД) [4]. Эффекты приема добавок мио-инозитола на инсулинорезистентность у пациенток с гестационным диабетом исследовались в группе из 69 пациенток. Группа была рандомизирована на получение мио-инозитола (4 г/сут) и фолиевой кислоты (400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты (контроль). Прием мио-инозитола приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина, оценка по модели гомеостаза резистентности к инсулину достоверно снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% в контрольной (p=0,0001). Мио-инозитол также способствовал повышению уровней адипонектина (p=0,009) [9].

СПКЯ — одна из самых распространенных причин бесплодия, вторичная по отношению к овуляторной дисфункции [10]. СПКЯ встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста и характеризуется олиго/аменореей [11], избытком андрогенов, резистентностью к инсулину и типичной поликистозной морфологией яичников [12]. В качестве эффективного лечения СПКЯ используются такие сенсбилизирующие активность инсулина соединения, как мио-инозитол и другие витамины группы В (в т. ч. фолаты) [13].

Воздействие мио-инозитола на инсулинорезистентность исключительно важно для терапии поликистозных яичников и улучшения качества ооцитов при СПКЯ. При анализе 3602 бесплодных женщин использование мио-инозитола (4 г/сут) и фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 2 и 3 мес. достоверно снизило уровни тестостерона (с 96,6 до 43,3 нг/мл). В результате 70% женщин к концу курса лечения восстановили овуляторный цикл, качество ооцитов эмбрионов было выше, у 545 женщин наступила беременность. Побочные эффекты при приеме мио-инозитола и фолиевой кислоты у обследованных пациенток с СПКЯ отсутствовали. Терапия мио-инозитолом у женщин с СПКЯ приводит к улучшению показателей оплодот-



Рис. 2. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных мио-инозитола

Fig. 2. Results of biological and physiological role analysis of proteins involved in intracellular signal transmission through myoinositol derivatives

Таблица 1. Мио-инозитол-зависимые белки, непосредственно участвующие в реализации репродуктивной функции
Table 1. Myo-inositol-dependent proteins, directly involved in the reproductive function

Ген Gene	Белок Protein	Функция Function
GNRHR	Рецептор гонадолиберина <i>Gonadotropin releasing hormone receptor</i>	Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В передаче сигнала участвуют G-белки, активирующие фосфатидилинозитола-кальциевую систему передачи сигнала <i>Stimulates secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Signal transmission involves G-proteins that activate the phosphatidylinositol-calcium signaling system</i>
CSF1R	Стимулирующий фактор 1 колоний макрофагов <i>Macrophage colony-stimulating factor 1 receptor</i>	Помимо участия во врожденном иммунитете и делении остеокластов, необходим для реализации нормальной мужской и женской фертильности <i>In addition to participation in congenital immunity and division of osteoclasts, it is necessary for normal male and female fertility</i>
FGFR2	Рецептор 2 фактора роста фибробластов <i>Fibroblast growth factor receptor 2</i>	Инвазия трофобласта, развитие зачатков конечностей, морфогенез, остеогенез и развитие кожи <i>Invasion of trophoblast, development of limb buds, morphogenesis, osteogenesis and skin development</i>
KISS1R	Рецептор гипо-гонадоотропина-1 <i>Hypo-gonadotropin-1 receptor</i>	Необходим для нормального физиологического действия гонадолиберина, участвует в тонкой настройке инвазии трофобласта <i>It is necessary for normal physiological action of gonadoliberin, participates in fine tuning of trophoblast invasion</i>
KITLG	Лиганд «Kit» <i>Ligand «Kit»</i>	Участвует в кроветворении, гаметогенезе, меланогенезе посредством фосфорилирования инозитол-зависимой киназы PI3K <i>Participates in hematogenesis, gametogenesis, melanogenesis by phosphorylation of inositol-dependent kinase PI3K</i>
LHCGR	Рецептор ЛГ <i>LH receptor</i>	Рецептор лютеинизирующего гормона; активность опосредована мио-инозитолом, G-белками, Mg-зависимой аденилатциклазой <i>Luteinizing hormone receptor; activity is mediated by myoinositol, G-proteins, Mg-dependent adenylate cyclase</i>
FSHR	Рецептор ФСГ <i>FSH receptor</i>	Рецептор фолликулстимулирующего гормона <i>Follicle-stimulating hormone receptor</i>
PLCD1 PLCD3	Фосфатидилинозитол фосфодиэстеразы $\delta 1$ и $\delta 3$ <i>Phosphatidylinositol phosphodiesterase $\delta 1$ and $\delta 3$</i>	Участвуют в инозитолтрифосфат- и Ca-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты <i>Both are involved with inositol triphosphate- and Ca-dependent signal transduction in development of trophoblast and placenta</i>
PLCZ1	Фосфатидилинозитол фосфодиэстераза $\zeta 1$ <i>Phosphatidylinositol phosphodiesterase $\zeta 1$</i>	Активация яйцеклетки и начало эмбрионального развития до стадии бластоцисты <i>Activation of an oocyte and initiation of embryonic development to the blastocyst stage</i>
SCP2	Неспецифический белок-переносчик липидов 2 <i>Sterol carrier protein-2</i>	Транспорт фосфолипидов, холестерина, регуляция стероидогенеза <i>Transport of phospholipids, cholesterol, regulation of steroidogenesis</i>
SMIT2	Na-инозитол котранспортер 2 <i>Na-inositol cotransporter 2</i>	Транспортирует внутрь клетки инозитол (но не глюкозу) <i>Transports inositol inside a cell (but not glucose)</i>

Названия генов расположены в алфавитном порядке.
 The names of the genes are arranged in alphabetical order.

ворения. Количество полученных ооцитов было меньше в группе мио-инозитола. Таким образом, включение мио-инозитола снижает риск синдрома гиперстимуляции и существенно улучшает протокол лечения пациенток с СПКЯ при подготовке к процедуре ЭКО [14].

Показано, что дотация мио-инозитола при СПКЯ улучшает не только метаболические и гормональные показатели, но и функцию яичников при лечении бесплодия [15]. Например, комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, оказывая благотворное влияние на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников [16]. Эффекты мио-инозитола у женщин с СПКЯ были изучены в систематическом анализе РКИ. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование мио-инозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ: уровней триглицеридов, ЛПВП, холестерина и АД [17].

Лечение мио-инозитолом эффективно для снижения гормональных и метаболических нарушений при СПКЯ. В исследовании пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела (n=25) прием 1200 мг/сут мио-инозитола в течение 12 нед. повышал содержание глутатиона в цитозоле, увеличивал глутатионилирование мембранных белков, достоверно снижал инсулинорезистентность, уровни андростендиона и тестостерона в сыворотке [18].

Мио-инозитол улучшает репродуктивную функцию у пациенток с СПКЯ (в частности, за счет снижения гиперинсулинемических состояний, негативно влияющих на секрецию ЛГ). Рандомизированное исследование группы, включавшей 50 пациенток с избыточным весом и СПКЯ, показало, что прием 2 г/сут мио-инозитола и 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 нед. достоверно нормализует уровни ЛГ (в т. ч. отношение ЛГ/ФСГ), пролактина и инсулина, улучшая чувствительность к инсулину, и восстанавливает менструальный цикл. У пациенток, получавших только фолиевую кислоту, данных изменений не отмечено [19].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА УРОВНИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ГОРМОНОВ, МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ФОРМИРОВАНИЕ ООЦИТОВ

Мио-инозитол и его производные необходимы для осуществления эффектов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-фактора, ГНРГ), ЛГ и ФСГ, оказывая влияние на функционирование репродуктивной системы и фертильность, инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты. Мио-инозитол-зависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице 1 [6].

В целом воздействие мио-инозитола на репродуктивную систему связано с участием производных мио-инозитола в сигнальных каскадах ГНРГ, ЛГ и ФСГ. Внутри клеток мио-инозитол транспортируется при участии специального транспортного канала SMIT2 (натрий-мио-инозитоловый контранспортер 2), который является специфическим транспортером именно молекул мио-инозитола [20].

В каскаде передачи сигнала от рецептора ГНРГ, приводящем к повышению синтеза ФСГ и ЛГ, мио-инозитол является прекурсором для внутриклеточного синтеза сигнальных молекул PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат) и IP3 (инозитол-1,4,5-трисфосфат) [21].

Принимая во внимание столь разностороннее воздействие мио-инозитола на эффекты репродуктивных гормонов на уровне молекулярных механизмов, следует ожидать эффективность воздействия препаратов мио-инозитола на нормализацию уровней репродуктивных гормонов и овуляции.

Непосредственное участие мио-инозитола в процессах гормональной регуляции менструального цикла обуславливает *успешное применение мио-инозитола у пациенток с ановуляторным циклом*. Прием мио-инозитола 2 г/сут за 24 нед. позволяет снизить количество ановуляторных циклов в 4 раза [22]. В группе из 70 женщин 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 нед., а другие 35 пациенток — плацебо. После 24 нед. только 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе их было 14 из 35, что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляции (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,08–0,80, $p=0,016$) [22].

Отметим, что мио-инозитол является выраженным синергистом фолатов. Как известно, *фолаты* необходимы для метилирования ДНК — процесса, без которого невозможно клеточное деление и, в частности, для образования функционально полноценных эритроцитов из мегалобластов. Систематический анализ мио-инозитол-зависимых белков показал, что мио-инозитол также воздействует на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозилгомоцистеиназа 2, Ca²⁺/интегрин-связывающий белок 1, метил-СрG-связывающий белок 2) и является природным синергистом фолатов [6]. Поэтому в практике репродуктологии мио-инозитол используется совместно с фолатами.

Двойное слепое РКИ эффектов комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты в группе 92 женщин с СПКЯ показало достоверное улучшение функций яичников. Пациентки контрольной группы ($n=47$) получали 400 мкг фолиевой кислоты, а пациентки основной группы ($n=45$) — мио-инозитол (4 г/сут) и фолиевую кислоту (400 мкг/сут). Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе, на-

чиная уже с 1-й нед. лечения. Прием мио-инозитола способствовал повышению уровней ЛПВП и снижению уровней триглицеридов. В основной группе доля овулирующих пациенток была выше (25%, в контрольной группе — 15%), а время до наступления овуляции — существенно короче (в основной группе — 25 сут, 95% ДИ 18–31; в контрольной группе — 41 сут, 95% ДИ 27–54, $p<0,05$) [23, 24].

МИО-ИНОЗИТОЛ И БЕСПЛОДИЕ, ПРОВЕДЕНИЕ ЭКО

Участие мио-инозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов основных репродуктивных гормонов обеспечивает *более полное вызревание ооцитов*. Проспективное РКИ показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [25].

Прием мио-инозитола 2 г/сут 12 нед. и 4 г/сут всего 4 нед. при прохождении циклов ИКСИ во время проведения ЭКО показал существенные преимущества короткого курса лечения — в течение 4 нед. Такая схема лечения обеспечила достоверное увеличение числа фолликулов диаметром более 15 мм, рост числа активных ооцитов на фоне существенного снижения среднего числа незрелых ооцитов и повышения среднего числа эмбрионов хорошего качества (по шкале S1) [26].

Добавление мио-инозитола к фолиевой кислоте у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы ИКСИ, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного ФСГ (рФСГ) без уменьшения числа клинических беременностей. В группе женщин без СПКЯ и с базальным уровнем ФСГ < 10 МЕ/мл ($n=100$, < 40 лет) пациентки получали рФСГ (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 мес. до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение мио-инозитола и фолиевой кислоты ($n=50$) или только фолиевой кислоты ($n=50$). Совместное использование мио-инозитола и фолиевой кислоты позволило снизить общее количество гонадотропина рФСГ, число низкокачественных ооцитов и увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [27].

В многоцентровом исследовании была оценена эффективность мио-инозитола и фолиевой кислоты для улучшения качества ооцитов/эмбрионов и результатов цикла ЭКО у пациенток без СПКЯ. Пациентки опытной группы ($n=133$) получали мио-инозитол 1000 мг/сут и фолиевую кислоту 0,1 мг/сут, а в контрольной группе ($n=137$) — плацебо. Общее количество зрелых ооцитов было значительно выше в опытной группе (12, 95% ДИ 1–37), чем в группе плацебо (всего 8, 95% ДИ 0,8–24) ($p<0,001$) [28].

В другом проспективном рандомизированном исследовании женщин с СПКЯ, проходящих ЭКО, было также показано, что применение мио-инозитола и фолиевой кислоты приводит к улучшению показателей оплодотворения и качества эмбрионов. За 2 мес. до ЭКО группа участниц была рандомизирована на группу плацебо ($n=15$) и основную группу (4000 мг/сут мио-инозитола, 400 мкг/сут фолиевой кислоты, $n=14$). Из 233 ооцитов, отобранных в основной группе, оплодотворилось 136 (58,4%), тогда как только 128 из 300 отобранных ооцитов (42,7%) оплодотворилось в группе плацебо. Продолжительность стимуляции составила $9,7\pm 3,3$ дня в основной группе и $11,2\pm 1,8$ дня в группе плацебо ($p<0,05$). Количество используемых единиц гормона рФСГ было ниже в основной группе — 1750 ед., в группе плацебо — 1850 ед. [29].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований (n=935) подтвердил, что прием комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты за 3 мес. до проведения ИКСИ способствовал повышению частоты клинической беременности у бесплодных женщин, проходящих индукцию овуляции для ИКСИ или трансплантацию эмбриона *in vitro* (рис. 3). В контрольных группах принималась только фолиевая кислота. Дотации мио-инозитола и фолиевой кислоты были ассоциированы со значительно повышенной частотой клинической беременности (p=0,03), более низкой частотой невынашивания (95% ДИ 0,08–0,50, p=0,0006). Шансы получения эмбриона 1-й степени были выше (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,10–2,74, p=0,02), а риск формирования выродившихся, незрелых ооцитов — ниже (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,11–0,86, p=0,02) на фоне применения комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты (рис. 4). Прием указанной комбинации также способствовал снижению суммарной дозы гормона рФСГ, необходимого для стимуляции овуляции (-334 ед., 95% ДИ -591 ... -210 ед., p=0,001) [30].

Улучшить протокол ведения женщин с СПКЯ, резистентных к терапии мио-инозитолом, помогает сочетание мио-инозитола и альфа-лактоальбумина (α-ЛГ) [31]. В открытое перспективное исследование вошли 37 инзитол-резистентных женщин с СПКЯ. При использовали сочетанной терапии мио-инозитолом с α-ЛГ достигалось повышение эффективности, т. к. α-ЛГ улучшал биодоступность мио-инозитола и усиливал прохождение Ca²⁺-зависимого сигнала. В результате суммарный процент овулирующих женщин повысился от 62% (только мио-инозитол) до 95% (мио-инозитол + α-ЛГ у инзитол-резистентных женщин) [31].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ МИО-ИНОЗИТОЛА В КРОВИ

Приведенные выше данные указывают на важность достаточного уровня мио-инозитола у пациенток, проходящих ИКСИ/ЭКО. В плазме крови мио-инозитол обычно обнаруживается в концентрации 0,37–0,76 мг/дл (20,6–42,2 мкмоль/л, в среднем — 28 мкмоль/л). Выведение мио-инозитола с мочой резко возрастает при нарушениях обмена глюкозы и при патологии почек. По нашим предварительным данным, пище-

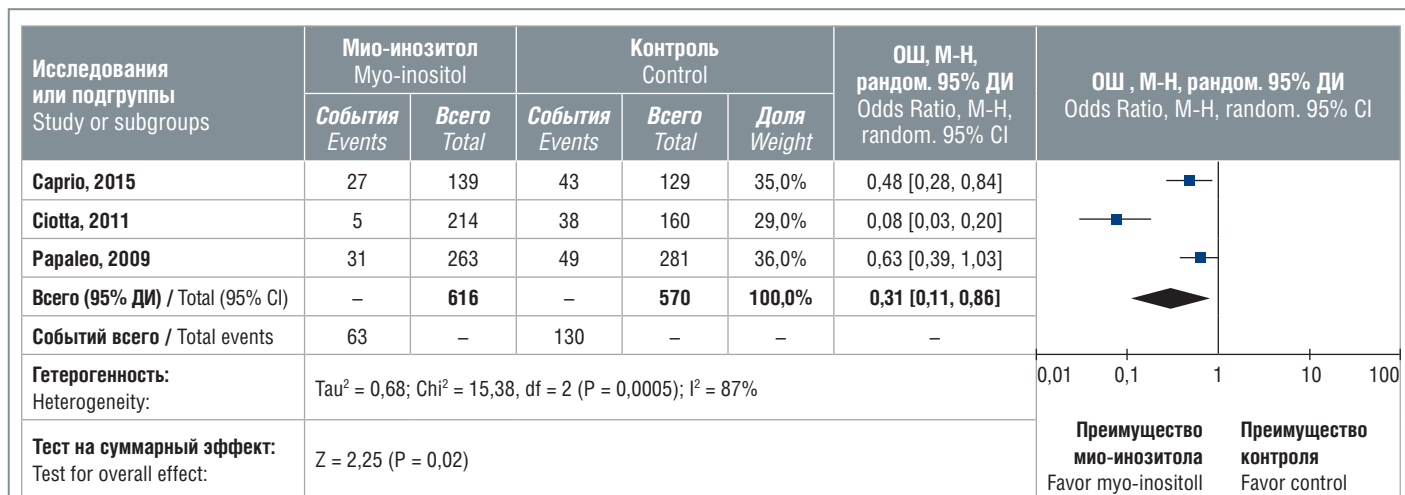


Рис. 3. Метаанализ риска физиологического развития выродившихся ооцитов, не способных к развитию в эмбрион [30]

Fig. 3. Meta-analysis of a physiological development risk of degenerated oocytes those are incapable of developing into the embryo [30]

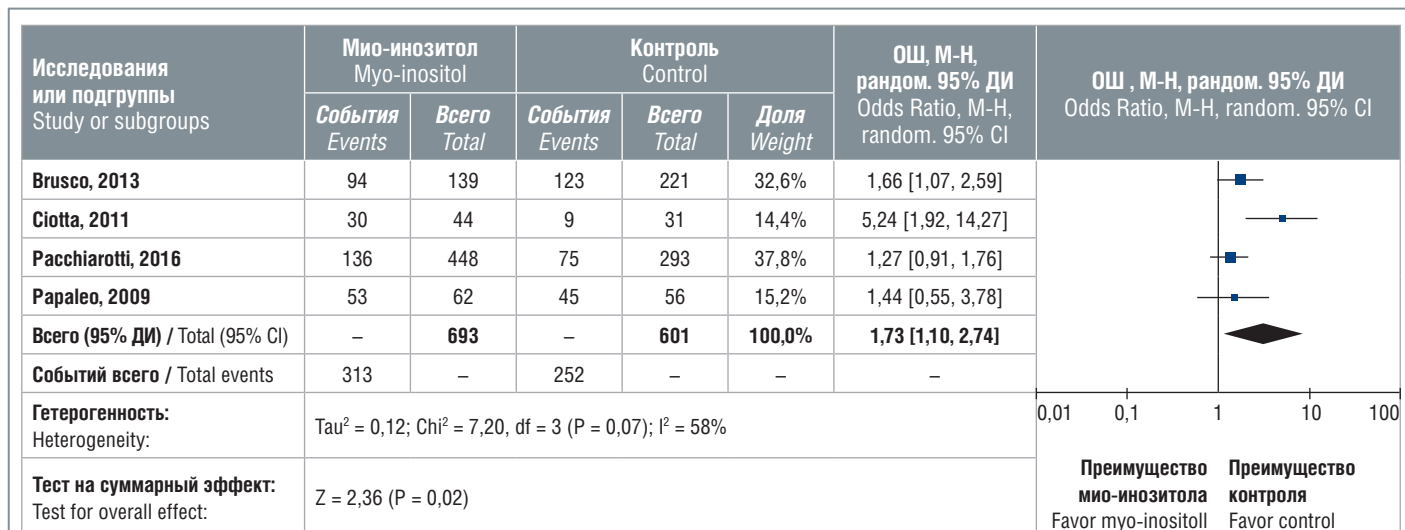


Рис. 4. Метаанализ шансов получения эмбрионов 1-й степени [30]

Fig. 4. Meta-analysis of chances of obtaining embryos of the 1st degree [30]

вая обеспеченность россиянок мио-инозитолом крайне низка — не более 300 мг/сут. При этом по рекомендациям потребления микронутриентов в Российской Федерации [32, 33] мио-инозитол должен поступать в организм взрослого человека (не имеющего хронических заболеваний обмена, патологии почек и других мио-инозитол-зависимых заболеваний), в количестве не менее 500–1000 мг/сут для компенсации физиологической суточной потребности. Для пациентов с такими патологическими состояниями, как СПКЯ, ожирение, гормонозависимое бесплодие, диабетическая нефропатия и т. д. потребность в мио-инозитоле выше — 1000–4000 мг/сут.

Определение уровней мио-инозитола в крови является важным биомаркером соматического и репродуктивного здоровья женщины. В настоящее время определение уровней мио-инозитола в крови проводится в рамках поисковых исследовательских программ. Например, в исследовательской работе, проводимой в ИВГМА, мы определяли уровни мио-инозитола в крови методом VitaFast® Inositol, микробиологической планшетной тест-системой, основанной на дозозависимой оценке роста дрожжей *S. cerevisiae* в присутствии мио-инозитола. Было установлено, что у пациенток 18–30 лет с проблемами репродуктивного здоровья на фоне избыточной массы тела и высокого уровня стресса уровни мио-инозитола в крови были значительно ниже, чем у пациенток без репродуктивных нарушений. Таким образом, определение уровней мио-инозитола в плазме крови — важный фактор персонализации данных о пациентке, проходящей обследование у репродуктолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение качества ооцитов важно для наступления беременности, особенно при использовании технологий ЭКО. Качественные ооциты лучше оплодотворяются, развиваются в эмбрионы высокого качества, что, безусловно, важно для рождения здорового младенца.

Качество ооцита зависит от физиологической среды, в которой он развивается. Важным фактором физиологической среды роста ооцита является состояние метаболизма человека. Следовательно, попытки добиться овуляции исключительно путем применения гормонов не учитывают уровень клеточного ответа на их воздействие. В результате происходит гиперстимуляция яичников, при которой формируется множество незрелых, низкого качества ооцитов. Соответственно, в настоящий момент в мировой практике наблюдается использование более эффективного и, вместе с тем, более щадящего подхода к коррекции репродуктивных нарушений.

Данный подход заключается в повышении чувствительности клеток яичников к воздействию гормонов, т. е. в преодолении своего рода субклинической «резистентности» клеток к действию ФСГ, ЛГ, инсулина. Поскольку фосфат-производные мио-инозитола участвуют во внутриклеточной передаче сигнала от гормональных рецепторов на поверхности клеток и обеспеченность мио-инозитолом большинства женщин репродуктивного возраста весьма низка, то отклик клеток на воздействие гормонов в существенной мере зависит от уровня мио-инозитола. Подобно фолатам, мио-инозитол и его фосфат-производные являются факторами эпигенетического воздействия, т. к. воздействуют на метилирование гистонов и геномной ДНК [34]. Поэтому применение мио-инозитола (особенно в сочетании с фолатами) является важным ресурсом коррекции репродуктивных нарушений у женщин.

Повысить уровень мио-инозитола можно посредством приема биологически активной добавки Миоферт («СОКИМ

Интернешнл С.п.А.», Италия) (произведена по технологии GMP, содержит 1000 мг мио-инозитола и 200 мкг фолиевой кислоты в 1 пакетике-стике) в виде водного раствора [35]. Отметим, что для приготовления раствора для питья следует использовать только чистую питьевую воду комнатной температуры. Растворение в молоке, соках, киселе недопустимо, т. к. это будет снижать биодоступность мио-инозитола. При растворении мио-инозитола в воде возможен совместный прием с препаратами цинка и железа, т. к. мио-инозитол, в отличие от фитатов, не хелатирует ионы металлов [36].

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с.
2. Gromova O.A., Torshin I. Yu. Magnesium and «diseases of civilization». М.: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. (in Russ.)
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МПНМО; 2013. 693 с.
4. [Gromova O.A., Torshin I. Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. М.: ICNME; 2013. 693 p. (in Russ.)]
5. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2018;21: pii: S0261-5614(18) 31176-2. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.957.
6. Salehpour S., Nazari L., Hoseini S., Saharkhiz N., Ghazi F., Sohrabi M.R. A Potential Therapeutic Role of Myoinositol in the Metabolic and Cardiovascular Profile of PCOS Iranian Women Aged between 30 and 40 Years. Int J Endocrinol. 2016;2016:7493147. DOI: 10.1155/2016/7493147.
7. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2018;21: pii: S0261-5614(18) 31176-2. DOI:10.1016/j.clnu.2018.06.957.
8. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;2(8):32–41.
9. [Limanova O. A., Gromova O.A., Torshin I. Yu., Gromov A.N., Grishina T.R. Systematic analysis of the molecular-physiological effects of myo-Inositol: evidence from molecular biology, experimental and clinical medicine. Effective pharmacotherapy. 2013;2(8):32–41 (in Russ.)]
10. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. Гинекология. 2014;16(1):58–65.
11. [Gromova O.A., Goncharova E.A., Torshin I. Yu., Limanova O.A., Kerimkulova N.V. Prospects for the use pregravidarnaya myo-Inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance. Gynecology. 2014;16(1):58–65 (in Russ.)]
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Эффективная фармакотерапия. 2013;5(1):12–23.
13. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Limanova O.A. prospects for the use of myo-Inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance in programs of pregravid preparation for in vitro fertilization. Effective pharmacotherapy. 2013;5(1):12–23 (in Russ.)]
14. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G., Giordano D., Pintaudi B., Santamaria A., DiBenedetto A. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. Diabet Med. 2011;28(8):972–975. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x.
15. Tanbo T., Mellembakken J., Bjercke S., Ring E., Åbyholm T., Fedorcsak P. Ovarian induction in polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;11. DOI: 10.1111/aogs.13395.
16. Garg D., Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. Int J Endocrinol. 2016;1979654.
17. Bizzarri M., Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(13):1896–1903.
18. Rago R., Marcucci I., Leto G. et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. J Biol Regul Homeost Agents. 2015;29(4):913–923.
19. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. Horm Mol Biol Clin Invest. 2018;34(2). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067.
20. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol (s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):501–595. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802.
21. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(5):575–581.
22. Giordano D., Corrado F., Santamaria A., Quattrone S., Pintaudi B., Di Benedetto A., D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818e1b1.
23. Dona G., Sabbadin C., Fiore C. et al. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2012;166(4):703–710. DOI: 10.1530/EJE-11-0840.
24. Artini P.G., DiBerardino O.M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. Gynecol Endocrinol. 2013;29(4):375–379. DOI: 10.3109/09513590.2012.743020.
25. Coady M.J., Wallendorff B., Gagnon D.G., Lapointe J.Y. Identification of a novel Na+/myo-inositol cotransporter. J Biol Chem. 2002;277(38):35219–35224.
26. Gloaguen P., Crepieux P., Heitzler D., Poupon A., Reiter E. Mapping the follicle-stimulating hormone-induced signaling networks. Front Endocrinol (Lausanne). 2011;2:45. DOI: 10.3389/fendo.2011.00045.

22. Ventrella R., Mocciano R., De Trana E., D'Alessandro P., Morelli M., Zullo F. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol.* 2012;64(3):239–243.
23. Sacchinelli A., Ventrella R., Lico D. et al. The Efficacy of Inositol and N-Acetyl Cysteine Administration (Ovaric HP) in Improving the Ovarian Function in Infertile Women with PCOS with or without Insulin Resistance. *Obstet Gynecol Int.* 2014;141020. DOI: 10.1155/2014/141020.
24. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(5):347–354.
25. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750–1754.
26. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I. et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509–514.
27. Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52.
28. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33 (supl):8–11. DOI: 10.1080/09513590.2017.1399699.
29. Lesoine B., Regidor P.A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;4378507. DOI: 10.1155/2016/4378507.
30. Zheng X., Lin D., Zhang Y. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8842. DOI: 10.1097/MD.00000000000008842.
31. Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):38. DOI: 10.1186/s13048-018-0411-2.
32. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. 2008. 38 с. [Norms of physiological needs in energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendation. 2008. 38 c. (in Russ.).]
33. Хотимченко С.А., Погожева А.В., Коленцова В.М., Кочеткова А.А., Пырьева Е.А. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании. Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий». М., 2017. 44 с. [Khotimchenko S. A., Pogozheva A. V., Kodentsov V. M., Kochetkova A. A., pyreva E. A. the use of vitamin and mineral supplements (VMS) in clinical nutrition, guidelines the Institution «Federal centre for nutrition and biotechnologies». М., 2017. 44 p. (in Russ.).]
34. Uličná L., Papřková D., Fáberová V., Hozák P. Phospholipids and inositol phosphates linked to the epigenome. *Histochem Cell Biol.* 2018. DOI: 10.1007/s00418-018-1690-9.
35. Лекарственный справочник ГЭОТАР; 2018 [обновлено 15 июня 2018; процитировано 17 июня 2018]. Доступно: <http://www.lsgear.ru/miofert-21190.html>. [GEOTAR drug Handbook; 2018 [updated 15 June 2018; cited 17 June 2018]. Available: <http://www.lsgear.ru/miofert-21190.html> (in Russ.).]
36. Gibson R.S., Raboy V., King J.C. Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev.* 2018. DOI: 10.1093/nutrit/nuy028.

Сведения об авторах: ¹Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, научный руководитель института фармакоинформатики; ¹Торшин Иван Юрьевич — к.х.н., доцент, с.н.с. лаборатории фармакоинформатики; ²Калачёва Алла Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры фармако-

логии; ³Тетруашвили Нана Карлосовна — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. отделением патологии беременных. ¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН. Россия, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2. ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Россия, 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д.8. ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Россия, 117997, г. Москва, ул. Опарина, д.4. **Контактная информация:** Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 31.07.2018.

About the authors: ¹Olga A. Gromova — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics; ¹Ivan Yu. Torshin — Associate Professor, Ph.D. in Applied Mathematics, Ph.D. in Chemistry, Dr.rer.nat., Senior Researcher in Laboratory of Pharmacoinformatics at the Department; ²Alla G. Kalacheva — Associate Professor, Ph.D. in Medical Sciences, MD, Associate Professor of Department of Pharmacology; ³Nana K. Tetruashvili — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Chief Researcher, Head of Department of Pathology of Pregnancy. ¹The Institute of Informatics Problems of the Russian Academy of Sciences. 44, bld. 2, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation. ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 8, Sheremetevsky Ave, Ivanovo, 153000, Russian Federation. ³Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received: 31.07.2018.

МИОФЕРТ

MIOFERT

Изготовитель: Компания "СОКИМ Интернешл С.п.А.", Италия.
По заказу и под контролем: "Аргументум Холдинг АГ", Швейцария.

Инозит 1000 мг

+

Фолиевая кислота 0,2 мг

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ!

МИОФЕРТ СПОСОБСТВУЕТ

Улучшению функции яичников, метаболических и гормональных показателей

Восстановлению естественной овуляции

Улучшению результатов индукции овуляции

Улучшению функционального состояния и качества яйцеклеток

Снижению риска гиперстимуляции и гестационного диабета

Вместе мы можем больше! www.miofert.ru

Гормональная контрацепция и здоровье женщин: взгляд российских экспертов (пострелиз)

19 мая 2018 г. в Москве прошла научно-практическая конференция для врачей на тему «Контрацепция и здоровье женщины в XXI веке». Председателем конференции стала ведущий эксперт в области акушерства и гинекологии, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Ирина Всеволодовна Кузнецова. Аудиторию участников мероприятия составили преимущественно акушеры-гинекологи, однако тематика конференции привлекла внимание представителей и других специальностей.

Hormonal contraception and women's health: a view of Russian experts (postrelease)

An interdisciplinary conference on «Women's Contraception and Health in the 21st Century» was held May 19, 2018 in Moscow. Leading expert in the field of Obstetrics and Gynecology, senior doctorate in medical sciences, Professor, Chief Researcher of the Women's Health Research Department of the Scientific and Educational Clinical Center of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Kuznetsova Irina Vsevolodovna was the Chairman of the Conference. An audience of participants of the conference was mostly obstetrician-gynecologists, however topics of the conference attracted an attention of representatives of other specialties.



Наталья Владимировна Аганезова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России в своем выступлении отметила, на сегодняшний день существует огромный выбор методов контрацепции, которые помогают женщинам предотвратить наступление нежелательной беременности, сохранить женское здоровье для рождения здоровых детей.

Консультирование женщины по вопросу предохранения от нежелательной беременности заключается в формировании добровольного сознательного информированного выбора метода контрацепции с позиций эффективности, безопасности, удобства применения в каждом индивидуальном случае [1].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее востребованными препаратами. Все эстроген-гестагенные препараты обратимо тормозят активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и предотвращают физиологические циклические колебания концентраций половых гормонов. Высокая контрацептивная эффективность гормональных препаратов и их своевременный прием обуславливают низкое значение индекса Перля (0,3 — при идеальном применении; менее 1 — при типичном применении в разных исследованиях), который показывает количество беременностей, наступивших у 100 женщин в течение 1 года использования определенного вида контрацепции. Однако это имеет место при правильном и своевременном ее использовании. Зачастую многие пациентки недостаточно дисциплинированы, поэтому эффективное использование методов, требующих ежедневного приема

препаратов, не всегда возможно. Помимо ежедневного приема, требующего высокой мотивации от женщины, существуют и другие недостатки, присущие всем пероральным препаратам: колебание уровня гормонов на протяжении суток, желудочно-кишечные взаимодействия, эффект первичного прохождения через печень и др. [2]. Ряд авторов указывают, что почти 2/3 пациенток с нежелательной беременностью сообщали о применении КОК [3, 4].

Принципиально новым решением стало использование влагалищного пути введения контрацептивных гормонов. В недавнем метаанализе L.M. Lopez et al. представлены результаты 15 известных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих пластырь, влагалищное кольцо (препарат НоваРинг®, содержащий 2,7 мг этинилэстрадиола, 11,7 мг этоноргестрела) с КОК. Полученные данные продемонстрировали эффективность не только КОК, но и влагалищного кольца для контроля менструального цикла. Эффективность кольца в отношении регуляции цикла была сравнима с аналогичным показателем КОК, а иногда даже превосходила его [5]. Механизмы контрацептивного действия НоваРинга идентичны КОК и обусловлены подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи.

Благодаря равномерному высвобождению активных веществ и минимальным концентрациям экзогенных стероидов в крови кровотечение отмены происходит точно по расписанию (только во время безгормонального промежутка) у 98% женщин; даже в первый цикл применения НоваРинга более 94% участниц сообщили об отсутствии прорывных кровотечений и мажущих выделений [6]. Таким образом, постоянство концентрации эстрогенового компонента — важное условие контроля стабильности эндометрия, и комбинированная влагалищная релизинг-система имеет в этом отношении убедительное преимущество перед таблетированными формами.

Одним из ключевых преимуществ внутривлагалищной релизинг-системы НоваРинг®, сконструированной в виде кольца, является удобство применения: пациентке

не нужно ежедневно принимать таблетку, что делает использование кольца более удобным методом контрацепции и существенно повышает приверженность пациенток. НоваРинг® легко вводится и удаляется самой женщиной. Эластичность и мягкость кольца позволяют расположить его во влагалище соответственно индивидуальным контурам тела женщины.

Возможность применения данного способа введения препаратов связана с анатомическими и функциональными особенностями влагалища. Так, средняя и верхняя части влагалища достаточно объемны и расположены практически горизонтально; у вагинальных складок большая площадь поверхности, слизистая влагалища обеспечивает длительный период воздействия препарата, тактильная и температурная чувствительность верхних двух третей влагалища значительно снижена; артерии и вены образуют вокруг влагалища разветвленные сплетения, препарат при влагалищном пути введения быстро и постоянно поступает в системный кровоток [7].

С учетом близости влагалищного кольца, расположенного в верхней трети влагалища, в непосредственной близости от влагалищной части шейки матки, достаточно часто возникает вопрос о его влиянии на цервикальный эпителий.



По мнению Нины Викторовны Зароченцевой, д.м.н., ведущего научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ, профессора кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. В.Ф. Владимирского, это беспокоит многих практикующих специалистов, особенно учитывая тот факт, что до

сегодняшнего дня остается дискуссионным вопрос о влиянии гормональной контрацепции на вирус папилломы человека (ВПЧ) — опосредованный механизм возникновения рака шейки матки (РШМ). Нина Викторовна отметила, что на основании результатов 24 эпидемиологических исследований, в которых были проанализированы показатели 35 509 здоровых женщин и 16 573 больных РШМ, установлено, что относительный риск (ОР) РШМ повышается по мере увеличения продолжительности использования оральных контрацептивов: при их приеме более 5 лет он составлял 1,9 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,69–2,13). Риск снижается после прекращения применения КОК. Через 10 лет показатели возвращаются к значениям, характерным для женщин, никогда не использовавшим эти препараты [8, 9].

Согласно медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, в ожидании лечения РШМ женщины могут использовать комбинированные гормональные контрацептивные средства [10].

В открытом мультицентровом исследовании с участием 1200 здоровых женщин, наблюдавшихся в течение 1 года, оценивали состояние цервико-вагинального эпителия на фоне использования контрацептивного кольца НоваРинг® [11], позже — в рамках крупного открытого международного исследования с участием 2322 женщин в течение 13 циклов [12]. Цервикальные мазки получали при скрининговом обследовании перед включением в исследова-

ние, через 6 мес. и при завершении исследования. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что НоваРинг® не повышает риск цервикальной патологии.

Эволюция в гормональной контрацепции с укороченным перерывом между приемами препарата или без перерыва на менструальноподобное маточное кровотечение позволила использовать контрацептивы в лечебных целях. Опубликованные в 2012 г. результаты многоцентрового РКИ продемонстрировали безопасность длительного непрерывного приема комбинированных гормональных контрацептивов с одним перерывом на менструальноподобное кровотечение в течение 5 мес. [13]. В этой ситуации убеждение в том, что менструации необходимы для профилактики злокачественных заболеваний эндометрия, ошибочно, т. к. известно, что при менструальном кровотечении удаляется только верхний — функциональный слой эндометрия, не затрагивающий более глубокого — базального, из которого развивается большинство опухолей.



По словам Галины Борисовны Дикке, временного советника ВОЗ по проблеме профилактики ВИЧ, ИППП и нежелательной беременности, эксперта РАН, заслуженного деятеля науки и образования, д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, также имеются данные о положительном

влиянии контрацептивного вагинального кольца и на микробиоценоз влагалища. Так, в исследовании S. Veres et al. при применении кольца наблюдалось усиление выработки H₂O₂ лактобациллами в 2,67 раза (95% ДИ: 1,49–4,78; P<0,001) по сравнению с таковым у пациенток, принимавших КОК, способствующее повышению защиты от инфекций (рис. 1). Это связано с тем, что при интравагинальных

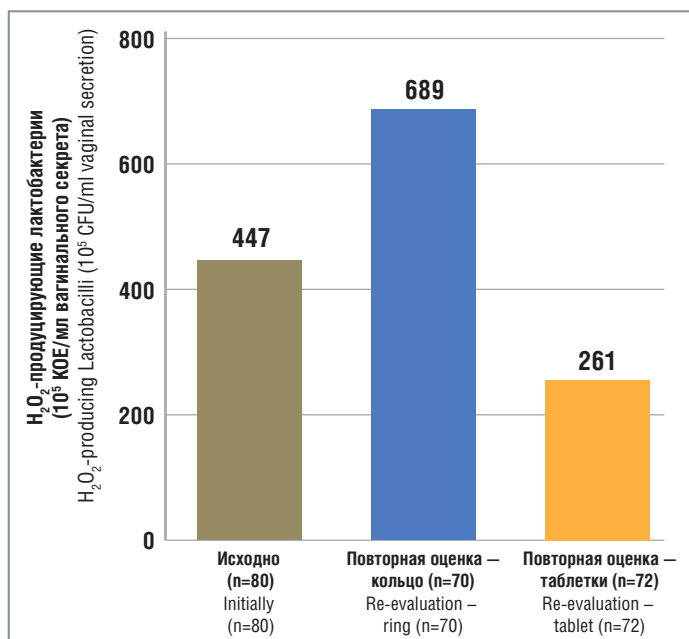


Рис. 1. Влияние контрацептивов на вагинальную флору

Fig. 1. Influence of contraceptives on vaginal flora

формах контрацепции отмечается наибольшая эстрогенная насыщенность эпителия влагалища [14].

Широко применяемая в настоящее время гормональная контрацепция рассматривается в качестве одного из ключевых факторов, приводящих к сдвигам микроэкологии влагалища. Это подтверждают результаты исследования M. Rezk et al. (2017), которые показали, что использование КОК и левоноргестрел-высвобождающих внутриматочных систем связано с повышенным риском бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза [15]. Поэтому, по данным ряда исследований, все больше женщин отдают предпочтение вагинальному кольцу, и частота отказов от его применения через 3 мес. в связи с побочными эффектами, такими как дискомфорт во влагалище, выделения из влагалища, явления вагинита, в 3 раза ниже по сравнению с частотой отказов от применения КОК [16, 17].

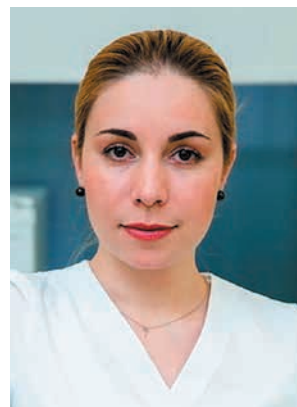
Непрерывные или пролонгированные схемы применения контрацептивов также используются при лечении эндометриоза. Эндометриоз, или эндометриозная болезнь, — это дисгормональное, иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящимся за пределами полости матки [18]. Эндометриоз традиционно подразделяют на генитальный и экстрагенитальный, а генитальный, в свою очередь, — на внутренний (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления). Насчитывают более 20 гистологических вариантов наружного эндометриоза, в т. ч. таких, как интраперитонеальный или субперитонеальный (везикулярный — кистозный или полиповидный), а также мышечно-фиброзный, пролиферативный, кистозный (эндометриозидные кисты) [19].

К его основным клиническим проявлениям относятся боль, наличие эндометриомы, бесплодие, нарушение менструального цикла. По данным разных авторов, от 17% до 44% женщин с эндометриозом имеют эндометриомы. Консервативное лапароскопическое хирургическое лечение этих опухолей считается «золотым» стандартом, однако в течение 2–5 лет после него отмечается высокий уровень рецидивов (12–30%) [20]. Повторные операции повышают риск развития спаечного процесса, способствуют снижению овариального резерва, что может привести к полной потере фертильности [21].

По данным P. Vercellini et al. (2009), характеристики эндометриом могут отличаться у более молодых женщин, что может способствовать их более агрессивному течению, поскольку они могут развиваться из растущих фолликулов или желтого тела [22]. По результатам ретроспективного когортного исследования, проведенного J.W. Seo et al. (2017), частота рецидивов эндометриом зависит от возраста: чем моложе пациентка, тем выше частота [23]. Поэтому у молодых женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию, возрастает важность противорецидивной терапии.

К сожалению, до сих пор не разработана универсальная медикаментозная терапия эндометриоза, она является неспецифической, нацелена в основном на уменьшение выраженности имеющихся симптомов, подбирают ее индивидуально, исходя из характеристик и потребностей каждой пациентки [19, 24]. Лечение в первую очередь направлено

на подавление овуляции, пролиферативной активности эндометрия и менструальной функции. В этой ситуации непрерывные или пролонгированные схемы применения контрацептивов позволяют снижать число менструаций или вовсе их устранять, а кроме того, сократить курс терапии минимум на 1 мес., что особенно важно для женщин позднего репродуктивного возраста, планирующих беременность. Непрерывный режим помогает не только устранить боль, предотвратить развитие новых поражений, но и обеспечить регресс уже имеющихся очагов.



Вера Вячеславовна Коронина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России в своем докладе подчеркнула, что помимо основного механизма действия НоваРинга — подавления овуляции, следует отметить положительный эффект у пациенток, которым вагинальное кольцо было назначено с целью контрацепции. Симптомы ПМС наиболее часто становятся

причиной нетрудоспособности женщин, негативно отражаются на личной жизни.

В сравнительном исследовании были получены данные: негативные воздействия на настроение в виде раздражительности, депрессии у женщин, которым препараты назначались с целью контрацепции, наблюдались меньше при использовании влагалищного кольца (4,2%), чем при использовании КОК — 8,5 и 8,6% соответственно ($p < 0,05$) [27].

Докладчики были единодушны в своем мнении относительно того, что влагалищная рилизинг-система НоваРинг® обладает широким спектром положительных влияний, таких как выделение малых доз гормонов, отсутствие суточных колебаний гормонов в сыворотке крови, минимальное системное влияние, быстрое восстановление фертильности после отмены, низкая частота побочных реакций, а также удобный режим и простота применения. Индивидуальный подход и правильно подобранный способ контрацепции позволяют сохранить и улучшить репродуктивное здоровье женщин.

Литература/References

- Hatcher R.A., Trussell J., Stewart F. et al. Contraceptive technology. 18th ed. Revised ed. New York, NY. Ardent Media. 2007:747–826.
- Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. Рос. вестн. акуш.-гинекол. 2004;6:20–25. [Karachentsev A.N. Hepatobiliary system as a target of undesirable effects of medicinal estrogens and gestagens. Ros. known. acupuncture-gynecologist. 2004;6:20–25 (in Russ.).]
- Rasch V., Knudsen L.B., Gammeltoft T. et al. Contraceptive attitudes and contraceptive failure among women requesting induced abortion in Denmark. Human Reproduction. 2007;22(5):1320–1326.
- Bajos N., Leridon H., Goulard H. et al. Contraception: from accessibility to efficiency. Human Reproduction. 2003;18(5):994–999.
- Lopez L.M., Grimes D.A., Gallo M.F. et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst. Rev. 2010;17(3): CD003552.
- Soni A., Garg S., Bangar R. Efficacy, user acceptability, tolerability, and cycle control of a combined contraceptive vaginal ring: the Indian perspective. J. Obstet. Gynaecol. India. 2013;63(5):337–341.
- Baloglu E., Senyigit Z.A., Karavana S.Y., Bernkop-Schnürch A. Strategies to prolong the intravaginal residence time of drug delivery systems. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):312–336. DOI: <http://dx.doi.org/10.18433/J3HP41>.

НОВАРИНГ®

15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки

Контрацепция
один раз в месяц¹



Высокая приверженность и удовлетворенность женщин²



Микродозированный гормональный контрацептив³



Оптимальный контроль цикла у 95% женщин²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Новаринг®.
2. Bjarnadóttir R et al. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186:389–395.
3. Руководство по контрацепции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2014., стр. 38.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Ключевая информация по безопасности

Новаринг® (этинилэстрадиол + этоногестрел). **Противопоказания:** Венозный тромбоз и/или тромбоэмболия легочной артерии, в том числе в анамнезе. Артериальный тромбоз (в т.ч. цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда) или состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в том числе в анамнезе. Предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, включая наследственные заболевания: резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, гиперомоксигемия и антифосфолипидные антитела; антигены к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт. Обширные операции, вмешательство с длительной иммобилизацией. Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе. Высокий риск венозной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска. Высокий риск артериальной тромбоэмболии из-за наличия множественных факторов риска или наличия одного серьезного фактора риска такого как сахарный диабет с поражением сосудов; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелая дислипидемия. Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе. Тяжелые заболевания печени. Опухоли печени (злокачественные или доброкачественные), в том числе в анамнезе. Известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы). Кроветечение из влагалища несвязанной этиологии. Беременность, в том числе предполагаемая. Гиперчувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата Новаринг®. Безопасность и эффективность препарата Новаринг® для девочек-подростков в возрасте до 18 лет не изучались. Препарат Новаринг® противопоказан к применению совместно с комбинацией препаратов для лечения вируса гепатита С: омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дазатувиром или без него. **Особые указания:** Нарушения кровообращения: применение КК повышает риск развития ВТЭ по сравнению с риском развития ВТЭ у пациенток, не применяющих КК. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КК. Наибольшее повышение риска по сравнению с уровнем риска у женщин, не применяющих КК, наблюдается в первые 6 месяцев после начала применения КК или возобновления их применения после перерыва (4 недели или больше). В крупном проспективном observational исследовании TASC результаты показали сходный уровень риска развития ВТЭ у женщин, применяющих препарат Новаринг® и у женщин, применяющих КК. Ретроспективное когортное исследование, инициированное FDA, показало, что частота развития ВТЭ у женщин, начавших применять препарат Новаринг® 11,4 случая на 10000 ЖЛ, а у женщин, начавших применять КК, содержащие левоноргестрел 9,2 случая на 10000 ЖЛ. Увеличение частоты или тяжести мигрени может послужить причиной немедленного прекращения применения гормональных контрацептивов. Женщины, следует рекомендовать обращаться к врачу при появлении возможных симптомов тромбоза. При подозреваемом или подтвержденном тромбозе необходимо прекратить применение КК. При этом необходимо использовать эффективные средства контрацепции, поскольку антикоагулянты (кумарины) обладают тератогенным действием. Риск развития опухолей: важнейшим фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование ВПЧ. Эпидемиологические исследования показали, что длительное применение КК приводит к дополнительному повышению степени такого риска. Остается непонятно, как данный эффект связан с применением препарата Новаринг®. По данным мета-анализа результатов 54 эпидемиологических исследований было выявлено небольшое повышение (1,24) относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы. Риск постепенно снижается в течение 10 лет после отмены препарата. Дополнительное повышение риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, наблюдается в редких случаях у женщин, принимавших КК. Необходимо учитывать, что более редкое — злокачественных опухолей печени, которые приводят к развитию угрожающих жизни кровотечений в брюшную полость. **Lenamit C:** применение препарата Новаринг® следует прекратить до начала терапии комбинацией препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дазатувиром или без него, может быть возобновлено приблизительно через 2 недели после завершения лечения комбинацией этил-леварственных препаратов. **Другие состояния:** у женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышение риска развития панкреатита при приеме гормональных контрацептивов. У многих женщин, применяющих гормональные контрацептивы, наблюдается небольшое повышение артериального давления, наблюдается редкое повышение артериального давления, наблюдается редкое. На фоне беременности и в во время применения комбинированных пероральных контрацептивов было отмечено развитие или ухудшение: желтуха и/или зуд, вызванные холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), герпес беременных, потеря слуха вследствие отосклероза, (наследственный) ангионевротический отек. Острые или хронические заболевания печени могут служить основанием для отмены препарата Новаринг® до нормализации показателей функции печени. Ревмизид холестатической желтухи требует отмены препарата Новаринг®. Женщины с сахарным диабетом должны находиться под постоянным наблюдением врача при применении препарата Новаринг®, особенно в первые месяцы контрацепции. Известно, данные об ухудшении течения болезни Коона и язвенной колиты при применении гормональных контрацептивов. В редких случаях может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма), особенно если она имела место ранее во время беременности. Женщинам, предрасположенным к развитию хлоазмы, во время применения препарата Новаринг® следует избегать воздействия солнечного света и ультрафиолетового излучения. Состояния, препятствующие правильному введению кольца или его выпадению: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря и/или грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры. В очень редких случаях женщины непрерывно вводили вагинальное кольцо Новаринг® в уретру и, возможно, в мочеиспускательный канал. Опасный случай язвита во время применения препарата Новаринг®. Опасный случай рожы, связанной с затруднением извлечения кольца. Медицинское обследование происходит не реже 1 раза в 6 месяцев. Препарат Новаринг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путем. Эффективность препарата Новаринг® может снизиться при несоблюдении режима применения или проведении сопутствующей терапии. Во время применения препарата Новаринг® возможно возникновение ациклических кровотечений. Если такие кровотечения наблюдаются после регулярных циклов на фоне правильного применения препарата Новаринг®, следует обратиться к лечащему врачу-гинекологу. У некоторых женщин на наступил кровотечение после удаления кольца. Если препарат Новаринг® применяется в соответствии с инструкцией, маловероятно, что женщина беременна. Возможные фармакологические эффекты и степень воздействия: стимуляция аппетита и этоногестрел на половые партнеры не исследовались. В редких случаях при применении препарата Новаринг® наблюдается разрыв кольца. Иногда отмечалось выпадение вагинального кольца Новаринг® из влагалища, например, при неправильном его введении, при удалении тампона, во время полового акта или на фоне тяжелого или хронического запора. **Нежелательные эффекты:** вагинальная инфекция, цервицит, дисцит, инфекции мочевого пузыря, повышение аппетита, снижение либидо, изменение настроения, головная боль, мигрень, головокружение, гипестезия, нарушение зрения, «приливы», боль в животе, тошнота, вздутие живота, диарея, рвота, запор, анкилопсия, эзекция, кожный зуд, сыпь, боль в области спины, мышечные спазмы, боль в конечностях, дисурия, импретивные позывы к мочеиспусканию, полизакария, набрушение и болезненность молочных желез, бенигный зуд у женщин, болезненные менструальноподобные кровотечения, боль в области малого таза, выпадения из влагалища, отсутствие менструальноподобных кровотечений, неприятные ощущения в молочных железах, уплотнения в молочных железах, полпы шейной матки, контрактуры (во время полового акта) кровянистые выделения (кровотечение). Болезненные ощущения при половом акте, атрофия шейки матки, фиброзно-кистозная мастопатия, обильные менструальноподобные кровотечения, ациклические кровотечения, неприятные ощущения в области таза, предменструальноподобный синдром, спазм мышц матки, ощущение жжения во влагалище, запах из влагалища. Болезненные ощущения во влагалище, дискомфорт и сухость влагалища, дискомфорт при применении вагинального кольца, утомляемость, раздражительность, нервозность, отек, ощущение инородного тела, спелости при применении контрацептивного средства, разрыв (повреждение) кольца, увеличение массы тела, повышение артериального давления, редко: венозная, артериальная тромбоэмболия.



MSD
INVENTING FOR LIFE

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Бизнес-центр «Павловский»

Тел.: +7 495 916 7100, факс: +7 495 916 7094

www.msd.ru

Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

*Создавая для жизни

WOMN-1252859-0011; 09-2018

8. Подзолкова Н.М., Роговская С.И. и др. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. М., 2012. [Podzolkova N.M., Rogovskaya S.I. et al. Papillomavirus infection in obstetrics and gynecology. A guide for doctors. M., 2012 (in Russ.).]
9. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М., 2014. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix of the uterus, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. A guide for practicing doctors. M., 2014 (in Russ.).]
10. Адаптированный документ. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ. 4-е издание. М., 2009. [Adapted document. Medical eligibility criteria for using contraceptive methods WHO. 4th edition. M., 2009 (in Russ.).]
11. Roumen F.J., Apter D., Mulders T.M., Dieben T.O. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. Hum. Reprod. 2001;6(3):469–475.
12. Dieben T.O., Roumen F.J., Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstet. Gynecol. 2002;100:585–593.
13. Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P. et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2012;38 (Suppl.) 2:84–93.
14. Veres S., Miller L., Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. Obstet. Gynecol. 2004;104 (Suppl.) 3:555–563.
15. Rezk M., Sayyed T., Masood A., Dawood R. Risk of bacterial vaginosis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017;22(5):344–348. DOI: 10.1080/13625187.2017.1365835.
16. Frans J., Roumen M.E. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(2):441–451. DOI: 10.2147/TCRM.S1964.
17. Jain S., Vaid N.B., Narang Y., Suneja A., Guleria K. A Randomised Controlled Trial Comparing the Efficacy and Side-Effects of Intravaginal Ring (Nuvaring (*))

- With Combined Oral Hormonal Preparation in Dysfunctional Uterine Bleeding. J Clin Diagn Res. 2016;10(3):21–24. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16545.7516.
18. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Издательство Н-Л. 2002:452 [Baskakov VP, Tsvelev Yu.V., Kira E.F. Endometriosis disease. SPb.: Publishing House N-L. 2002:452 (in Russ.).]
19. Адамян Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013:65. [Adamyan L.V. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients. M., 2013:65 (in Russ.).]
20. Koga K., Takemura Y., Osuga Y. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. Hum Reprod. 2006;21:2171–2174.
21. Lee D.-Y., Kim Y., Kim M.J. et al. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. Gynecol Endocrinol. 2011;27(10):733–736.
22. Vercellini P., Somigliana E., Vignani P. et al. Blood on the Tracks from corpora lutea to endometriomas. BJOG. 2009;116:366–371.
23. Seo J.W., Lee D.-Y., Yoon B.-K. Choi D.K. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;208:81–85.
24. ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;101(4):927–935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
25. Roumen F.J.M.E., op ten Berg M.M.T., Hoomans E.H.M. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®): First experience in daily clinical practice in The Netherlands. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2006;11:14–22. DOI: 10.1080/13625180500389547
26. Milsom I., Lete I., Bjertnaes A., Rokstad K., Lindh I., Gruber CJ. et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. Hum Reprod. 2006;21:2304–2311. DOI:10.1093/humrep/del162.
27. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives Contraception. 2006;74(3):220–223. DOI:10.1016/j.contraception.2006.03.022.

Всероссийская Конференция РОАГ
с международным участием

Здоровье женщины и ребенка: от прошлого к будущему

3 октября 2018

г. Ялта

отель «Ялта-Интурист», ул. Дражинского, 50

При поддержке

- Совет Федерации
- Министерство здравоохранения Республики Крым
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова
- ГБУЗ РК Республиканская клиническая больница им. Николая Александровича Семашко
- Международное общество по изучению современных репродуктивных технологий проблем брака, материнства, отцовства и детства «ЗДОРОВАЯ СЕМЬЯ»
- Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
- Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского

Контакты

Старший менеджер проекта
Чвикова Дарья
chdm@medwebexpo.ru
+7 495 699 36 55, +7 985 424 33 30

Менеджер проекта
Пономарева Анастасия
pea@medwebexpo.ru
+7 495 650 79 55, +7 926 758 10 08

Научные руководители
мероприятий РОАГ

Владимир Николаевич СЕРОВ
Президент Российского общества
акушеров-гинекологов, академик РАН

Геннадий Тихонович СУХИХ
Директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
вице-президент Российского общества
акушеров-гинекологов, академик РАН

Председатели

КРУГЛЫЙ Владимир Игоревич
ГОЛЕНКО Александр Иванович
ФИЛОНОВ Андрей Владимирович
ДОБРОХОТОВА Юлия Эдуардовна
БЕГЛИЦА Дмитрий Анатольевич
ЛИВШИЦ Игорь Владимирович



Реклама

Технический организатор: <http://medwebexpo.ru/>
Информационный партнер: <https://vrachivmeste.ru/>

Железодефицитная анемия у беременных женщин: стратегия и тактика (пострелиз)

5–8 сентября 2018 г. в Санкт-Петербурге состоялся XXVI Европейский конгресс перинатальной медицины (ЕСРМ 2018). Впервые Россия была выбрана для проведения этого крупнейшего международного мероприятия. На церемонии открытия президент ЕСРМ Моше Ход (Израиль) подчеркнул, что анемия — самое распространенное осложнение беременности, на сегодняшний день ею страдают более 56 млн беременных женщин во всем мире. 7 сентября в рамках сессии «Осложнения беременности» выступила Ирен Цетин, профессор акушерства и гинекологии Миланского университета, директор департамента матери и ребенка и департамента акушерства и гинекологии больницы Луиджи Сакко (Милан, Италия) с докладом о роли железодефицитной анемии (ЖДА) при беременности и методах ее коррекции. Во время презентации Ирен Цетин представила Тардиферон как оптимальный выбор для лечения и профилактики ЖДА у беременных женщин и поделилась опытом применения препарата.

Iron deficiency anemia in pregnant women: strategy and tactics (postrelease)

On September 5-8, 2018 in St. Petersburg, the XXVI European Congress of Perinatal Medicine (ЕСРМ 2018) was held. For the first time, Russia was chosen to host this major international event. At the opening ceremony, ЕСРМ President Moshe Hod (Israel) stressed that anemia is the most common complication of pregnancy, to date, it suffers more than 56 million pregnant women around the world. On September 7, Irene Cetin, Full Professor of Obstetrics and Gynecology at the University of Milan, Head of the Department of Mother and Child and the Department of Obstetrics and Gynecology of Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy, made a presentation on the role of iron deficiency anemia in pregnancy and methods of its correction during the session «Complications of Pregnancy». During the presentation, Irene Cetin introduced Tardyferon as an optimal choice for the treatment and prevention of iron deficiency anemia in pregnant women and shared experience of using the drug.

Железо является важным микроэлементом, участвующим во многих процессах, обеспечивающих жизнедеятельность организма. В качестве ключевого компонента оно участвует в доставке кислорода в органы и ткани, что важно для обеспечения их функционирования.

У женщин репродуктивного возраста нередко отмечается железодефицит, приводящий к ЖДА. Он может быть связан с хронической кровопотерей во время менструаций или некоторых заболеваний. Во время беременности также возможен дефицит данного микроэлемента — он активно расходуется и на потребности матери, и на развитие плода. ЖДА может возникнуть и вследствие обильной кровопотери во время родов.

Всасывание железа зависит от множества факторов, к ним относятся в первую очередь питание и состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При наличии воспаления в организме повышается содержание гепсидина — регуляторного белка, нарушающего всасывание железа в ЖКТ, в связи с чем развивается ЖДА. У пациентов, страдающих ожирением, также может увеличиваться уровень гепсидина.

УРОВЕНЬ ЖЕЛЕЗА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Общая потребность в железе во время беременности составляет 1190 мг. Между тем среднее потребление данного микроэлемента при беременности у женщин во всех развитых странах — ниже рекомендованных норм, о чем свидетельствуют результаты проведенного мета-анализа [1], в ходе которого исследовалось среднее потребление железа беременными женщинами по всему миру (США, Канада, страны Европы, Австралия, Япония и др.). Были проведены исследования, связанные с потреблением железа в I–III триместрах, затем эти результаты срав-

нили с европейскими и американскими рекомендациями по потреблению железа. В США рекомендовано потреблять железа 22 мг/сут, в Европе — 19,7 мг/сут. Оказалось, что в большинстве стран женщины потребляли практически в 2 раза меньше необходимого количества железа, особенно это касается Японии, наибольшие показатели регистрировались в США и Канаде.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЖДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Даже в развитых странах ЖДА является одним из самых частых осложнений беременности — отмечается в 25–50% случаев. ЖДА наблюдается также в 50% случаев после родов. Во время беременности происходит физиологическое снижение уровня гемоглобина, которое не зависит от дефицита железа, данное состояние связано с гемодилюцией. Однако если уровень гемоглобина снижается ниже 110 г/л, развивается патологическая анемия. Последствия ЖДА заключаются в увеличении вероятности развития преэклампсии и материнской смертности. Кроме того, возрастает риск задержки внутриутробного развития плода, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов.

В долгосрочной перспективе у детей, рожденных матерями с ЖДА, имеется повышенный риск развития метаболического синдрома во взрослом возрасте и изменений когнитивной функции. Как было показано в большом количестве исследований, при наличии ЖДА у беременной женщины снижаются запасы железа у плода, что приводит к уменьшению количества нефронов. Вследствие этого могут развиваться артериальная гипертензия и нарушения функции почек.

Наличие ЖДА оказывает неблагоприятное влияние на плод с самого начала беременности. Так, снижение

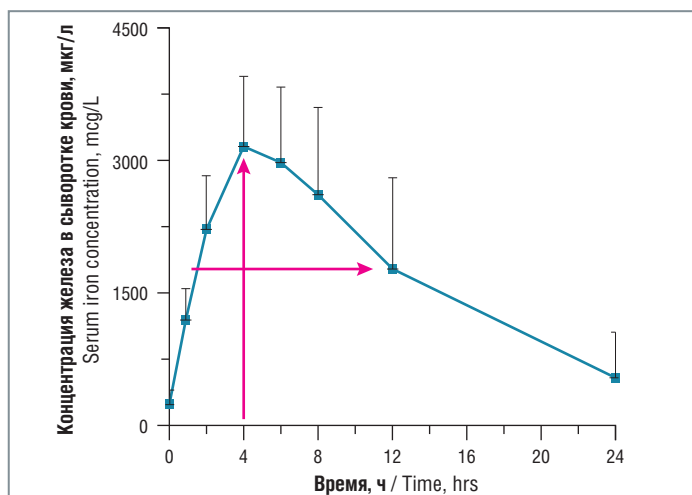


Рис. 1. Уровень железа в сыворотке крови после однократного приема препарата Тардиферон [2]

Fig. 1. Serum iron level after a single dose of Tardyferon [2]

уровня гемоглобина на 12-й нед. беременности коррелирует с увеличением риска развития гипотрофии плода. При повышении уровня гемоглобина на каждые 10 г/л в первой половине беременности риск гипотрофии плода снижается на 30%. При этом уровень ниже 110 г/л ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития гипотрофии.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

К факторам риска развития ЖДА при беременности следует отнести обильные и/или длительные менструации, низкое потребление продуктов, содержащих железо, питание матери (его качество, режим питания, доступность микроэлементов), возраст матери (вероятность плохого исхода беременности повышена у беременных в подростковом возрасте и старородящих женщин), индекс массы тела у матери до беременности (при ожирении наблюдаются повышение уровня гепсидина и снижение всасывания железа), короткий интервал между беременностями.

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Необходимо определять уровень железа у всех беременных женщин и выявлять факторы риска развития

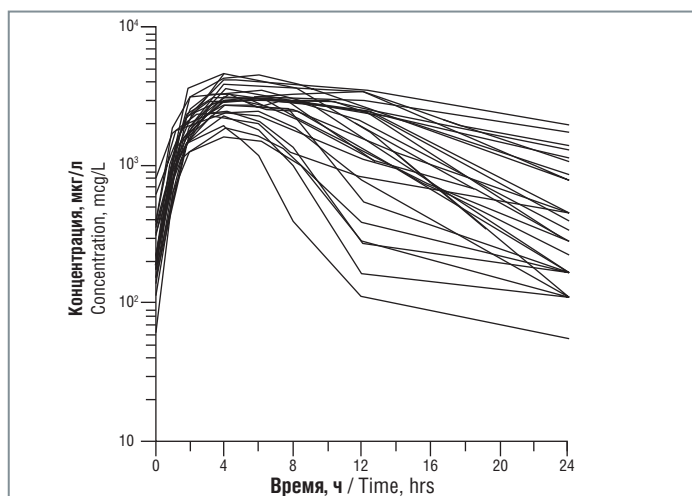


Рис. 2. Профили концентрации железа у пациенток после однократного приема препарата Тардиферон

Fig. 2. Profiles of iron concentration in study patients after a single dose of Tardyferon [2]

дефицита железа, связанные и не связанные с питанием. Уже на ранних сроках беременности следует определять содержание железа у женщин с обильными и/или длительными менструациями в анамнезе и питанием с низким содержанием железа. В случае раннего обнаружения дефицита железа врач может назначить соответствующие препараты для его восполнения. Профилактика железодефицита и ЖДА во время беременности заключается в применении препаратов железа, консультировании женщин по вопросам питания и контроле за наличием инфекций. Во время беременности рекомендован пероральный прием препаратов железа для обеспечения его достаточных запасов.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Основные факторы успешного лечения ЖДА при беременности — это эффективность, переносимость и приверженность терапии. Препараты железа в первую очередь рекомендовано применять в пероральной форме. Имеющиеся в настоящее время препараты железа различаются по дозировке, химическому составу и форме железа (двухвалентное и трехвалентное железо). Существуют лекарственные формы с быстрым и модифицированным высвобождением железа. Трехвалентное железо должно быть преобразовано в двухвалентное перед всасыванием в ЖКТ. Препараты двухвалентного железа обладают хорошей биодоступностью (в 3–4 раза выше, чем у трехвалентного), эффективностью, переносимостью, выгодны с фармакоэкономической точки зрения. Данная форма железа рекомендована ВОЗ.

БИОДОСТУПНОСТЬ СУЛЬФАТА ЖЕЛЕЗА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Наилучшее всасывание отмечается у сульфата железа пролонгированного высвобождения. Таким препаратом является Тардиферон (компания «Пьер Фабр», Франция), обладающий оптимальными фармакокинетическими характеристиками.

В многоцентровом открытом исследовании с участием 29 небеременных женщин в возрасте от 23 до 45 лет с ЖДА, уровнем гемоглобина от 85 до 105 г/л и уровнем ферритина в сыворотке крови менее 15 мкг/л изучалась фармакокинетика железа после приема Тардиферона [2]. Женщины получили однократно две таблетки Тардиферона по 80 мг внутрь, затем в течение суток исследовались образцы крови пациенток. Время до достижения пиковой концентрации составило 4 ч, а уровень железа сохранялся повышенным до 12 ч (рис. 1). У пациенток регистрировалась низкая вариабельность уровня железа (рис. 2).

Таким образом, при приеме препарата Тардиферон происходит пролонгированное высвобождение железа в ЖКТ, что обеспечивает оптимальное всасывание железа в двенадцатиперстной кишке. Повышенный уровень железа в сыворотке крови сохраняется до 12 ч. При этом Тардиферон обладает хорошей переносимостью, отмечается низкая частота возникновения нежелательных эффектов со стороны ЖКТ.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГЛОБИНА И ФЕРРИТИНА НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ТАРДИФЕРОН

Данная форма железа является наиболее предпочтительной, что было показано в рандомизированном

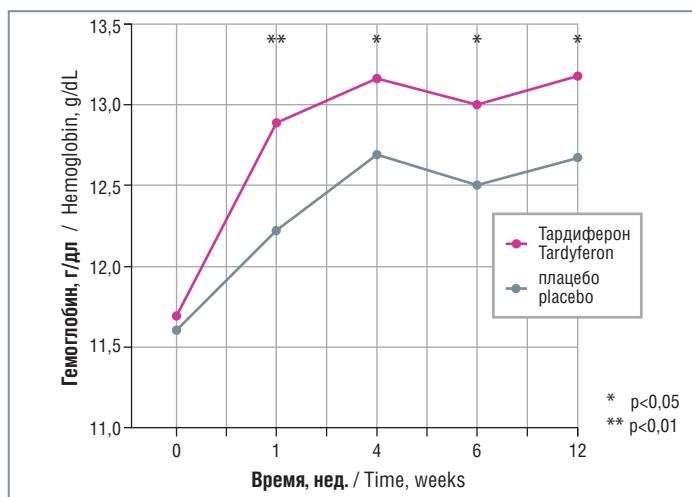


Рис. 3. Уровень гемоглобина в течение 12 нед. в группах приема Тардиферона и плацебо [3]

Fig. 3. Hemoglobin level for 12 weeks in the group receiving Tardyferon and placebo [3]

плацебо-контролируемом исследовании, где изучалось влияние приема препаратов железа после родов на параметры эритроцитов и железа у женщин с дефицитом железа без анемии [3]. В исследовании участвовали 52 беременные женщины со следующими показателями: ферритин в сыворотке крови < 15 мкг/л, гемоглобин >11 г/л до родов и >10 г/л после родов. Пациенток разделили на 2 группы: 28 женщин получали Тардиферон по 1 табл./сут во время еды, 24 — плацебо по 1 табл./сут во время еды в течение 12 нед. По данным исследования, уровень гемоглобина был статистически достоверно выше в группе Тардиферона по сравнению с таковым в группе плацебо уже с 1-й нед. терапии (рис. 3).

Аналогичные результаты были получены и для уровня ферритина (рис. 4). Через 3 мес. терапии уровень ферритина в группе Тардиферона повысился на 98%.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Анализ переносимости препаратов железа продемонстрировал, что Тардиферон по данному показателю сопоставим с трехвалентным железом. Так, нежелательные

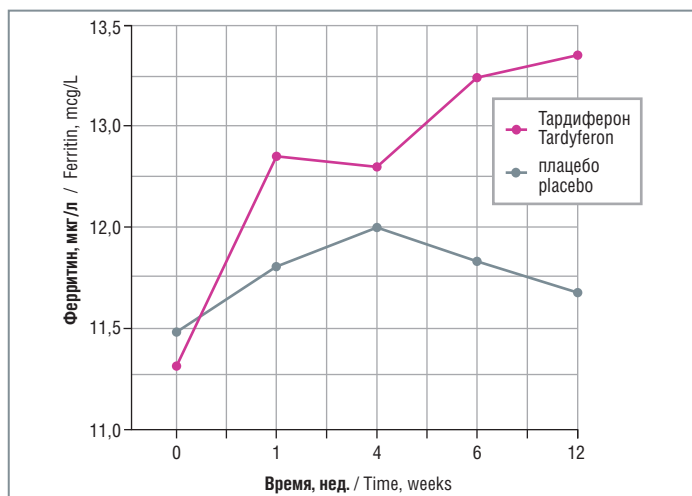


Рис. 4. Уровень ферритина в течение 12 нед. в группах приема Тардиферона и плацебо [3]

Fig. 4. Ferritin level for 12 weeks in the group receiving Tardyferon and placebo [3]

Тардиферон® 80 мг

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ^{1, 2}

ПЕРЕНОСИМОСТЬ⁴



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ^{3, 4}

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА⁵

- ЗАМЕДЛЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений⁴
- БЫСТРАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ УРОВНЯ НЬ и полное восстановление запасов железа^{2, 3}
- ДВУХВАЛЕНТНОЕ ЖЕЛЕЗО рекомендовано ВОЗ⁶



Реклама

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»
119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre-russia.ru
Информация только для медицинских работников

1. Kaltwasser. European Journal of Clinical Investigation, 1991; 21: 436-442. 2. Breyman S, Krafft A. British Journal Of Gynecology : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2004, Vol. 111, pp. 1-6. 3. Fadeenko GD, Kushnir IE. Tardyferon® in the treatment of iron deficiency anemia: clinical efficacy and safety. Suchasna Gastroenterologia. 2009;5(49): 74-80. 4. Palacios. Gynecological Endocrinology, 2011; 27(S(1)): 1126-1130. 5. Инструкция Тардиферон. Регистрационный номер. П N013865/01. 6. WHO. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary healthcare. World Health Organization 1989.

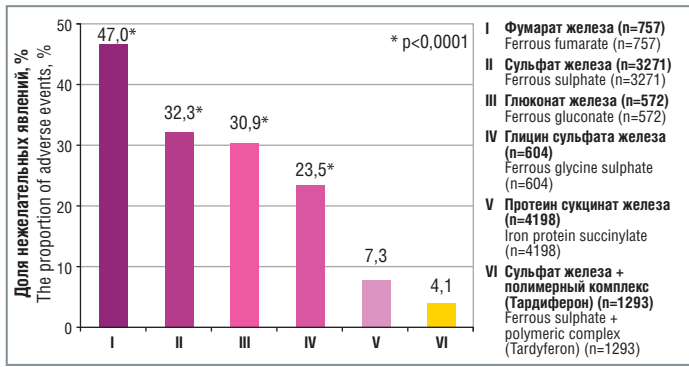


Рис. 5. Доля нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема различных препаратов железа (80–120 мг) [4]

Fig. 5. Ratio of adverse events from the gastrointestinal tract in patients receiving various preparations of iron (80–120 mg) [4]

явления со стороны ЖКТ регистрировались в 47% случаев при приеме фумарата железа, в 30,9% — при приеме глюконата железа и лишь в 4,1% — после употребления полимерного комплекса сульфата железа [4] (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение еще раз подчеркнем, что всем беременным женщинам необходимо регулярно проверять уровень железа в крови и начинать делать это как можно раньше (с первых недель беременности). Врачу, наблюдающему беременных женщин, следует помнить о возможности назначения препаратов железа и о том, что данные препараты отличаются своими фармакокинетическими свойствами. Тардиферон (сульфат железа пролонгированного высвобождения) характеризуется минимальным количеством нежелательных явлений при максимальной биодоступности.

Литература/References

1. Blumfield M.L. et al. Micronutrient intakes during pregnancy in developed countries: systematic review and meta analysis. *Nutr Rev.* 2013;72:118–132.
2. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg).* 2017. DOI: 10.1055/s-0043-123671.
3. Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E. et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo-controlled study. *BJOG.* 2005;112(4):445–50.
4. Cancelo-Hidalgo M., Castelo-Branco C., Palacios S. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):291–303.

Реклама

Стань частью

ФРМЖ



ABSTRACT
 Microscopic polyangiitis: peculiarities of a clinical course and diff...
 Myasoedova S.E.¹, Manokhin V.Yu.², Afanasyeva I.E.³
 ... Medical Aca...
 ... gional Clinical...
 ... polyangiitis (M...
 ... enc...

ЖЗД

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансионной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font – Times New Roman, font size – 12, the volume of the original article – up to 10 pages, literature review – up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток¹
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы^{1,2}
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой³

Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг.
длительность курса
лечения 6 месяцев

Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксилирует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

Показания к применению:

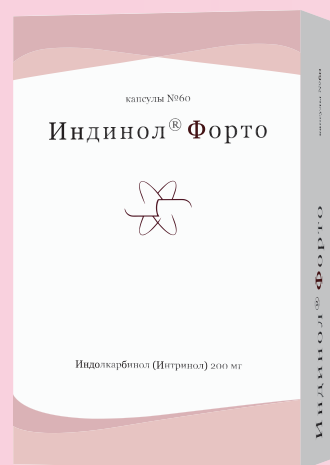
Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

¹Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56-62.

²Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestron ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000;11:635-640.

³Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

* Среди продуктов компании ИльямиксГрупп



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА