

## АКУШЕРСТВО/ГИНЕКОЛОГИЯ

### ЭНДОМЕТРИОЗ

Дифференцированный подход к послеоперационной гормономодулирующей терапии больных с эндометриозом; клинический случай успешного хирургического лечения экстрагенитального эндометриоза

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза; комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза; современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза

### ПАТОЛОГИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ультразвуковые особенности состояния плаценты у беременных при табакокурении; состояние гемодинамики у беременных с посткоммоционным синдромом; профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных





# ФЕРЛАТУМ ФОЛ®

ЖЕЛЕЗА ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ + КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ ПЕНТАГИДРАТ

## СИЛА СОЕДИНЕНИЯ!

ЛСР-004031/07 от 21.11.2007



**Ферлатум Фол® оптимален по соотношению безопасности и эффективности благодаря содержанию трехвалентного железа, интегрированного в белковую матрицу (железа протеин сукциниллат) в жидкой форме с приятным вкусом!¹**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или жалобе на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты [safety-ru@italfarmaco.ru](mailto:safety-ru@italfarmaco.ru).

1. Радзинский В.Е., Войташевский К.В., Лечение железодефицитной анемии беременных, Журнал StatusPraesens, №4/2017.



Производитель: «Италфармако С.п.А.», Италия, 20126, Милан, Вьяле Фульвио Тести 330  
ООО «ИТФ»: 115432, Россия, Москва, проспект Андропова, д. 18, корп. 6, офис 4-01,  
тел.: +7 (495) 933 14 58, факс: +7 (495) 626 56 58, [www.italfarmaco.ru](http://www.italfarmaco.ru)

## РМЖ

№ 2(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

**шеф-редактор**  
Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**  
А.А. Делендик

**редактор-корректор**  
В.Н. Калинина

**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

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»  
Адрес: 107023, Москва,  
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 228669

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС77-41718

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

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

28.02.2018

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Миома матки. Безоперационное лечение**  
*Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, И.Ю. Гончаров* ..... 3

**Альтернативные методы лечения климактерического  
синдрома**  
*И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова* ..... 8

**Лечение рецидивирующего вульвовагинального  
кандидоза у женщин, планирующих беременность**  
*И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Герасименко* ..... 13

**Результаты применения бовгиалурионидазы азоксимера  
в комплексной терапии воспалительных заболеваний  
органов малого таза**  
*Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Филатова, И.И. Гришин* ..... 19

**Ультразвуковые особенности состояния плаценты,  
пуговины, амниона у беременных при табакокурении**  
*Е.М. Грызунова, А.Н. Баранов, А.Г. Соловьев, Е.В. Казакевич,  
Г.Н. Чумакова, Л.Г. Киселева, О.А. Харькова* ..... 23

**Состояние церебральной гемодинамики у беременных  
с посткоммоционным синдромом**  
*В.В. Симрок, И.В. Цыганенко* ..... 26

## ОБЗОРЫ

**Коррекция железодефицитной анемии у пациенток  
с акушерско-гинекологической патологией  
(фармакоэкономический сравнительный анализ)**  
*Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова* ..... 29

**Предменструальный синдром: этиопатогенез,  
классификация, клиника, диагностика и лечение**  
*А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Н.Н. Кузенкова, А.Д. Никонец, А.М. Елисаветская,  
Н.А. Никитина, З.А. Нестеренко, Н.А. Солдатенкова, Д.В. Бабурин* ..... 34

**Антисептики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных  
инфекций или новые перспективы и ожидания?**  
*Ю.Э. Доброхотова, О.Е. Семиошина* ..... 39

**Выбор между гормональной и альтернативной терапией  
в периоде менопаузального перехода и постменопаузе**  
*И.В. Кузнецова* ..... 43

**Современные подходы к верификации диагноза  
бактериального вагиноза и тактике ведения**  
*Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова, Т.П. Князева* ..... 48

**Эффективность и комплаентность терапии  
вульвовагинального кандидоза при беременности**  
*В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Н.А. Ломова, Д.Н. Кокоева* ..... 54

**Железодефицитная анемия беременных:  
профилактика и лечение**  
*Ю.Э. Доброхотова, И.В. Бахарева* ..... 59

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Дифференцированный подход  
к послеоперационной гормономодулирующей терапии  
больных с эндометриозом**  
*Н.С. Кузьмина, В.Ф. Беженарь, А.С. Калугина* ..... 65

**Случай успешного хирургического лечения  
экстрагенитального эндометриоза**  
*Т.В. Дресвянская, И.А. Прусов, А.П. Фокина, Р.А. Бичурин, В.Е. Надич,  
О.Ф. Позднякова, С.В. Ошуева, И.А. Никитенко, Н.И. Сафронова, Е.В. Серова* ..... 70

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**
**Каприн А.Д.**, академик РАН

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**
**Бабанов С.А.**, профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Древаль А.В.**, профессор, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Карпов Ю.А.**, профессор, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

**Маркова Т.П.**, профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Пирадов М.А.**, академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Чичасова Н.В.**, профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Яковлев С.В.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**
**Аведисова А.С.**, профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, профессор ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Геппе Н.А.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Игнатова Г.Л.**, профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Козлов Р.С.**, профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Колобухина Л.В.**, профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, профессор, МКНЦ ДЗМ

**Рязанцев С.В.**, профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»

**Серов В.Н.**, академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

**Шляпников С.А.**, профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва


## Уважаемые коллеги!

*Мы рады предложить вам очередной выпуск нашего журнала. В этом номере рассмотрены актуальные вопросы лечения миомы матки, консервативные подходы, возможности избежать хирургического этапа или технически облегчить его. Обсуждаются проблемы негормонального ведения климактерических нарушений. Освещены вопросы выбора препарата для лечения анемии. Важной задачей в современном акушерстве являются лечение вульвовагинального кандидоза, восстановление микрофлоры влагалища. Специалистов заинтересует сообщение о терапии бактериального вагиноза с детальным рассмотрением микрофлоры влагалища и эффекта лекарственных средств. Новым аспектом в исследовании вынашивания беременности является влияние повреждений ЦНС на гестационный процесс, рассматриваются вопросы диагностики и профилактики тяжелых осложнений. Курение и беременность — недопустимое сочетание — работа, представленная вашему вниманию, убедительно еще раз доказывает это. И наконец, рассматриваются важные вопросы лечения эндометриоза, включая правильный подбор препаратов для послеоперационного ведения пациенток с целью наиболее щадящего воздействия на овариальный резерв.*

*Приглашаем вас, коллеги, на II Евразийский саммит «Женское здоровье», который пройдет в Москве с 28 по 31 мая 2018 г. Более подробную информацию вы найдете на страницах журнала.*

*Мы ждем вас!*

*Главный редактор  
РМЖ «Акушерство/Гинекология»,  
доктор медицинских наук, профессор  
Юлия Эдуардовна Доброхотова*

# Миома матки. Безоперационное лечение

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.Ю. Ильина, И.Ю. Гончаров

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

## РЕЗЮМЕ

У пациенток детородного возраста в структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает одно из ведущих мест. Если больной миомой матки не показано оперативное лечение, то необходимо рассмотреть вопрос об альтернативных методах. Несомненная роль прогестерона в развитии миомы матки является адекватным обоснованием использования антигестагенов в терапии данного заболевания.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата Гинестрил® в дозе 50 мг/сут при лечении симптомной миомы матки размером до 12 нед. условной беременности.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 60 больных с симптомной миомой матки до 12 нед. условной беременности. Пациентки были поделены на группы: 1-й группе (n=30) назначался препарат Гинестрил® в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 мес., лечение начиналось со второго дня менструального цикла; 2-й группе (n=30) назначался бусерелин инъекционно по стандартной схеме в течение 6 мес. Проведено комплексное клинико-анамнестическое, инструментальное и лабораторное обследование: ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование гормонального профиля, гистероскопия. Эффективность терапии оценивалась через 3 и 6 мес. в ходе лечения, через 3 и 6 мес. после окончания приема препарата.

**Результаты исследования:** при применении Гинестрила® отмечается менее выраженное уменьшение объема матки, чем при приеме бусерелина, но эффект после лечения сохраняется дольше.

**Вывод:** клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил® позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** миома матки, медикаментозное лечение, гистероскопия, ультразвуковое исследование, объем матки, эстрадиол, прогестерон, бусерелин, мифепристон, Гинестрил.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 3–6.

## ABSTRACT

Uterine myoma. Non-surgical treatment

Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Uterine myoma occupies one of the leading positions in the structure of gynecological diseases among the women of childbearing age. If the woman with uterine myoma have no indications for the surgical treatment, then it is necessary to consider the question of alternative methods of treatment. The role of progesterone in the development of uterine myoma provides enough justification for the use of antigestagens in the therapy of this disease.

**The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of Gynestril® at a dose of 50 mg / daily when used in the treatment of symptomatic uterine myoma with the size of up to 12 weeks of conditional pregnancy.

**Patients and Methods:** The study involved 60 female patients with symptomatic uterine myoma with the size of up to 12 weeks of conditional pregnancy. Patients were divided into groups: group 1 (n = 30) received Gynestril® at a dose of 50 mg daily for 6 months, treatment started on the second day of the menstrual cycle. Group 2 (n = 30) received buserelin in injections according to the standard scheme for 6 months. During a complex examination, in addition to clinical and anamnestic methods, instrumental and laboratory methods were used: ultrasound examination of pelvic organs, hormonal profile, hysteroscopy. The effectiveness of the therapy was evaluated after 3 and 6 months of treatment, after 3 and 6 months of finishing the drug intaking.

**Results:** the use of Gynestril® provides less pronounced changes in the decrease of the uterine size as compared to buserelin, but it has a longer effect after treatment.

**Conclusion:** clinical efficacy and good tolerability of the Gynestril® allows its successful use for the treatment of the uterine myoma in women of reproductive age.

**Key words:** uterine myoma, medication, hysteroscopy, ultrasound, uterine size, estradiol, progesterone, buserelin, mifepristone, Gynestril.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment // RMJ. 2018. № 2(1). P. 3–6.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного возраста [1–3]. У пациенток детородного

возраста в структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает одно из ведущих мест. Несмотря на совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения, частота встречаемости данной патоло-

гии не только не снижается, но и отмечается тенденция к ее неуклонному росту (E. Tamawa et al., 2011). Данная доброкачественная гормонально зависимая опухоль требует преимущественно радикального лечения, в связи с чем по поводу миомы матки выполняется до 50–70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах [1, 4, 5].

Однако, по данным зарубежной и отечественной литературы, у 50% пациенток в ближайшие и отдаленные сроки после оперативного вмешательства существенно ухудшается качество жизни, появляются психоэмоциональные, нейроэндокринные и соматические нарушения. Резко возрастает дефицит половых стероидов (прежде всего, эстрогенов), что способствует системным изменениям в органах и тканях, дефицит андрогенов усугубляет клиническую картину. Такие же изменения возникают в 30% случаев у пациенток после гистерэктомии с сохранением придатков с одной или с обеих сторон [6–8]. Развитие подобной симптоматики связано со снижением функции яичников из-за нарушения анатомии, иннервации и кровоснабжения [6, 8].

В вопросе реабилитации пациенток после гинекологических операций наиболее значимой является проблема отдаленных результатов гистерэктомии [8]. Если больной миомой матки не показано оперативное лечение, то необходимо рассмотреть вопрос об альтернативных методах. На сегодняшний день активно обсуждается вопрос профилактики развития и консервативного лечения миомы матки, что в некоторой степени может уменьшить число хирургических вмешательств.

Учитывая, что определенную роль в развитии миомы матки играют эстрогены и различные изоформы прогестерона в сочетании с повышенным содержанием митогенных факторов роста, гормональной терапии отведено ведущее место в консервативном лечении данного заболевания [1, 9–11].

В литературе есть мнение, что при бессимптомном течении миом, за исключением миом больших размеров (более 5 см), нет оснований для назначения лекарственных средств [1, 4]. По данным других авторов, выжидательная тактика при бессимптомном течении миомы матки и небольших размерах недопустима, т.к. в последующем это может привести к оперативному лечению [12, 13].

Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптоматику, обусловленную миомой матки, но и временно воздействовать на объем миоматозных узлов. Однако продолжительность лечения ограничена сроком 6 мес. в связи с риском побочных эффектов. После отмены препарата через 2–3 мес. объемы миоматозных узлов приближаются к исходным параметрам [1, 14].

В настоящее время для лечения миомы матки используется улипристала ацетат, который влияет на размер миоматозного узла, не оказывая при этом побочных гипоэстрогенных эффектов [1, 15].

Мы представляем опыт медикаментозного лечения миомы матки синтетическим стероидным препаратом, конкурентным ингибитором прогестерона – мифепристоном (Гинестрил®). Клинический эффект его обусловлен бло-

кированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Препарат является также антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. В настоящее время используется в качестве монотерапии у больных миомой матки. Одной из важнейших особенностей действия Гинестрила является отсутствие гипоэстрогений, поэтому не наблюдается ни вазомоторных симптомов, ни снижения минеральной плотности костной ткани. Рекомендованная доза для лечения миомы матки – 50 мг/сут.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата Гинестрил® в дозе 50 мг/сут при лечении симптомной миомы матки размером до 12 нед. условной беременности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе оценки эффективности препарата на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова (Москва) было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 60 больных миомой матки.

Критерий отбора в исследование – наличие симптомной миомы матки до 12 нед. условной беременности.

Из исследования исключались больные: в возрасте более 45 лет; с миомой матки с узлами 0-го типа субсерозной и субмукозной локализации; полипами эндометрия, атипичической гиперплазией и раком тела матки; опухолями яичников и молочных желез; подозрением на саркому матки; острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелой соматической патологией; размерами матки более 12 нед. условной беременности; аллергическими реакциями на мифепристон; беременностью; в периоде лактации.

В процессе комплексного обследования, кроме клинико-anamnestических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы.

1. Эхографическое исследование органов малого таза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось с ультразвуковым триплексным ангиосканированием сосудов малого таза с определением скорости кровотока по маточным, яичниковым артериям и их ветвям. Исследование выполнялось на аппарате Ultramarc-8 фирмы ATL (США), снабженном секторальным механическим датчиком с частотой 5,0, 7,5 и 10 МГц, и аппарате Acuson 128/XP-10 фирмы Acuson (США) с мультичастотным секторным датчиком 2,5–4 МГц, мультичастотным конвексным датчиком 2,5–3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 и 7,0 МГц. УЗИ выполнено сотрудниками отделения ультразвуковой диагностики ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.
2. Исследование гормонального профиля, включающее определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола в сыворотке крови, проводилось при помощи хемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппаратах Architect 2000 SR фирмы Abbott (Германия) до начала лечения, через 3 и 6 мес. после начала лечения в клинической диагностической лаборатории «Медсервис/Диагностика».
3. Гистероскопия выполнялась с помощью эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz (Германия) по стандартной методике. Для анестезиологического пособия при гистероскопии применяли внутривенный наркоз. Под контролем гистероскопии выпол-

няли раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки.

Препарат Гинестрил® назначался с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов 30 пациенткам в возрасте от 25 до 45 лет в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 мес., лечение начиналось со второго дня менструального цикла. Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $35,0 \pm 4,27$  года.

Для сравнения была выделена группа пациенток, которым с целью уменьшения размеров миомы матки назначался бусерелин инъекционно по стандартной схеме в течение 6 мес. Средний возраст пациенток 2-й группы составил  $38,2 \pm 3,4$  года.

Эффективность проведенной терапии оценивалась через 3 и 6 мес. в ходе лечения, через 3 и 6 мес. после окончания лечения.

При сборе анамнеза в 1-й группе 29 (96,7%) пациенток предъявляли жалобы на обильные менструации, у 12 из них менструации были болезненными и у 23 длительными (от 8 до 10 дней). При сборе анамнеза во 2-й группе 26 (86,7%) пациенток предъявляли жалобы на обильные менструации, у 8 из них менструации были болезненными и у 19 длительными (от 8 до 10 дней).

При проведении сравнительного анализа наследственности, детородной функции, гинекологического статуса, сопутствующей патологии обе группы были сопоставимы, значимых отличий не выявлено.

При УЗИ у большинства (58,6%) пациенток с миомой матки были выявлены единичные миоматозные узлы. В зависимости от локализации и характера роста 15% из них были отнесены к субсерозным узлам I типа, 27,1% – к субсерозным II типа, 18,7% – к интерстициальным и 41,1% – к субмукозным узлам II типа. Более чем у половины (53,4%) больных при изучении структуры и кровоснабжения узлов были выявлены интерстициальные и интерстициально-субсерозные миомы неоднородной экоструктуры, повышенной экзогенности с преобладанием периферической васкуляризации над центральной. В 31,9% случаев было установлено наличие гипоезогенных узлов с неоднородной экоструктурой и смешанной васкуляризацией, в большинстве случаев – субмукозных II типа. Еще один тип узлов – изоэзогенные с однородной экоструктурой и смешанным типом васкуляризации – относились преимущественно к интерстициальной локализации.

Учитывая наличие нарушений менструальной функции, до начала проведения терапии 19 (63,3%) пациенткам проводилось раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным морфологического исследования нарушений выявлено не было, и исследование было продолжено.

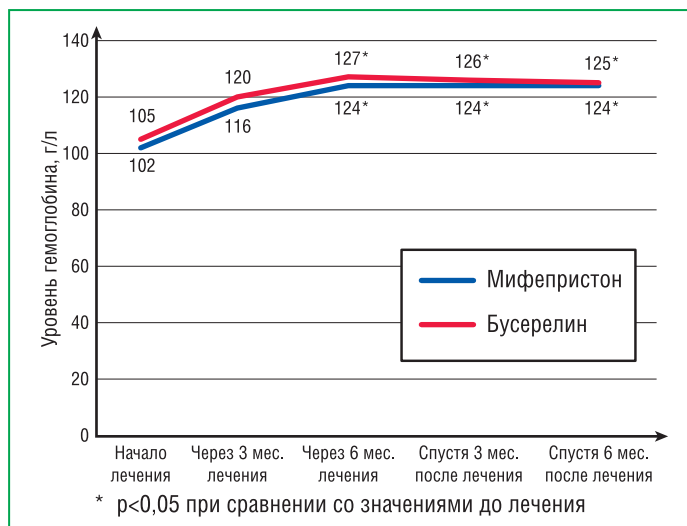


Рис. 1. Изменение уровня гемоглобина у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения и после него

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По итогам лабораторных исследований до начала лечения было установлено достоверное снижение основных показателей общеклинического анализа крови по сравнению с нормативными показателями, динамика уровня гемоглобина отображена на рисунке 1. По данным клинического анализа крови установлено достоверное снижение частоты анемии.

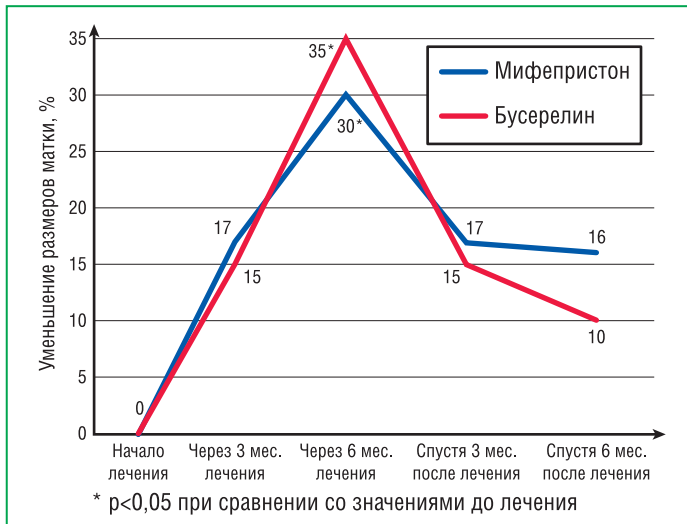
Данные литературы указывают на важную роль нарушений гормонального гомеостаза в патогенезе пролиферативных заболеваний [16, 17]. Однако в нашем исследовании у пациенток до лечения средние показатели ЛГ, ФСГ, эстрадиола находились в пределах референсных значений, установленных для репродуктивного возраста, и не имели достоверных различий. На фоне лечения мифепристомом и спустя 6 мес. после лечения значимых отличий не было. При применении бусерелина отмечалось закономерное достоверное повышение уровней ФСГ и ЛГ и достоверное снижение уровня эстрадиола до уровней, характерных для постменопаузального периода, с чем и были связаны побочные эффекты у пациенток 2-й группы. Однако через 6 мес. после лечения все показатели значимо не отличались от показателей, имевшихся до лечения (табл. 1).

При изучении динамики изменений размеров матки в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки у пациенток 1-й группы на 30%, у пациенток 2-й группы на 35%, т. е. на фоне лечения бусерелином отмечается более выраженное уменьшение объема матки. Однако через 6 мес. после лечения объем матки увеличил-

Таблица 1. Результаты исследования уровней гормонов у пациенток 1-й и 2-й групп до лечения, на фоне лечения и после его окончания

Показатель	Мифепристон, N=30			Бусерелин, N=30		
	до лечения	через 6 мес. лечения	через 6 мес. после лечения	до лечения	через 6 мес. лечения	через 6 мес. после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	7,6±3,1	7,9±3,4	8,2±2,5	8,2±4,1	36,8*±6,4	9,4±3,8
ФСГ, мМЕ/мл	10,2±2,6	9,4±3,6	9,4±2,8	9,1±4,2	44,9*±7,7	7,8±5,3
Эстрадиол, пкмоль/л	219,2±35,7	238,5±24,1	243,2±24,6	262,5±38,1	78,5*±21,4	249,3±30,4

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении со значениями до лечения



**Рис. 2.** Уменьшение размеров матки у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения и после него

ся, причем при использовании бусерелина более значительно (рис. 2).

У пациенток 1-й группы в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки в 1,2 раза через 3 мес. терапии, в 1,4 раза через 6 мес. Через 6 мес. после окончания лечения отмечалось незначительное увеличение объема матки, но при сравнении с исходными данными размеры матки были в 1,2 раза меньше. У пациенток 2-й группы в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки в 1,18 раза через 3 мес. терапии, в 1,5 раза через 6 мес. Через 6 мес. после окончания лечения отмечалось увеличение объема матки, но при сравнении с исходными данными размеры матки были в 1,1 раза меньше.

То есть при применении Гинестрила отмечается чуть менее выраженное уменьшение объема матки, чем при применении бусерелина (без статистически достоверной разницы между группами пациенток), но эффект после лечения сохраняется дольше (рис. 2).

В процессе лечения препаратом Гинестрил® отмечалось значительное увеличение толщины эндометрия на фоне аменореи в отличие от 2-й группы, где на фоне лечения отмечалось значительное уменьшение М-эхо. Так, через 3 мес. терапии у пациенток 1-й группы М-эхо увеличилось в 1,4 раза, через 6 мес. – в 1,9 раза, через 3 мес. по-

сле окончания терапии средняя величина М-эхо была меньше в 1,16 раза по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

На фоне применения препарата Гинестрил®, помимо увеличения толщины эндометрия, отмечалось изменение его структуры: неоднородность, множественные анэхогенные включения.

Учитывая данные УЗИ органов малого таза, в связи с подозрением на гиперплазию эндометрия в ходе исследования 11 (36,7%) пациенткам 1-й группы проводилось раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным гистологического исследования отмечался пролиферативный эндометрий с кистозным расширением желез, что не является морфологической картиной железистой гиперплазии эндометрия.

Учитывая результаты гистологического исследования (отсутствие гиперплазии эндометрия), от проведения раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии в дальнейшем отказались.

Сразу после отмены препарата пациентки 1-й группы отмечали обильную и продолжительную первую после проведенного курса лечения менструацию. При УЗИ органов малого таза после прекращения кровяных выделений патологии не выявлено, толщина эндометрия соответствовала ранней пролиферативной фазе. В дальнейшем нарушений менструальной функции не отмечалось.

## Выводы

Сравнительный анализ эффективности применения препаратов мифепристона и бусерелина показал преимущество препарата Гинестрил® (мифепристон) при лечении симптомной миомы матки у женщин. Изучение динамики изменений размеров матки в процессе лечения мифепристомом и бусерелином и после лечения показало достоверно значимое уменьшение размера матки по обоим препаратам, однако эффект после лечения Гинестрилом сохранялся дольше.

Клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил® позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

## Литература

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамьян. 2014. 100 с. [Mioma matki: diagnostika, lechenie i rehabilitacija. Klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh / pod redakciej L.V. Adamjan. 2014. 100 s. (in Russian)].
2. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil. 2013. Vol. 171 (2). P.329–332.
3. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366(5). P.409–420.
4. Национальное руководство. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, Сухих Г.Т., Радзинского В.Е. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2017. 1063 с. [Nacional'noe rukovodstvo. Ginekologija/ pod red. G.M. Savelevoj, Suhij G.T., Radzinskogo V.E. M.: GOJeTAR-Media. 2017. 1063 s. (in Russian)].
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: МИА. 2006. 174 с. [Tihomirov A.L., Lubnin D.M. Mioma matki. M.: MIA. 2006. 174 s. (in Russian)].
6. Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М. 2000. С. 135–167 [Makarov O.V., Smetnik V.P., Dobrohotova Ju.E. Sindrom postgisterjektomii. M. 2000. S. 135–167 (in Russian)].
7. Веревкина О.М. Корреляционные модели особенностей клинической картины постгистерэктомического синдрома // Аспирантский вестник Поволжья. Акушерство и гинекология. 2010. № 7–8. С.78–83 [Verevkin O.M. Korrelacijonnye modeli osobennostej klinicheskoj kartiny postgisterjektomicheskogo sindroma // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. Akusherstvo i ginekologija. 2010. № 7–8. S.78–83 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 2.** Динамика изменений размеров матки и толщины эндометрия у пациенток 1-й и 2-й групп в ходе исследования

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Через 6 мес. после лечения
Мифепристон				
Объем матки, см <sup>3</sup>	168,2±19,4	139,6±20,6	117,7*±14,2	141,3±17,3
М-эхо, мм	7,2±1,4	9,8*±2,5	13,8**±2,3	6,4±1,7
Бусерелин				
Объем матки, см <sup>3</sup>	202,8± 20,1	172,4±17,5	131,8*±16,8	182,5±18,1
М-эхо, мм	7,2±0,8	3,1±0,5	3,0±0,5	6,4±1,2

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  при сравнении со значениями до лечения, \*\*  $p < 0,05$  при сравнении со значениями в группе сравнения



# ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей  
терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования 160 пациенток)<sup>4</sup> и **предотвращает** появление новых<sup>1</sup>
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию<sup>2</sup>
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений<sup>2</sup>
- Однократный суточный **пероральный** прием<sup>3</sup>



**Гинестрил®**  
**Способ применения и дозы:**<sup>3</sup>  
По 1 таблетке 1 раз в день.  
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14-17 сентября 2004 г.

2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы //Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62-68.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.

4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема //Статус презенс №6, 2015)



603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Салганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

www.stada.ru  
Дата выхода: 1 квартал 2018 г.

Реклама

# Альтернативные методы лечения климактерического синдрома

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

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

## РЕЗЮМЕ

*Климактерический период — переход от репродуктивной фазы жизни к старости. Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия считается климактерический синдром — симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетососудистых, нейроэндокринных нарушений. В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов.*

**Цель исследования:** сравнительный анализ симптомов климактерического синдрома у пациенток, получавших Феминал, и у тех, кто не получал препаратов для коррекции проявлений климактерического синдрома в постменопаузальном периоде.

**Материал и методы:** всего обследовано 60 женщин с климактерическим синдромом, которых распределили в 2 группы. Пациенткам 1-й группы (n=30) назначали Феминал внутрь во время еды по 1 капсуле в день в течение 3-х месяцев. Пациентки 2-й группы (n=30) препаратов не принимали. Выраженность симптомов климактерического синдрома оценивали через 1 и 3 мес. от начала приема Феминала по вышеперечисленным критериям.

**Результаты исследования:** самочувствие пациенток на фоне лечения Феминалом значительно улучшилось, уменьшился модифицированный менопаузальный индекс, причем через 3 мес. на фоне лечения отмечалось его достоверное снижение. Также через 3 мес. лечения уменьшилось количество приливов, депрессивных и тревожных состояний в отличие от 2-й группы, где отмечалось некоторое ухудшение симптомов и увеличение их частоты.

**Заключение:** с целью снижения проявлений климактерического синдрома Феминал может быть рекомендован женщинам постменопаузального периода, у которых имеются абсолютные или относительные противопоказания к МГТ или в случаях нежелания принимать гормональные препараты.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, менопауза, фитоэстрогены, экстракт красного клевера, Феминал.

**Для цитирования:** Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 8–12.

## ABSTRACT

### Alternative methods of treatment of menopausal syndrome

Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M.

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

*Climacteric period is the transition from the reproductive phase of life to the old age. One of the earliest and the most common manifestations of the menopause pathology is climacteric syndrome — a symptom complex characterized by a combination of neuro-psychic, vegetovascular, neuroendocrine disorders. Currently, the method of choice for the treatment of women in menopause is the menopausal hormone therapy (MHT) with the use of natural estrogens or their analogues.*

**Aim:** *a comparative analysis of menopausal syndrome symptoms in patients who received Feminal and those who did not receive drugs for correction of manifestation of climacteric syndrome in the postmenopausal period.*

**Patients and Methods:** *60 women with climacteric syndrome were examined and divided into 2 groups. Patients of group 1 (n = 30) received Feminal orally with food for 1 capsule per day for 3 months. Patients of group 2 (n = 30) did not receive any medications. The severity of the symptoms of menopausal syndrome was assessed in 1 and 3 months after beginning the treatment with Feminal.*

**Results:** *treatment with Feminal provided a considerable improvement of the patients' well-being, and reduced the MMI (Modified Menopausal Index), which significantly decreased after 3 months of the treatment. Also, after three months of treatment, the number of hot flashes reliably reduced, the number of patients with depressive and anxious condition was lower than in group 2, where the patients had some worsening of symptoms, and the incidence of these symptoms increased.*

**Conclusion:** *Feminal can be recommended for postmenopausal women who have absolute or relative contradictions for the use of MHT, and for those who doesn't want to use hormonal drugs to reduce the manifestations of menopausal syndrome.*

**Key words:** *climacteric syndrome, menopause, phytoestrogens, red clover extract, Feminal.*

**For citation:** *Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative methods of treatment of menopausal syndrome // RMJ. 2018. № 2(1). P. 8–12.*

**К**лимактерический период — переход от репродуктивной фазы жизни к старости. Менопауза — это естественное и неизбежное событие, которое происходит в среднем в возрасте 51 года у женщин белой европеоидной расы и характеризуется этнической и региональной вариабельностью. В этот период происходят инволютивные процессы во всех органах и тканях организма женщины, связанные со снижением синтеза половых гормонов [1].

Точное определение стадии репродуктивного возраста важно с клинической и исследовательской точек зрения. Критерии, считающиеся «золотым стандартом» определения репродуктивного возраста, сформулированы Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10). К ним относятся количество антральных фолликулов и фолликулостимулирующего гормона. Антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В включены в качестве дополнительных критериев. Они имеют большее значение для репродуктолога и не являются обязательными для диагностики менопаузы, т.к. международные стандарты конкретных пороговых показателей для АМГ и ингибина В отсутствуют. Данные критерии также определяют стадии по выраженным вазомоторным симптомам и урогенитальной атрофии, в то время как другие менопаузальные симптомы не используются для определения стадии репродуктивного старения [2, 3].

Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия считается климактерический синдром — симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетососудистых, нейроэндокринных нарушений, резко снижающих качество жизни и являющихся предикторами множества более поздних нарушений, в т.ч. сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [4].

Основной целью терапии в климактерии является ликвидация дефицита эстрогенов и возникших вследствие этого ранних нарушений, а также профилактика постменопаузального остеопороза и атеросклероза [4–6].

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов [5].

МГТ уменьшает выраженность вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, снижает риск развития остеопороза, ишемической болезни сердца и других болезней, связанных со старением [7].

В 2016 г. на Всемирном конгрессе по менопаузе были утверждены следующие абсолютные противопоказания к назначению МГТ: рак молочной железы и эндометрия; кровяные выделения из половых путей неясной этиологии; венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия); артериальная гипертензия; тромбоэмболическая болезнь в настоящее время (стенокардия, инфаркт миокарда); заболевания печени в острой стадии или обострения; аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата; кожная порфирия (ферментопатия). Относительные противопоказания к МГТ: миома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и тромбоэмболия (в анамнезе), семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников в анамнезе [3].

Таким образом, существует ряд противопоказаний и ограничений относительно назначения и продолжительности МГТ. Кроме того, многие женщины отказываются от приема препаратов, применяемых при МГТ, и ищут

альтернативные способы облегчения проявлений климактерического синдрома, что определяет необходимость обращения к негормональным средствам лечения и профилактики менопаузальных расстройств и оценки их эффективности [2, 7].

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation — чередование, смена) — это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативная активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышение тромбогенного потенциала крови).

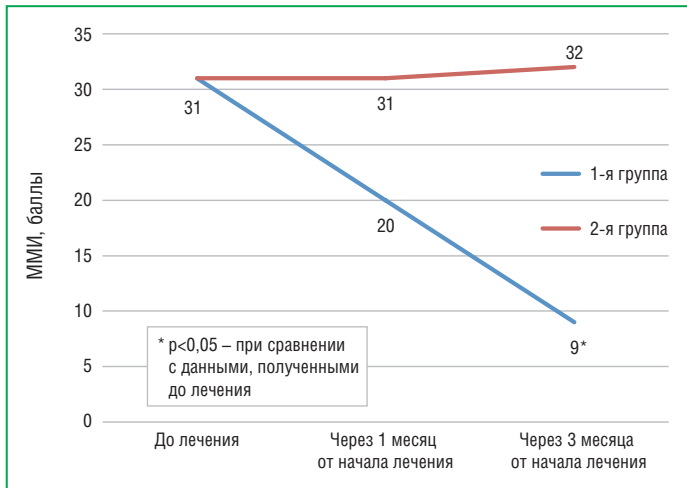
Согласно последним рекомендациям Всемирной ассоциации по менопаузе относительно сохранения здоровья женщин зрелого возраста (2016), имеется ограниченное количество данных высокого качества о влиянии нефармакологических методов воздействия и образа жизни на вазомоторные симптомы. Роль альтернативных методов в ведении пациенток в менопаузальном периоде как с целью облегчения симптоматики, так и для профилактики отдаленных осложнений остается противоречивой [2].

**Фитоэстрогены** — гормоноподобные соединения растительного происхождения, которые могут проявлять свойства агонистов либо антагонистов эстрогенов [2, 8, 9]. Среди различных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны. Самыми насыщенными источниками изофлавонов в природе являются красный клевер, соевые бобы и семена льна. Следует отметить, что красный клевер имеет ряд преимуществ перед другими источниками изофлавонов. Именно экстракт красного клевера содержит сразу 4 изофлавона: биоканин А (Biochanin A), формононетин (Formononetin), дайдзеин (Daidzein), генистеин (Genistein) — в то время как, например, в сое содержатся только 2 из этих субстанций: генистеин и дайдзеин. В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных исследований было показано, что прием экстракта красного клевера приводит к достоверно значимому снижению частоты приливов в отличие от плацебо. При этом не отмечено нежелательных явлений на фоне применения препарата [4, 10].

Более того, предполагается, что изофлавоны, содержащиеся в экстракте красного клевера, обладают большим потенциалом эстрогенного действия за счет трансформации в более активные вещества при абсорбции в кишечнике. Химическое строение фитоэстрогенов красного клевера имеет структурное сходство с  $17\beta$ -эстрадиолом, что определяет их способность активно вступать в контакт с эстрогеновыми рецепторами в отличие от других флавоноидов. В последнее десятилетие изофлавоны, содержащиеся в экстракте красного клевера, успешно используются для лечения симптомов и осложнений климакса [11–13].

Показаниями к применению фитоэстрогенов можно считать: абсолютные противопоказания к МГТ, климактерический синдром легкой и средней степени тяжести, сочетание относительных противопоказаний, предстоящее оперативное лечение, период обследования, невозможность получить консультацию гинеколога, предпочтения пациентки и врача [2].

Следует отметить, что основной задачей применения изофлавонов красного клевера является не полное устранение симптомов эстрогенного дефицита, а достижение удовлетворительного самочувствия и дальнейшего лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона [13].



**Рис. 1.** Динамика ММИ у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения

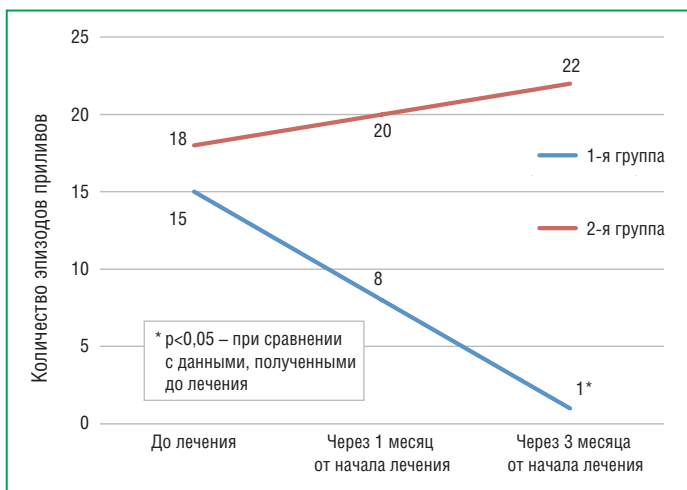
Изофлавоны красного клевера в составе Феминала способны улучшать психоэмоциональное состояние женщин с климактерическим синдромом, повышать качество жизни за счет устранения симптомов, характерных для эстрогендефицитного состояния [14].

Феминал — это экстракт красного клевера в капсулах, биологически активная добавка к пище. В основе лечебного действия препарата лежат свойства природных веществ — изофлавонов, которые извлекаются из красного клевера. Каждая капсула Феминала содержит около 40 мг чистых изофлавонов. Рекомендованный режим приема — 1 капсула 1 раз в день.

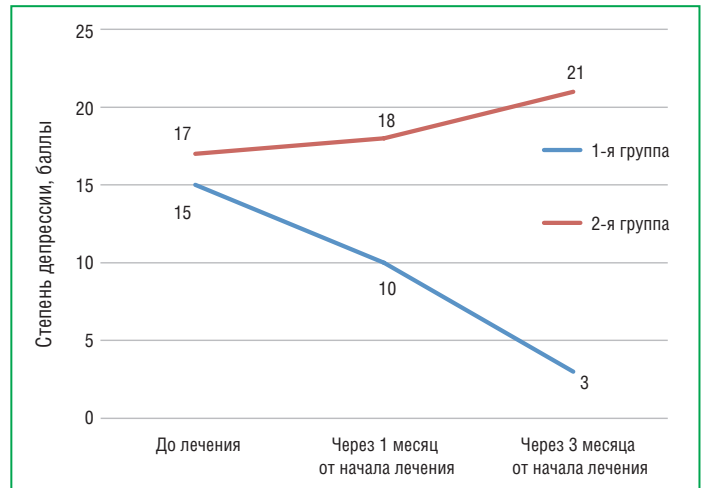
**Цель исследования:** сравнительный анализ симптомов климактерического синдрома у пациенток, получавших Феминал, и у тех, кто не получал препаратов для коррекции климактерического синдрома в постменопаузальном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Всего было обследовано 60 женщин, которых рас-



**Рис. 2.** Динамика проявлений климактерического синдрома по классификации Вихляевой у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения



**Рис. 3.** Динамика выраженности депрессии у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения

пределили в 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 женщин с типичными проявлениями климактерического синдрома, которым был назначен Феминал, во 2-ю — 30 пациенток, которые отказались от какого-либо лечения.

Пациенткам 1-й группы назначали Феминал внутрь во время еды по 1 капсуле в день в течение 3-х месяцев. Пациентки 2-й группы препаратов для коррекции проявлений климактерического синдрома не принимали. Выраженность симптомов климактерического синдрома оценивали через 1 и 3 мес. от начала приема Феминала по вышеперечисленным критериям.

Пациентки были сопоставимы по особенностям менструальной функции, детородной функции, наличию гинекологических и соматических заболеваний, а также по длительности течения постменопаузального периода: в 1-й группе  $3,0 \pm 1,3$  года (от 1 года до 5 лет), во 2-й группе —  $3,1 \pm 1,3$  года (от 1 года до 5 лет). Средний возраст в 1-й группе составил  $51,4 \pm 2,4$  года (от 48 до 55 лет), во 2-й группе —  $51,3 \pm 2,2$  года (от 48 до 55 лет).

Гинекологический статус пациенток и тяжесть течения климактерического синдрома оценивалась по следующим критериям.

1. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ). Представлен суммой баллов, оценивающих 3 группы симптомов: нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные расстройства (нестабильные цифры АД, головные боли, учащенное сердцебиение, потливость, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, приливы). Интенсивность проявлений симптомов выражается в баллах от 0 до 3-х, которые затем суммируются. Чем больше сумма баллов, тем более выражены проявления дефицита эстрогенов: при количестве баллов от 12 до 34 — слабое проявление, от 35 до 58 — умеренная степень, выше 59 — сильная степень.
2. Степень выраженности симптомов по классификации Е. М. Вихляевой. Основана на частоте приливов: 1-я степень — до 10 приливов в день, 2-я — от 10 до 20 приливов в день, 3-я степень — более 20 приливов в день.
3. Наличие депрессии. Оценивалось по анкете Бэка (до 9 баллов — отсутствие депрессии, от 10 до 15 баллов — мягкая депрессия, от 16 до 19 баллов — мягко-умеренная, от 20 до 29 баллов — умеренно-сильная, выше 30 — сильная депрессия).

# Феминал®

ИЗОФЛАВОНЫ ЭКСТРАКТА КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КАПСУЛАХ



**КРАСНЫЙ КЛЕВЕР – ПРИРОДНЫЙ ИСТОЧНИК  
СРАЗУ ЧЕТЫРЕХ ИЗОФЛАВОНОВ,  
С НАИБОЛЬШЕЙ ИХ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ<sup>1</sup>:**

- ❁ БИОКАНИН А (BIOCHANIN A)
- ❁ ФОРМОНОНЕТИН (FORMONONETIN)
- ❁ ДАЙДZEИН (DAIDZEIN)
- ❁ ГЕНИСТЕЙН (GENISTEIN)



- ❁ Удобен в применении – одна капсула в день<sup>1</sup>
- ❁ Можно применять длительно<sup>1</sup>

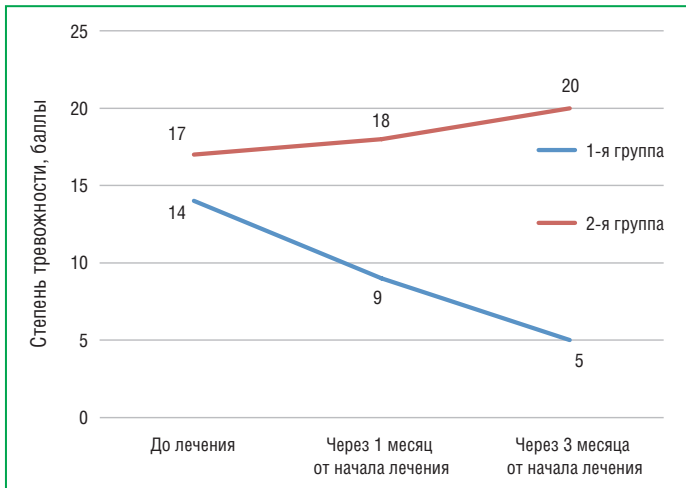
Свидетельство о государственной регистрации  
№КЗ.16.01.78.003.Е.002673.11.14 от 21.11.2014 г.

<sup>1</sup>. Инструкция по применению капсул Феминал®

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



**Рис. 4.** Динамика выраженности тревожности у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения

4. Степень тревожности. Оценивалась по анкете Спилберга (меньше 30 баллов — низкая степень тревожности, от 31 до 45 баллов — средняя степень, больше 46 баллов — высокая степень).
5. Наличие нарушений со стороны мочеиспускания (стрессовое недержание мочи, симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), смешанный тип недержания мочи).

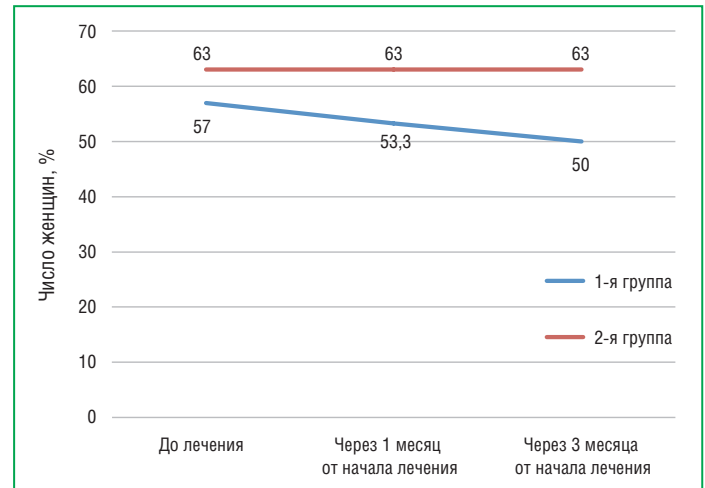
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика критериев выраженности климактерического синдрома у пациенток 1-й и 2-й групп представлена на рисунках 1–5.

В 1-й группе исследуемых ММИ составил  $30,6 \pm 4,2$  балла (от 20 до 38), во 2-й группе —  $31,3 \pm 4,3$  балла (от 24 до 40). По классификации Е.М. Вихляевой степень выраженности климактерического синдрома в 1-й группе составила  $14,6 \pm 4,1$  (от 7 до 22) эпизодов приливов в сутки, во 2-й группе —  $18,3 \pm 4,3$  (от 10 до 26). Степень депрессии в 1-й группе составила  $15,1 \pm 6,0$  балла (от 5 до 34), во 2-й группе —  $16,7 \pm 5,2$  балла (от 9 до 34). Степень тревожности в 1-й группе составила  $14,1 \pm 13,8$  балла (от 0 до 52), во 2-й группе —  $16,5 \pm 14,5$  балла (от 0 до 51). Нарушения мочеиспускания наблюдались в 1-й группе у 17 (56,7%) женщин, из них стрессовое недержание мочи наблюдалось у 7 (41,2%), симптомы ГМП — у 6 (35,3%), смешанный тип недержания мочи — у 4-х (23,5%). Во 2-й группе нарушения мочеиспускания наблюдались у 19 (63,3%) женщин, из них стрессовое недержание мочи наблюдалось у 6 (31,6%), симптомы ГМП — у 8 (42,1%), смешанный тип недержания мочи — у 5 (26,3%).

Надо отметить, что между степенью выраженности климактерического синдрома и частотой депрессии у пациенток отмечалась заметная положительная корреляция, равная 0,67, и между степенью тревожности — равная +0,68.

В 1-й группе через 1 мес. от начала лечения на фоне приема Феминала ММИ составил  $19,6 \pm 4,4$  балла (от 10 до 32), во 2-й группе —  $31,1 \pm 4,3$  балла (от 24 до 40). По классификации Е.М. Вихляевой степень выраженности климактерического синдрома в 1-й группе составила  $7,8 \pm 2,6$  эпизода (от 3 до 12) приливов в сутки, во 2-й группе —  $20,2 \pm 4,2$  (от 10 до 28). Степень депрессии в 1-й группе составила  $9,5 \pm 4,2$  балла (от 3-х до 22), во 2-й группе —  $17,8 \pm 5,2$  балла (от 10 до 34). Степень тревожности в 1-й группе составила  $8,7 \pm 11,2$  балла (от 0 до 46), во 2-й группе —  $17,5 \pm 14,6$  бал-



**Рис. 5.** Динамика выраженности нарушений мочеиспускания у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения

ла (от 0 до 52). Нарушения мочеиспускания наблюдались в 1-й группе у 16 (53,3%) женщин, из них стрессовое недержание мочи наблюдалось у 9 (56,3%), симптомы ГМП — у 5 (31,2%), смешанный тип недержания мочи — у 2-х (12,5%). Во 2-й группе нарушения мочеиспускания наблюдались с такой же частотой, что и до начала исследования.

В 1-й группе через 3 мес. от начала лечения на фоне приема Феминала ММИ составил  $9,2 \pm 2,8$  балла (от 4 до 14), во 2-й группе —  $32,4 \pm 4,4$  балла (от 24 до 40). По классификации Е.М. Вихляевой степень выраженности климактерического синдрома в 1-й группе составила  $1,3 \pm 1,6$  эпизода (от 0 до 6) приливов, во 2-й группе —  $22,1 \pm 3,1$  (от 17 до 28). Степень депрессии в 1-й группе составила  $3,2 \pm 3,4$  балла (от 0 до 12), во 2-й группе —  $21,3 \pm 5,5$  балла (от 10 до 34). Степень тревожности в 1-й группе составила  $4,9 \pm 7,9$  балла (от 0 до 32), во 2-й группе —  $20,1 \pm 11,9$  балла (от 6 до 52). Нарушения мочеиспускания наблюдались в 1-й группе у 15 женщин (50%), из них у 9 (60%) наблюдалось стрессовое недержание мочи, у 4-х — симптомы ГМП (26,7%), у 2-х (13,3%) — смешанный тип недержания мочи. Во 2-й группе частота встречаемости нарушений мочеиспускания не изменилась.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, мы видим, что самочувствие пациенток на фоне лечения Феминалом значительно улучшилось, уменьшился ММИ, причем через 3 мес. на фоне лечения отмечалось его достоверное снижение. Также через 3 мес. лечения достоверно уменьшилось количество приливов, снизилась степень депрессивных и тревожных состояний, в отличие от 2-й группы, где отмечалось некоторое ухудшение симптомов, увеличение их частоты.

В 1-й группе отмечалось незначительное уменьшение жалоб на мочеиспускание. То есть на фоне лечения Феминалом наблюдается уменьшение симптомов, однако их полное устранение требует дополнительного лечения. Изменений со стороны мочеиспускания во 2-й группе не наблюдалось.

Таким образом, с целью снижения проявлений климактерического синдрома Феминал может быть рекомендован женщинам пери- и постменопаузального периода, у которых имеются абсолютные или относительные противопоказания к МГТ или нежелание принимать гормональные препараты.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, планирующих беременность

К.м.н. И.О. Боровиков, д.м.н. И.И. Куценко, Е.Э. Герасименко

ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка методов лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК) у пациенток, планирующих беременность.

**Материал и методы:** проведено сравнительное открытое рандомизированное исследование результатов лечения 150 женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК), у которых после окончания курса предложенной терапии в течение 6 мес. произошло оплодотворение с последующим успешным вынашиванием плода и рождением ребенка. Пациентки I группы (n=50) получали интравагинальные аппликации клотримазола 2% крема 1 р./сут в течение 6 дней; II группы (n=50) – полиеновый макролид натамицин интравагинально в дозе 100 мг 1 р./сут в течение 10 дней; III группы (n=50) – перорально флуконазол для снижения частоты рецидивов ВВК 150 мг каждые 3 дня (в 1-й, 4-й и 7-й день). Использовались методы контроля: прямая микроскопия, измерение pH среды влагалища, культуральный метод.

**Результаты исследования:** установлено, что интравагинальное применение клотримазола и флуконазола по клинической и микробиологической эффективности успешнее в  $1,6 \pm 0,2$  раза и  $1,2 \pm 0,15$  раза соответственно, чем при интравагинальном применении натамицина. Преимущество клотримазола выразалось в более быстром облегчении симптомов кандидоза, более высоком профиле безопасности и способности осуществлять микробиологическую санацию от сопутствующей условно-патогенной микрофлоры.

**Ключевые слова:** рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, антимикотики, клотримазол, натамицин, флуконазол, планирование беременности.

**Для цитирования:** Боровиков И.О., Куценко И.И., Герасименко Е.Э. Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, планирующих беременность // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 13–18.

## ABSTRACT

Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis in women planning a pregnancy

Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gerasimenko E.E.

Kuban State Medical University, Krasnodar

**Aim:** evaluation of treatment methods for recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC) in patients planning pregnancy.

**Patients and Methods:** a comparative, open, randomized study of the results of treatment of 150 women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVK) in which, after completing the course of the proposed therapy, fertilization took place within 6 months, followed by successful fetal bearing and childbirth: group I (n = 50) - intravaginal clotrimazole cream 2% application once a day for 6 days; II group (n = 50) - polyenic macrolide natamycin intravaginally at a dose of 100 mg once a day for 10 days; III group (n = 50) - orally fluconazole to reduce the recurrence rate of VVC 150 mg every 3 days (1st, 4th and 7th day). The direct microscopy method, measurement of the pH level of the vaginal environment and culture technique was used.

**Results:** it has been established that the intravaginal application of clotrimazole and fluconazole according to the clinical and microbiological efficacy of RVVK therapy is comparable and is  $1.6 \pm 0.2$  times higher in clinical and  $1.2 \pm 0.15$  times in microbiological efficacy than the intravaginal application of natamycin. The advantage of clotrimazole is a faster relief of candidiasis symptoms, a higher safety profile and microbiological sanitation from the concomitant opportunistic pathogenic microflora.

**Key words:** recurrent vulvovaginal candidiasis, antimycotics, clotrimazole, natamycin, fluconazole, planning pregnancy.

**For citation:** Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gerasimenko E.E. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis in women planning a pregnancy // RMJ. 2018. № 2(1). P. 13–18.

В сложившейся в настоящее время ситуации изменения структуры инфекционных болезней урогенитальной сферы все большее значение приобретают микроорганизмы, патогенные потенции которых ранее слабо учитывались здравоохранением [1, 2]. К таким заболеваниям относится вульвовагинальный кандидоз (ВВК), удельный вес которого среди урогенитальных инфекций у женщин составляет 20–70% [1–4] и продолжает расти [2, 4]. ВВК относится к наиболее распространенным заболеваниям мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста [1–5], приводя-

щим к самым разнообразным поражениям урогенитального тракта [3, 5, 6]. В настоящее время по частоте распространения ВВК занимает 2-е место после бактериального вагиноза. От 15 до 40% инфекционных поражений вульвы и влагалища обусловлены грибковой инфекцией [5, 7]. Около 75% женщин переносят это заболевание по крайней мере один раз в течение жизни [7, 8]. От 40 до 50% женщин имеют рецидивы вульвовагинита, а у 5–8% заболевание переходит в хроническую форму [8]. Манифестная картина рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК), многократно

повторяющаяся в течение многих лет, с выраженными белыми, зудом и жжением, дисурическими расстройствами, диспареунией приводит к бессоннице, невротическим состояниям, расстройству нормальных семейных отношений, ухудшению работоспособности женщины [3, 9]. В настоящее время данная инфекция принимает социальный характер, приводя к разводам, ослаблению семейного бюджета из-за высокой стоимости многих антимикотических препаратов, многократным пропускам работы по болезни [2, 3]. Особую опасность представляет заражение грибами рода *Candida* беременными, что нередко приводит к инфицированию плодных оболочек и плода [9, 10]. Заболевание сопровождается хроническим невынашиванием беременности, ранним отхождением околоплодных вод, внутриутробным кандидозом плода [1, 2, 9–11].

Целью лечения ВВК является эрадикация возбудителя. В большинстве случаев ВВК поддается терапии местными противогрибковыми средствами [7, 12]. К преимуществам местных средств относят их безопасность, высокие концентрации антимикотиков, создаваемые на поверхности слизистой оболочки, и меньшую вероятность развития устойчивости к ним [7, 13, 14]. Кроме того, многие антимикотики местного действия быстрее купируют симптомы, в основном за счет мазевой основы. Интравагинальное и пероральное применение препаратов одинаково эффективно (уровень доказательности II, класс А) [7, 12, 15]. К тому же местные формы более безопасны, т. к. практически не оказывают системного действия и создают высокие концентрации активного вещества в месте применения [7, 12, 15]. Среди системных препаратов применяется флуконазол. При лечении ВВК, вызванного грибами *Candida non-albicans*, распространенность которого в последнее время неуклонно растет, применение флуконазола неэффективно [6, 7, 12]. Потому возрастает актуальность других групп антимикотиков.

Несмотря на появление в последнее время значительного количества противогрибковых препаратов различных групп, эффективное лечение кандидозов из-за быстрого развития резистентности и возможности повторного инфицирования остается проблематичным. Еще больше затрудняет выздоровление рецидивирующая форма заболевания [10, 13, 16–18]. Это связано с незнанием принципов направленного назначения антимикотических препаратов, подбор которых проводится в основном эмпирически, с отсутствием санации влагалища от оппортунистической инфекции, а также ограниченностью представлений о реакции местных иммунных механизмов слизистых мочеполовой системы на эти воздействия. Несмотря на разнообразие антимикотиков, эффективность лечения кандидозов из-за быстрого развития резистентности и повторного инфицирования недостаточна [3, 6, 19]. Возбудителем хронического РВВК в 85% случаев является смешанная кандидозная инфекция, устойчивая к широко используемым антимикотическим средствам. Потому использование антимикотических препаратов, оказывающих и антимикробное действие на сопутствующую микробную флору, имеет принципиальное значение. Примером такого препарата является производное имидазола – клотримазол, который оказывает в числе прочего и антимикробное действие в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов [7, 15, 18]. Главный механизм действия клотримазола в отношении дрожжей основан на подавлении энзиматического превращения ланостерола в эргостерол (последний является эссенциальным компонен-

том клеточной мембраны гриба) [11, 16–17, 20]. Клотримазол проникает внутрь грибковой клетки и нарушает синтез эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов, что изменяет проницаемость мембраны и вызывает последующий лизис клетки, а в фунгицидных концентрациях взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток. Основными преимуществами клотримазола перед иными антимикотиками являются: эффективное воздействие на патогенные формы грибов и сопутствующую бактериальную флору – грамположительную (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*); подавление размножения бактерий семейства *Corinebacteria* и грамположительных кокков; трихомонадоцидное действие; минимальное количество противопоказаний к использованию и побочных эффектов; экономическая доступность препарата; отсутствие влияния на лактобактерии влагалища. По данным открытого проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности клотримазола у больных тяжелым ВВК, проведенного X. Zhou et al. [17], облегчение зуда, жжения, уменьшение выделений и эритемы в группе клотримазола достигалось значительно быстрее, чем в группе флуконазола. В группе клотримазола побочные эффекты имели преимущественно локальный и легкий характер. Большинство побочных эффектов в группе флуконазола были системными. Исследование показало, что у пациенток с тяжелым ВВК две дозы клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг и перорального флуконазола 150 мг обеспечивают одинаковые показатели клинического и микологического излечения. Преимуществом клотримазола являлось более быстрое облегчение симптомов кандидоза и более высокий профиль безопасности, что обусловлено местным применением препарата.

**Цель настоящей работы:** оценка методов лечения РВВК у пациенток, планирующих беременность.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России и в женских консультациях Краснодара с февраля 2016 г. по октябрь 2017 г. Наблюдалось и было обследовано 150 женщин в возрасте от 17 до 34 лет (средний возраст  $26,8 \pm 4,3$  года) с РВВК, у которых после окончания курса предложенной терапии в течение 6 мес. произошло оплодотворение с последующим успешным вынашиванием плода и рождением ребенка. Всем женщинам согласно приказу № 572н от 12.11.2012 г. Минздрава России проведено клинико-лабораторное, общесоматическое, гинекологическое обследование, а также ультразвуковое исследование органов малого таза, по показаниям – мазки на онкоцитологию, кольпоскопия. Для исключения заболеваний, передающихся половым путем, выполнена полимеразная цепная реакция. Диагноз РВВК устанавливался на основании клинико-микробиологического обследования.

Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили в четыре этапа.

1. Прямая микроскопия. Материалом для исследования служили соскобы со слизистой влагалища, вульвы и цервикального канала. Из полученного материала го-



товились мазки для прямой микроскопии, бактериологический посев на флору с определением чувствительности к антибиотикам. Для микроскопии использовались неокрашенные и окрашенные по Граму мазки.

2. Культуральный метод. Соскоб со слизистой влагалища в транспортном среде Mycoline (BioMerieux, Франция) транспортировался в лабораторию.
3. Окончательная идентификация проводилась в автоматизированной системе API 20 C Aux (BioMerieux, Франция).
4. Определение чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам на стрип-тесте Etest (AB Biodisk, Франция) с использованием агара RPMI с буфером MOPS и набора Fungitest (Sanofi Pasteur, Франция). Чувствительность к системным антимикотикам определяли согласно критериям NCCLS.

Методом случайной выборки все 150 пациенток были разделены на три репрезентативные группы с различным способом терапии ПВБК:

I группа (n=50) – интравагинальная терапия клотримазолом (Клотримазол крем 2%), аппликации 1 р./сут в течение 6 дней (перед сном в положении лежа на спине, со слегка согнутыми ногами препарат (около 5 г) аппликатором вводился во влагалище);

II группа (n=50) – интравагинальная терапия полиеновым макролидом натамицин в дозе 100 мг 1 р./сут в течение 10 дней;

III группа (n=50) – пероральная терапия флуконазолом для снижения частоты рецидивов ВВК 150 мг каждые 3 дня (в 1-й, 4-й и 7-й день).

О клинической эффективности лечения судили по динамике: симптомов заболевания; лабораторных показателей; состояния микробиоценоза влагалища; количества рецидивов заболевания в течение года. Улучшение определяли как значительное (на  $\geq 50\%$ ) уменьшение тяжести исходных симптомов. При отсутствии клинического излечения или улучшения лечение считали неэффективным. Оценка клинических проявлений проводилась до начала терапии, через 14, 30, 60 и 90 дней после окончания терапии. Микологическое излечение определяли по отрицательным результатам культурального исследования (отсутствии мицелия или собственно клеток дрожжевых грибов рода *Candida*).

Ввиду того что группы по всем исследованным параметрам были однородными, нами без определения достоверной массовой доли каждого исследуемого признака для суждения о клиническом состоянии больной была предложена интегральная субъективно-объективная балльная оценка (0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – средняя степень выраженности симптома, 2 балла – выраженная симптоматика). Это позволяет в динамике оценивать как интенсивность каждого симптома, так и суммарную интегральную балльную оценку клинической картины. Если балльная оценка каждого из monitored объективных и субъективных показателей, отражающих в динамике тот или иной симптом или синдром заболевания, позволяет оценить ведущие проявления, то сумма балльной оценки субъективной и объективной симптоматики является интегральным показателем интенсивности клинических проявлений болезни, и ее исследование в динамике мониторинга позволяет отразить действительную клиническую эффективность терапии как индивидуально, так и в среднем по группе.

Во время беременности оценивались наличие симптомов ВВК, признаков внутриутробной инфекции (ультра-



Регистрационный номер:  
ЛП - 004092 от 23.01.17

## Клотримазол 2%

крем для лечения вагинального кандидоза  
Не допусти неловких ситуаций!

**esparma**<sup>®</sup>

Отпускается без рецепта

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.

Тел.: +7 (499) 579-33-7 / Факс: +7 (499) 579-33-71

www.esparma-gmbh.ru

# НОВИНКА\*

\*Новый препарат в портфеле компании «Эспарма ГмбХ» в РФ.

**Таблица 1.** Клинико-микробиологическая характеристика пациенток с РВБК

Параметр	I группа (n=50)	II группа (n=50)	III группа (n=50)	P
Возраст, лет	26,5±3,7	28,1±3,9	26,3±3,6	0,324
Оценка клинической картины до лечения	5,4±0,3	5,2±0,2	5,2±0,3	0,873
Штаммы <i>Candida spp.</i> (n)				
<i>C. albicans</i>	32	27	30	0,712
<i>C. glabrata</i>	4	3	4	—
<i>C. tropicalis</i>	2	1	1	—
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	1	—
<i>C. krusei</i>	1	—	1	—
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	3	4	2	—
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	2	1	—	—
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	3	2	1	—

звуковые маркеры, постгравидарная инфекция у плода), течение родов (аномалии родовой деятельности, преждевременное отхождение околоплодных вод, наличие гипоксии плода, исход родов).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с определением непараметрических критериев  $\chi^2$  и Фишера с поправкой Йетса по качественным признакам и критерия Манна–Уитни и Стьюдента для количественных признаков. Использовались пакеты прикладных программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0 for Windows. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

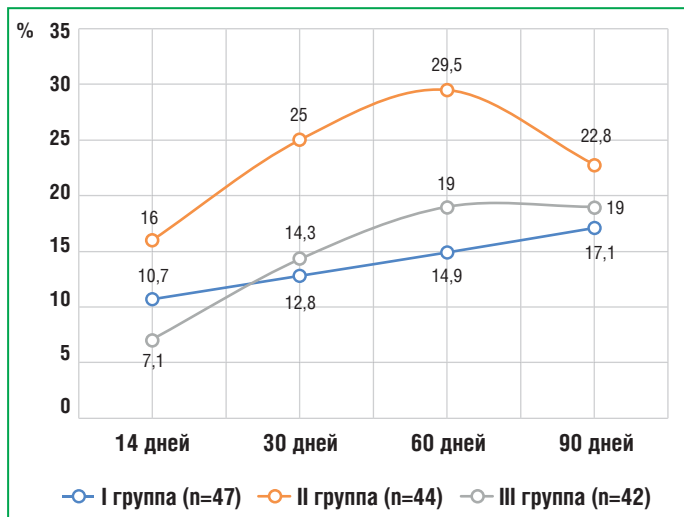
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической картине РВБК преобладали патологические выделения из половых путей, субъективные – зуд, жжение, диспареуния, сухость влагалища, вплоть до образования трещин и эрозий. В объективном исследовании отмечались изменения слизистых, характерные для кандидозного вульвовагинита (отечность, инфильтрация тканей с очагами атрофии, рыхлый белый налет, выделения творожистого или молочного вида и др.). В мазках из влагалища и цервикального канала обнаруживался мицелий или собственно клетки дрожжевых грибов. У всех больных выявлены те или иные психосоматические расстройства, повлекшие за собой ухудшение качества жизни.

При микробиологическом исследовании выявлено, что наиболее частым этиологическим фактором является *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях в 71,3%). Штаммы *non-albicans* включали *C. glabrata* (14,0%),

**Таблица 2.** Чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам (критерии NCCLS)

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Антимикотический препарат		
	Клотримазол	Флуконазол	Натамицин
<i>C. albicans</i> (n=107), %	91,5	89,7	76,6
<i>C. glabrata</i> (n=20), %	90,0	60,0	55,0
<i>C. tropicalis</i> (n=10), %	90,0	50,0	70,0
<i>C. parapsilosis</i> (n=8), %	100,0	62,5	75,0
<i>C. krusei</i> (n=2), %	100,0	–	50,0

**Рис. 1.** Клиническая неэффективность терапии РВБК

*C. parapsilosis* (5,3%), *C. tropicalis* (6,6%) и *C. krusei* (1,3%). То есть всего самостоятельно и в ассоциациях с *C. albicans* и *non-albicans* штаммы встречались в 27,2% случаев. Показатели pH-метрии вагинального отделяемого отмечались в пределах 3,5–6,0 (в среднем  $4,7 \pm 0,01$ ). По исходным клинико-демографическим характеристикам исследуемые группы статистически не различались. Характеристика пациенток дана в таблице 1.

В соответствии с критериями NCCLS выделенные штаммы *C. albicans* оказались наиболее чувствительными к клотримазолу и флуконазолу (91,5 и 89,7% штаммов соответственно). Чувствительность *C. albicans* к натамицину составила 76,6%. *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. 2).

В ходе исследования проведен сравнительный анализ клинико-микробиологической эффективности терапии РВБК в течение года. Пять пациенток (2 во II и III группах и 1 в I группе) досрочно завершили исследование из-за нежелания продолжать лечение. Семь женщин (4 из III группы и 3 из II группы) прекратили терапию вследствие побочных эффектов. Четыре пациентки (2 из I группы и по одной из II и III групп) не явились на контрольное обследование. Таким образом, в окончательном исследовании в I группе осталось 47 женщин, во II группе – 44 и в III группе – 42.

**Клиническая эффективность.** Частота клинического излечения при обследовании через 14 дней от начала терапии в исследуемых группах составила 87,2% в I группе (интравагинальное введение клотримазола), 79,5% во II группе (интравагинальное введение натамицина) и 90,5% в III группе (пероральное применение флуконазола). Улучшение в I–III группах отметили соответственно 2,1, 4,5 и 2,4% пациенток. То есть неэффективность лечения составила 10,7, 16,0 и 7,1%. Через 30 дней полное отсутствие симптоматики ВВК (излечение) зафиксировали 83,0% женщин в I группе, 72,7% – в II группе и 80,9% – в III группе. При этом частота рецидивов ВВК (неэффективность терапии) на данном сроке мониторинга составила в I–III группах 12,8, 25,0 и 14,3% соответственно. Через 60 и 90 дней наблюдения сохранилась такая же тенденция: в I группе рецидивов ВВК выявлено 14,9 и 17,1% соответственно, во II группе – 29,5 и 22,8%, в III группе – 19,0% (рис. 1).

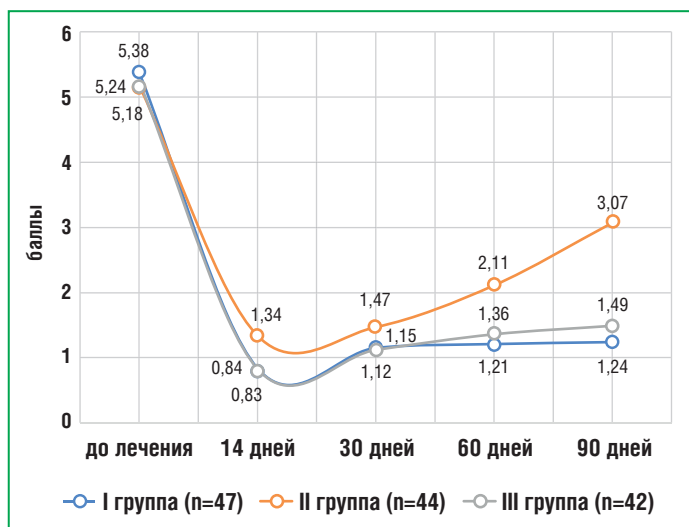


Рис. 2. Динамика клинической эффективности в группах

При интерпретации интегральной суммарной балльной субъективно-объективной оценки клинической картины выявлено, что на 14-е сутки мониторинга во всех группах отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение суммы баллов, что свидетельствует о правильности выбора антимикотика. Но если в I группе, в которой получали местную антимикотическую терапию клотримазолом, данный показатель снизился в 6,4 раза, в III группе получавших пероральную терапию флуконазолом – в 6,2 раза, то во II группе (локальное применение натамицина) оценка снизилась в 3,9 раза. То есть, даже не имея данных микробиологического исследования, можно сделать заключение о более высокой эффективности интравагинальных препаратов, особенно в отношении патологических процессов, сопровождающихся воспалением и повреждением ткани (вульвовагинит, трещины, язвы влагалища и наружных половых органов) (рис. 2).

В течение 90 дней динамического наблюдения за состоянием пациенток исследуемых групп выявлено значительное возрастание (до  $3,07 \pm 0,22$  балла, т. е. в 2,3 раза) как объективных, так и субъективных клинических признаков ВВК у больных II группы. Увеличение интенсивности проявлений РВВК выразилось в основном в увеличении зуда и жжения в области половых органов (в 1,8 раза;  $p < 0,05$ ) и количества патологических выделений (в 1,5 раза;  $p < 0,05$ ). Объективная симптоматика кандидозного вульвовагинита возросла в этой группе за 2 мес. наблюдения в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). В I и III группах на данных сроках мониторинга, количественная оценка симптоматики ВВК хотя и увеличилась, но это увеличение не было столь значительным (до  $1,24 \pm 0,13$  баллов в I группе и до  $1,49 \pm 0,27$  баллов в III группе – в 1,5 и 1,8 раза выше по сравнению с первыми 14 днями наблюдения;  $p > 0,05$ ).

**Микробиологическая эффективность.** Частота микробиологического излечения через 14 дней составила 89,4% в I группе (клотримазол), 81,8% – во II группе (натамицин) и 80,9% в III группе (флуконазол). Через 30 дней – 72,3, 63,6 и 66,7% соответственно. При последнем микробиологическом исследовании (90 дней) микологическое излечение зафиксировано у 69,5% пациенток I группы, 43,1% – II группы и 59,5% – III группы (рис. 3). Медиана микробиологической эффективности в I группе составила  $74,3 \pm 5,9$ , во II группе –  $59,0 \pm 4,3$ , в III группе –  $66,7 \pm 5,2$ .

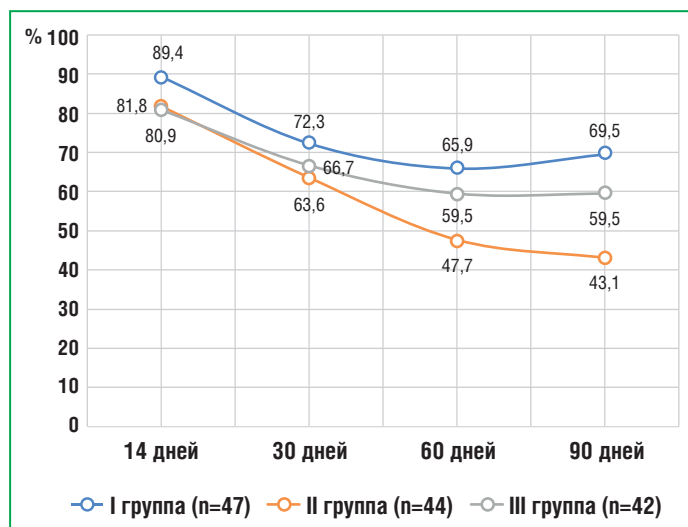


Рис. 3. Динамика микробиологической эффективности

При оценке микробиологической эффективности штаммов грибов *non-albicans* рода *Candida* микробиологическая санация, оцененная через 14 и 30 дней, в I группе наблюдалась у 13 пациенток из 17 (76,4%) (устойчивыми к терапии остались 3 штамма *C. glabrata* (2 в сочетании с *C. albicans*), и 1 – *C. parapsilosis*), во II группе – 30,8% (из 13 штаммов устойчивыми к терапии натамицином оказались 9 штаммов: 4 – *C. glabrata* (из них 2 в сочетании с *C. albicans*), 2 – *C. parapsilosis* (1 в сочетании с *C. albicans*), 2 – *C. tropicalis*), в III группе – 40,0% (из 10 штаммов устойчивыми к терапии флуконазолом оказались 6 штаммов: 3 – *C. glabrata* (из них 1 в сочетании с *C. albicans*), 1 – *C. parapsilosis*, 2 – *C. tropicalis* (1 в сочетании с *C. albicans*)). При дальнейшем наблюдении соотношение грибов *non-albicans* с другими штаммами существенно не изменилось.

Следует отметить, что вероятнее всего выявленные рецидивы были истинными, т. к. при этом обнаруживались те же виды *Candida*, что и в исходном состоянии. Но делать достоверные выводы по данному постулату нельзя, во-первых, из-за немногочисленности выборки (133 пациентки) и, во-вторых, из-за превалирования в регионе исследования грибов вида *C. albicans*.

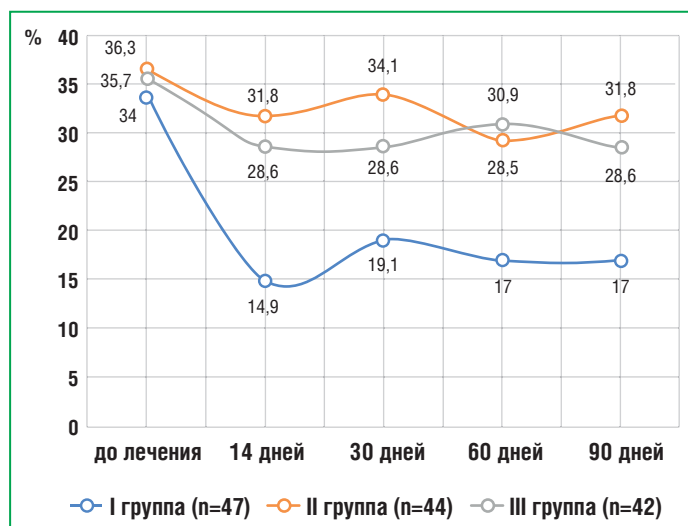


Рис. 4. Динамика балльной оценки вагинального дисбиоза (7–10 баллов по Nugent)

До начала терапии нормальная вагинальная микрофлора оценивалась по шкале Nugent (рис. 4). Признакам бактериального вагиноза (7–10 баллов по Nugent) соответствовало  $35,3 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) пациенток с РВБК. Таким образом, вагинальный дисбиоз является одним из основных факторов затяжного рецидивирующего течения кандидозной инфекции.

В ходе проведения антимикотической терапии через 14 дней показатель дисбиоза в I группе составил 14,9%, во II и III группах он практически не изменился – 31,8 и 28,6% соответственно, при последующих исследованиях балльная оценка статистически не менялась. При этом количество лактобацилл в группах оставалось на одном уровне.

**Беременность и роды.** В наше исследование были включены только те пациентки, у которых в течение 6 мес. после лечения РВБК наступила беременность. Нами проведено динамическое наблюдение за всеми пациентками, прошедшими предложенную прекоцепционную подготовку. Выявлено, что во II группе во время беременности обострения ВВК наблюдались у 84,1% женщин, в III группе – у 64,3% и в I группе – у 55,3%.

Наличие УЗ-маркеров внутриутробной инфекции выявлено у 17,0% беременных I группы, у 38,6% – II группы и у 40,5% – III группы. Осложненные роды с преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в I группе зарегистрированы в 23,4% случаев, во II группе – в 31,8%, в III группе – в 28,6%. Наличие признаков внутриутробной инфекции было отмечено у 14,9% новорожденных в I группе, у 20,4% – во II группе и у 19,0% – в III группе.

## Вывод

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с РВБК интравагинальное введение клотримазола (2% крема) и пероральное введение флуконазола обеспечивает практически одинаковые показатели клинического и микологического излечения (за исключением штаммов грибов *non-albicans* рода *Candida*, относительно которых клиническая и микробиологическая эффективность клотримазола в  $1,6 \pm 0,2$  раза и в  $1,2 \pm 0,15$  раза соответственно выше, чем аналогичная эффективность натамицина). При этом преимущество клотримазола выражается в более быстром облегчении симптомов кандидоза, более высоком профиле безопасности (благодаря местному применению снижается вероятность развития системных побочных эффектов) и влиянии на сопутствующую патогенную микрофлору, которая несет угрозу рецидивов ВВК и внутриутробного инфицирования во время беременности. При этом увеличение количества штаммов грибов *non-albicans* рода *Candida* ведет к потере эффективности терапии флуконазолом из-за резистентности их к данному антимикотику.

## Литература

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с. [Prilepskaya V.N., Bajramova G.R. Vul'vovaginal'nyj kandidoz. Klinika, diagnostika, principy terapii. M.: GEHOTAR-Media, 2010. 80 s. (in Russian)].
2. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Вульвовагинальный кандидоз. Новые подходы к лечению // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т.4. №4 [Radzinskij V.E., Ordianc I.M. Vul'vovaginal'nyj kandidoz. Novye podhody k lecheniyu // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2015. T.4. №4 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## II Евразийский саммит «ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ»

является продолжением  
Восточно-Европейского саммита акушеров,  
гинекологов и перинатологов,  
прошедшего в мае 2017 г.

29–30 мая 2018 года <http://eswh.ru>

Проблемы акушерско-гинекологической и перинатальной практики теперь будут рассматриваться более широко и глобально, ведь женское здоровье – это фактор, влияющий не только на качество жизни самой женщины, но и на благополучие каждой семьи и общества в целом.

Саммит вновь проводится при поддержке Минздрава России, а одним из организаторов впервые выступит Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO). Среди организаторов – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» и Российское общество акушеров-гинекологов.

**Место проведения: ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, ул. Академика Опарина, 4.**

### В программе саммита:

- секционные занятия по акушерству и гинекологии;
- заседания, в рамках которых будут проведены круглые столы;
- прекурсы:
  - по акушерству (кесарево сечение, симуляционное акушерство);
  - по гинекологии (УЗИ в акушерстве, интранатальный мониторинг, эстетическая гинекология, пролапс гениталий, роботизированная хирургия в гинекологии);
- посткурсы (симуляционный курс по эндоскопии, заболевания шейки матки).

По вопросам научной программы обращаться к доценту кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **Лапиной Ирине Александровне**, [doclarina@mail.ru](mailto:doclarina@mail.ru).

Сопредседатель научного комитета саммита – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н., профессор **Юлия Эдуардовна Доброхотова**.

# Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Профессор Ю. Э. Доброхотова, к.м.н. Л. А. Филатова, профессор И. И. Гришин

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

## РЕЗЮМЕ

Важная проблема гинекологии – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), приводящие к нарушению репродуктивной функции женщин, в частности, к развитию спаечной болезни малого таза.

**Цель исследования:** изучение эффективности применения препарата Лонгидаза® в комплексной патогенетической терапии ВЗОМТ на базовом этапе лечения.

**Материал и методы:** 21 женщина репродуктивного возраста с ВЗОМТ. Всем женщинам было проведено базисное лечение. В комплексное лечение включался препарат Лонгидаза® в вагинальных суппозиториях 3000 МЕ 1 раз через 2 дня, курсом № 10, затем по 1 свече 1 раз в 5 дней (общая продолжительность составила 3 мес.). Наблюдение за пациентками проводилось 6 мес. Эффективность терапии определялась динамикой диагностических критериев (клинических и лабораторных), проводилось динамическое ультразвуковое исследование органов и сосудов малого таза.

**Результаты исследования:** во время наблюдения у пациенток, получавших комплексную терапию с применением Лонгидаза®, восстановились секреторная, менструальная функции. При доплерометрическом исследовании кровообращения в артериях малого таза отмечены положительная динамика характеристик кровотока и улучшение локальной микроциркуляции.

**Заключение:** исследование позволяет рекомендовать применение препарата Лонгидаза® на раннем этапе лечения для повышения клинической эффективности комплексного лечения ВЗОМТ в связи с его многогранным действием (противовоспалительным, микроциркуляторным и противомембранозным). Лекарственная форма препарата Лонгидаза® – свечи – обеспечивает местное применение в гинекологии, этот факт немаловажен для объяснения высокой эффективности препарата, в т.ч. в силу особенностей кровоснабжения органов малого таза. Препарат Лонгидаза® позволяет добиться повышения эффективности лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ и рекомендуется нами для добавления к базовой терапии ВЗОМТ на раннем этапе (согласуется с федеральными руководствами врачей) для профилактики развития спаечной болезни при воспалительных процессах, уменьшения степени выраженности спаечного процесса, снижая риск формирования спаек и, как следствие, трубного и/или перитонеального фактора бесплодия.

**Ключевые слова:** спайки, воспалительные заболевания, трубно-перитонеальный фактор бесплодия, бовгиалуронидаза, Лонгидаза.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // PMЖ. 2018. № 2(1). С. 19–22.

## ABSTRACT

The results of the use of bovyaluronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease

Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Pelvic inflammatory diseases (PID) are an important gynecological problem, which leads to a violation of the reproductive function of women, in particular, the development of peritoneal adhesions.

**The aim** of the research was to study the efficacy of Longidaza® in the complex pathogenetic therapy of PID at the basic treatment stage.

**Patients and Methods:** 21 women of reproductive age with PID. All the women received basic treatment. The complex treatment included Longidaza® vaginal suppositories of 3000 IU per 1 suppository every 2 days, by the course № 10, then 1 suppository every 5 days (the total duration was 3 months). The patients were observed for 6 months. The effectiveness of therapy was determined by the dynamics of diagnostic criteria (clinical and laboratory), the dynamic ultrasound examination of the small pelvis organs and vessels was carried out.

**Results:** during the observation, the patients who received complex therapy with Longidaza® restored the secretory and menstrual functions. Doppler imaging of blood circulation in the pelvic arteries showed a positive dynamics of blood flow characteristics and improvement of local microcirculation.

**Conclusion:** the study allows us to recommend the use of Longidaza® at an early stage of treatment to improve the clinical effectiveness of the complex treatment of PID due to its anti-inflammatory, microcirculatory and antifibrotic action. The Longidaza® suppositories, as a drug form, provide the local application in gynecology, this fact is important for explaining the

high effectiveness of the drug due to the peculiarities of the blood supply to the pelvic organs. Longidaza® allows to increase the effectiveness of treatment and rehabilitation of patients with PID and is recommended for using together with the basic PID therapy at an early treatment stage (according to the federal guidelines) to prevent the development of peritoneal adhesions, decrease the adhesions degree, reduce the risk of peritoneal adhesions formation and, as a consequence, a tubal and/or peritoneal factor of infertility.

**Key words:** adhesions, inflammatory diseases, tubal peritoneal factor of infertility, bovhyaluronidase, Longidaza.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. The results of the use of bovhyaluronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease //RMJ. 2018. № 2(1). P. 19–22.

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительным заболеваниям женских половых органов принадлежит особое место в структуре гинекологических болезней. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза в мире с каждым годом растет, особенно отчетливо отмечено повышение заболеваемости в возрастных группах 18–24 года (в 1,4 раза) и 25–29 лет (в 1,8 раза) за последнее десятилетие. Значимость воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) обусловлена прежде всего тем, что данная группа болезней приводит к нарушениям репродуктивной функции женщин. ВЗОМТ может приводить к развитию бесплодия в супружестве, в частности, трубного и/или перитонеального факторов; органических осложнений, например, синдрома хронической тазовой боли [1]. У 15–20% больных острый воспалительный процесс переходит в хронический с развитием спаечного процесса [2]. Сальпингиты и сальпингоофориты могут приводить к развитию спаечного пельвиоперитонита и, как возможное следствие, возникновению трубно-перитонеального фактора бесплодия. Например, у женщин с восходящей хламидийной инфекцией при воспалительных заболеваниях органов малого таза может развиваться синдром Фитца – Хью – Куртиса (перигепатит) [3].

В современной гинекологии проблема образования спаек не теряет своей актуальности [2, 4–7]. Для выбора обоснованной терапии необходимо понимать процесс патогенеза образования спаек. В результате воспалительных заболеваний происходит инициация фиброзной перестройки брюшины [4]. Воздействие воспалительных агентов приводит к высвобождению провоспалительных факторов, которые в остром периоде повышают сосудистую проницаемость и образование богатого фибриногеном экссудата; затем происходит образование фибрина, который откладывается на поврежденных поверхностях, тем самым обеспечивается временное закрытие дефекта брюшины. В течение 72 ч после отложения фибрина вырабатывается плазмин мезотелием брюшины, и при физиологической репарации начинаются процессы фибринолиза [8]. На сегодняшний момент существует много теорий патогенеза формирования спаек, например, в спайкообразовании принимают участие противовоспалительные цитокины. Рядом авторов у гинекологических пациенток было отмечено достоверное повышение уровня противовоспалительных цитокинов [9].

Как известно, широкое внедрение ультразвуковых методов исследования (УЗИ) в работу гинекологических учреждений обеспечило улучшение распознавания патологий репродуктивной системы женщин. Независимо от этиологического фактора спайки в области малого таза имеют одинаковую эхографическую картину, характер которой определяется выраженностью спаечной болезни. После ВЗОМТ спайки чаще всего возникают в параметральных и параовариальных областях. При УЗИ спайки

представлены гиперэхогенными линейными или мелкоочечными (реже овальными, скобкообразными) аваскулярными однородными структурами.

Важную роль в патогенетической терапии ВЗОМТ играет энзимотерапия. Препараты, обладающие гиалуронидазной активностью, не только влияют на процессы гиперплазии соединительной ткани, снижают риск образования новых спаек и изменяют структуру уже существующих сращений, но и улучшают местную микроциркуляцию, оказывают противоотечное и противовоспалительное действие, а также потенцируют действие антибиотиков, на 20–40% повышая их концентрацию в сыворотке крови [3, 7]. Одним из препаратов, рекомендуемым к назначению, является препарат Лонгидаза®.

Лонгидаза® – комплексный ферментный препарат (боvhyaluronидаза азоксимер), разработанный НПО «Петровакс Фарм» (Россия). Он содержит конъюгированную гиалуронидазу пролонгированного действия с комплексом противofиброзных, хелатирующих, антиоксидантных свойств и умеренно выраженным противовоспалительным действием. Пролонгированное действие достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем в комплексе с гиалуронидазой [10].

В связи с вышеизложенным **целью нашего исследования** стало изучение эффективности применения препарата Лонгидаза® в комплексной патогенетической терапии ВЗОМТ на базовом этапе лечения с использованием методов УЗ-диагностики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась 21 женщина репродуктивного возраста (средний возраст – 27,3±1,5 года) с диагнозом ВЗОМТ. В анамнезе у большинства пациенток выявлялись: высокий инфекционный индекс заболеваний; нарушение менструальной и/или детородной функции; наличие сочетанной гинекологической патологии. Помимо обязательных методов исследования всем пациенткам проводилась двухэтапная диагностика: комбинация скринингового метода (прямая иммунофлуоресценция (ПИФ)) и уточняющего – полимеразная цепная реакция (ПЦР) или культуральная методика диагностики (посев на среду McCoу) с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Контрольные исследования были проведены спустя 4 нед. после окончания терапии.

Всем пациенткам проводили комплексное УЗИ органов и сосудов малого таза на аппаратах Shimasonic-SDL-310 фирмы Shimadzu (Япония), AU-4 Idea фирмы Biomedica (Италия). Применяли абдоминальные и влагалищные, секторальные и конвексные датчики с частотой ультразвуковой волны 3,5; 5; 6,5 и 7,5 МГц. Эти частоты являются опти-

мальными для получения хорошего изображения органов и сосудов малого таза, позволяют одновременно проводить сканирование и доплерографию, оценивать сосудистый кровоток. При сканировании в В-режиме, кроме рутинного исследования (трансабдоминального и трансвагинального) органов малого таза было уделено особое внимание изучению наличия спаечного процесса в малом тазу. При выявлении спаек их оценивали как количественно, так и качественно. Кровоток в малом тазу оценивали билатерально при помощи доплерографии и ангиосканирования с использованием цветного картирования. Для интерпретации доплерограмм применяли качественный анализ спектральных кривых, который основывается на параметрах максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока. При обследовании использовали следующие показатели: систоло-диастолическое соотношение (С/Д) и индекс резистентности (ИР), которые отражают сопротивление периферической части сосудистого русла.

Проведено у каждой пациентки УЗИ органов малого таза: 1-е – до назначения лечения, 2-е – через 14 дней от начала лечения, 3-е – через 4 нед. от начала лечения, 4-е – через 4–6 мес. от начала лечения.

Наблюдаемым женщинам было проведено базисное лечение: антибиотикотерапия, иммунокоррекция, антиоксиданты, витаминотерапия. Антимикотики назначались по показаниям. В комплексное лечение также включалась: Лонгидаза® в вагинальных/ректальных суппозиториях 3000 МЕ 1 раз через 2 дня, курсом № 10, затем по 1 свече 1 раз в 5 дней (общая продолжительность приема препарата составила 3 мес.).

Наблюдение за пациентками проводилось 6 мес.

## Результаты и обсуждение

У всех пациенток был установлен диагноз ВЗОМТ. Структура основного заболевания исследуемой группы была представлена следующим образом: острый двухсторонний сальпингоофорит и пельвиоперитонит – 4 человека (19,05%); обострение хронического двухстороннего сальпингоофорита и пельвиоперитонит – 8 человек (38,1%); обострение хронического двухстороннего сальпингоофорита, тубоовариальное образование с одной стороны и пельвиоперитонит – 6 человек (28,57%); обострение хронического двухстороннего сальпингоофорита – 3 человека (14,28%).

УЗИ в В-режиме с цветовым картированием и доплерометрией до лечения выявило у 17 (80%) пациенток наличие гиперэхогенных линейных аваскулярных структур (расцененных как спайки) в области придатков матки. Этиология возникновения обнаруженных спаек у этих пациенток точно не определена, возможно, это последствия перенесенных ранее воспалительных заболеваний, хирургических операций на органах малого таза или результат наружного эндометриоза.

Допплерометрическое исследование кровообращения в артериях, питающих матку, до лечения показало снижение сосудистой сопротивляемости внутренних подвздошных и маточных артерий (снижение по сравнению со средненормативными показателями здоровых женщин) и наличие тенденции к вазодилатации сосудистой системы малого таза. У 4 пациенток диагностировано варикозное расширение вен малого таза. Данное обстоятельство,

Счастье  
в продолжении!



## СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ – НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.<sup>1-3</sup>



- Препятствует развитию фиброза<sup>4</sup>
- Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз<sup>5</sup>
- Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ\*<sup>6</sup>
- Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза\*\*<sup>5</sup>

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

www.longidaza.ru

РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

\* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

\*\* При комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461.  
 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гушин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220.  
 3. Акушерская агрессия, в.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749.  
 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152.  
 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10.  
 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД  
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



НПО  
**ПЕТРОВАКС**ФАРМ  
Препараты будущего – сегодня

123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22  
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс: +7 (495) 730-75-60  
e-mail: info@petrovax.ru www.petrovax.ru



**Рис. 1.** Динамика ультразвуковой картины спаечного процесса в органах малого таза через 4–6 мес. после терапии

на наш взгляд, косвенно подтверждает наличие склонности к венозному стазу в венах малого таза при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

После лечения проводилось сравнение характеристик: количества, размеров спаек и их эхоплотности методами трансабдоминального и трансвагинального сканирования.

Через 4–6 мес. от начала лечения у наблюдаемых пациенток при УЗИ было отмечено: у 10 больных (47,62%) – принципиальное улучшение УЗ-картины в малом тазу по характеристикам спаечного процесса (как количественных – уменьшение размеров и количества, так и качественных – «разрыхление» эхоплотности спаек); у 9 женщин (42,86%) в УЗ-картине спаечного процесса была отмечена положительная динамика качественных характеристик спаек; в 2-х случаях (9,52%) выявлены единичные (мелкоточечные) дополнительные спайки в области придатков матки, что может быть объяснено острым гнойным воспалительным заболеванием у данных пациенток (рис. 1). Вышеуказанная эхографическая картина нами была расценена как положительная динамика благодаря проведенному лечению с применением препарата Лонгидаза® – средства с противофиброзным действием.

При доплерометрическом исследовании кровотока в артериях, питающих матку, в обеих группах после лечения достоверных изменений абсолютных значений доплерометрических показателей выявлено не было. Однако можно отметить (при том что рисунок кривых скоростей кровотока в сосудах остается прежним у пациенток обеих групп), что после лечения несколько повышается амплитуда волновых колебаний (как максимальная систолическая, так и конечная диастолическая скорость кровотока) во внутренних подвздошных и маточных артериях.

Эффективность терапии с применением Лонгидазы® больными со спаечным процессом определялась динамикой диагностических критериев (клинических и лабораторных), эхографией. Было установлено, что комплексная терапия пациенток приводит к исчезновению основных клинических симптомов ВЗОМТ в среднем к 7-му дню от начала применения терапии: отмечаются улучшение общего самочувствия, исчезновение болевого синдрома

или уменьшение его интенсивности. Во время дальнейшего наблюдения у всех исследуемых пациенток, получавших комплексную терапию с применением Лонгидазы®, восстановились секреторная и менструальная функции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о повышении эффективности терапии ВЗОМТ при применении препарата Лонгидаза® пациентками со спаечным процессом в малом тазу. Препарат Лонгидаза® является патогенетически обоснованным средством комбинированной терапии ВЗОМТ, что полностью соответствует современным руководствам по терапии данных патологий.

УЗИ органов и сосудов малого таза наблюдаемых пациенток подтвердили улучшение характеристик кривых кровотока в исследуемых нами сосудах после терапии (через 4–6 мес.), а следовательно, и улучшение микроциркуляции, что позволяет лекарственным средствам (в т.ч. и антибактериальным), применяемым в лечении пациенток, проникать в очаг воспаления в достаточном количестве для создания терапевтической концентрации. Исследования показали, что применение Лонгидазы на раннем этапе совместно с антибактериальной терапией ускоряет процесс лечения и реабилитации наблюдаемых пациенток со ВЗОМТ. Следует отметить, что лекарственная форма препарата Лонгидаза® – свечи – обеспечивает местное применение в гинекологии, этот факт немаловажен для объяснения высокой эффективности препарата, в т.ч. в силу особенностей кровоснабжения органов малого таза.

Препарат Лонгидаза® благодаря многогранному действию (прямому противофиброзному, противовоспалительному, микроциркуляторному) позволяет добиться повышения эффективности комплексного лечения и реабилитации пациенток со ВЗОМТ, профилактики развития спаечной болезни при воспалительных процессах и уменьшения степени выраженности спаечного процесса в малом тазу.

## Литература

- Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с. [Kulakov V.I., Manuhin I.B., Savel'eva G.M. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GjeOTAR-Media, 2009. 1088 s. (in Russian)].
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современный взгляд на проблему трубно-перитонеального бесплодия // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 5. С. 42–46 [Unanjan A.L., Kossovich Ju.M. Sovremennij vzgljad na problemu trubno-peritonealnogo besplodija // JEFFEKTIVNAYA FARMAKOTERAPIJA. 2012. № 5. S. 42–46 (in Russian)].
- Филатова Л.А., Хейдар Л.А., Бояр Е.А., Литвинова Н.А. Урогенитальный хламидиоз. Учебно-методические рекомендации / под ред. проф. Доброхотовой Ю.Э. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. 28 с. [Filatova L.A., Hejdar L.A., Bojar E.A., Litvinova N.A. Urogenital'nyj hlamidioz. Uchebno-metodicheskie rekomendacii / pod red. prof. Dobrohotovoj Ju.E. M.: GOU VPO RGMU Roszdava, 2010. 28 s. (in Russian)].
- Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. Волгоград: Издатель, 2001. 240 с. [Vorob'ev A.A., Beburishvili A.G. Hirurgicheskaja anatomija operirovannogo zhivota i laparoskopicheskaja hirurgija spaek. Volgograd: Izdatel', 2001. 240 s. (in Russian)].
- Плечев В.В., Тимербулатов В.М., Латыпов Р.З. Спаечная болезнь брюшины. Уфа: Башкортостан, 1999. 350 с. [Plechev V.V., Timerbulatov V.M., Latypov R.Z. Spaecnaja bolezni' brjushiny. Ufa: Bashkortostan, 1999. 350 s. (in Russian)].
- Попов А.А., Мананникова Т.Н., Колесник Н.А. и др. Применение противоспаечных препаратов в программе хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. № 61 (4). С. 97–103. doi.org/10.17816/JOWD61497-103 [Popov A.A., Manannikova T.N., Kolesnik N.A. i dr. Primenenie protivospaечnyh preparatov v programme hirurgicheskogo lechenija trubno-peritonealnogo besplodija // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012. № 61 (4). S. 97–103. doi.org/10.17816/JOWD61497-103 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# Ультразвуковые особенности состояния плаценты, пуповины, амниона у беременных при табакокурении

Е.М. Грызунова<sup>1</sup>, профессор А.Н. Баранов<sup>2</sup>, профессор А.Г. Соловьев<sup>2</sup>, профессор Е.В. Казакевич<sup>1</sup>, профессор Г.Н. Чумакова<sup>2</sup>, к.м.н. Л.Г. Киселева<sup>2</sup>, к.псих.н. О.А. Харьковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» ФМБА России, Архангельск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

## РЕЗЮМЕ

Среди факторов риска развития нарушений в фетоплацентарной системе рассматривается табакокурение, один из важнейших предотвратимых факторов неудачного исхода беременности как для матери, так и для плода.

**Цель исследования:** выявление ультразвуковых особенностей плаценты, пуповины, амниона у курящих беременных для улучшения диагностики состояния плода в условиях влияния табачного дыма.

**Материал и методы:** сформирована когорта для обследования – 120 человек. В I группу включены 40 некурящих беременных, во II группу – 80 курящих на протяжении беременности. Сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в двух подгруппах: IIa – 40 курящих только в I триместре (эмбриональный период) и IIb – 40 курящих в течение всей беременности.

**Результаты исследования:** у курящих беременных достоверно чаще в сравнении с некурящими были выявлены признаки плацентарной недостаточности ( $p < 0,001$ ). Толщина плаценты в группе курящих беременных была значимо меньше ( $p < 0,034$ ) в сравнении с группой некурящих; кальцинаты в плаценте курящих беременных регистрировались в 2 раза чаще, чем у некурящих ( $p < 0,002$ ). У трети курящих беременных определен диаметр пуповины ниже пятого перцентиля с достоверностью  $p < 0,001$  по сравнению с некурящими. Длительное влияние продуктов табачного дыма на плаценту приводит к прогрессированию таких изменений, как кальцинаты в плаценте, плацентарная недостаточность. **Заключение:** отказ от курения снижает формирующиеся под влиянием курения нарушения, включая плацентарную недостаточность.

**Ключевые слова:** беременность, плод, плацента, пуповина, околоплодные воды, фетоплацентарный комплекс, табакокурение.

**Для цитирования:** Грызунова Е.М., Баранов А.Н., Соловьев А.Г. и др. Ультразвуковые особенности состояния плаценты, пуповины, амниона у беременных при табакокурении // PMЖ. 2018. № 2(1). С. 23–26.

## ABSTRACT

Ultrasonic features of the placenta, umbilical cord, and amnion in pregnant smokers

Gryzunova E.M.<sup>1</sup>, Baranov A.N.<sup>2</sup>, Soloviev A.G.<sup>2</sup>, Kazakevich E.V.<sup>1</sup>, Chumakova G.N.<sup>2</sup>, Kiseleva L.G.<sup>2</sup>, Kharkova O.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko, Arkhangelsk

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk

Smoking is one of the risk factors for the development of violations in the fetoplacental system, and one of the most important preventable factors of adverse pregnancy outcomes for both mother and fetus.

**Aim:** detection of ultrasound features of the placenta, umbilical cord, amnion in pregnant smokers to improve the diagnosis of the fetal condition under the influence of tobacco smoke components.

**Patients and Methods:** a cohort for the survey was formed of 120 women with the use of the inclusion criteria. Group I included pregnant non-smokers (40 women), group II – pregnant smokers (80 women). Comparison of fetal development in the group of smokers was carried out in two subgroups: IIa – those who reported smoking only in the first trimester (embryonic period, 40 women) and IIb – those who reported smoking throughout the pregnancy (40 women).

**Results:** pregnant smokers significantly more often revealed signs of placental insufficiency compared to non-smokers ( $p < 0,001$ ). The thickness of the placenta in the group of pregnant smokers was significantly less ( $p < 0,034$ ) in comparison with the group of nonsmokers. Placental calcification in pregnant smokers was two times higher compared with non-smokers ( $p < 0,002$ ). The diameter of the umbilical cord in one-third of pregnant smokers was under the fifth percentile with an accuracy of  $p < 0,001$  compared with non-smokers. The long-term effects of tobacco smoke products on the placenta lead to the progression of such signs of placental insufficiency as: placental calcification; placental insufficiency.

**Conclusion:** quitting smoking favorably affects the decline in the rate of development of smoking-induced disorders, including the incidence and severity of placental insufficiency.

**Key words:** pregnancy, fetus, placenta, umbilical cord, amniotic fluid, fetoplacental complex, tobacco smoking.

**For citation:** Gryzunova E.M., Baranov A.N., Soloviev A.G. et al. Ultrasonic features of the placenta, umbilical cord, and amnion in pregnant smokers //RMJ. 2018. № 2(1). P. 23–26.

Работа выполнена в рамках гранта РФНФ № 14-16-29002 «Системный подход к профилактике потребления легальных психоактивных веществ (табака и алкоголя) у беременных женщин».

Распространенность курения в России – одна из самых высоких среди индустриально развитых стран. Особую тревогу вызывает рост числа курящих девушек. В возрасте 16–17 лет в России курят 16,0% девушек, а в более старшем возрасте – не меньше трети женщин [1, 2]. В связи с ростом частоты табакокурения у беременных во всем мире возрос интерес и к исследованию механизмов функционирования фетоплацентарного комплекса при табачной зависимости женщин, оказывающей влияние на развитие плода и адаптацию новорожденных [3].

Повреждающее действие компонентов табачного дыма может быть направлено на провизорные (внезародышевые) органы фетоплацентарного комплекса [4, 5], образующиеся в ходе эмбриогенеза, служащие для жизнеобеспечения плода и прекращающие свое существование с окончанием беременности путем отторжения и выведения из материнского организма в процессе родов; к ним относятся плацента, пупочный канатик и амнион. В отличие от других провизорных образований (желточный мешок, аллантоис, трофобласт, хорион) они имеют самостоятельное и необходимое значение для жизнеобеспечения плода на всем протяжении фетального периода [6], а их повреждение при табакокурении беременных приводит к негативным последствиям внутриутробного развития и благополучия плода [7, 8].

Целью исследования явилось выявление ультразвуковых особенностей плаценты, пуповины, амниона у курящих беременных для улучшения диагностики состояния плода в условиях влияния компонентов табачного дыма.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное поперечное (одномоментное) исследование. Обследовано 1048 беременных, наблюдающихся в ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России, при прохождении третьего ультразвукового (УЗ) скрининга. Использованы следующие критерии включения для формирования двух групп сравнения: 1) одноплодная беременность, головное предлежание плода; 2) наличие или отсутствие фактора курения во время беременности; 3) отсутствие фактора влияния алкоголя, психоактивных веществ; 4) отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии; 5) добровольное согласие беременной на обследование. При использовании критериев включения сформирована когорта для обследования – 120 чел. В I группу включены 40 некурящих беременных, во II группу – 80 курящих на протяжении беременности. Сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в двух подгруппах: IIa – 40 курящих только в I триместре (эмбриональный период) и IIб – 40 курящих в течение всей беременности. Все беременные, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. На проведение исследования было получено разрешение этического комитета Северного государственного медицинского университета (протокол № 06/6-12 от 13.06.2012).

У всех беременных обследованных групп срок беременности рассчитывался от первого дня последней мен-

струации и соотносился со сроком беременности, установленным на первом УЗ-скрининге. Заполнялся протокол скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) согласно приказу Минздрава России от 28.12.2000 № 457 [9]. При изучении плаценты, пуповины, околоплодных вод измерялись и оценивались расположение, структура, толщина, степень зрелости плаценты, количество околоплодных вод, количество сосудов пуповины. В стандартный протокол нами дополнительно был введен показатель толщины пуповины. Значения параметров, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами E. Merz [10] в соответствии с гестационным сроком, с указанием значений в интервале P 5 – P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше 95 – высоких.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0 для Windows. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (s); величины с распределением, отличным от нормального, – в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Количественные различия между изучаемыми группами оценены по параметрическому t-критерию Стьюдента для независимых выборок и непараметрическому критерию Манна – Уитни;  $\chi^2$  Пирсона применялся в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Курение при беременности оказывает существенное влияние на развитие провизорных органов [11–13]. В научных исследованиях при формировании групп курящих беременных степень табачной зависимости либо не учитывается [11, 13, 14], либо указывается только число сигарет, выкуриваемых за сутки [15], либо в исследование включаются беременные только с тяжелой степенью табачной зависимости [16]. Исследований, посвященных изучению состояния плаценты, пуповины, амниона при слабой степени табачной зависимости, в доступной литературе нами не выявлено. Обращает на себя внимание то, что в 85,0% случаев у обследованных нами беременных выявлена слабая степень табачной зависимости по тесту Фагестрема, в 5,0% – умеренная и в 10,0% – сильная. Длительность курения составила  $10,6 \pm 3,9$  года. Срок беременности на момент обследования составил для группы некурящих беременных 32,0 (31,0; 33,0) нед., для группы курящих – 32,0 (31,1; 33,5) нед, различия недостоверны ( $p=0,507$ ).

Табачный дым вызывает выраженные структурные и функциональные изменения в плаценте [4, 6]. УЗ-признаки плацентарной недостаточности у курящих беременных в современной литературе представлены неполно. Нами показано (табл. 1), что у 93,8% курящих и 100% некурящих беременных толщина плаценты попадала в интервал P 5 – P 95 центильных таблиц значений толщины плаценты в зависимости от срока гестации. Однако плаценты с толщиной менее P 5 и более P 95 встречались только в группе курящих беремен-

ных, что косвенно свидетельствует о нарушении морфогенеза плаценты у них и высоком риске развития плацентарной недостаточности. Несмотря на то что в нашем исследовании у большинства участниц толщина плаценты имела средние значения, толщина плаценты в группе курящих беременных составила  $32,5 \pm 3,86$  мм, что статистически значимо ( $p < 0,034$ ) в сравнении с группой некурящих –  $34,1 \pm 3,12$  мм (табл. 2). Это косвенно соотносится с данными Т.В. Семеновой [13], описавшей гистологические изменения в плацентарной ткани в виде дистрофии стромы и эпителия ворсин у курящих рожениц. В нашем исследовании в 2 раза чаще регистрировались кальцинаты в плаценте курящих беременных на сроке третьего УЗ-скрининга по сравнению с некурящими ( $p < 0,002$ ), что соответствует данным Семеновой, показавшей, что при гистологии плаценты курящих женщин кальцинаты обнаруживались в 5 раз чаще, чем у некурящих [13].

В нашем исследовании установлено, что курение не влияет на количество околоплодных вод. У трети курящих беременных определялся диаметр пуповины ниже Р 5, с статистической значимостью  $p < 0,001$ , что подтверждалось измерением диаметра пуповины. У курящих беременных диаметр пуповины составил  $16,0$  ( $15,0$ ;  $17,0$ ) мм, что достоверно ниже, чем у некурящих женщин –  $17,0$  ( $16,0$ ;  $17,7$ ) мм ( $p < 0,012$ ). Данных о влиянии табакокурения беременных на толщину пуповины при УЗИ в доступной литературе не выявлено. Мы дополнительно ввели в протокол третьего УЗ-скрининга измерение толщины пуповины и предлагаем использовать этот показатель как маркер влияния продуктов табачного дыма на фетоплацентарный комплекс. Нами не обнаружено достоверных различий в числе плодов с обвитием пуповиной. На момент обследования у женщин обеих групп не выявлено нарушений тонуса матки. Количество женщин с миомами матки было примерно одинаковым в двух группах. У 60,0% курящих беременных выявлялись признаки плацентарной недостаточности ( $p < 0,001$ ), что соответствует данным В.Е. Радзинского [12], показавшего высокую частоту плацентарной недостаточности у подавляющего большинства курящих беременных (92,5%). Плацентарная недостаточность как результат табакокурения развивается на фоне длительного нарушения плацентарной перфузии, приводящего к выраженным морфологическим изменениям в плаценте.

Результаты УЗИ плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки у женщин, куривших в течение беременности (IIб подгруппа), и отказавшихся от курения в I триместре (IIа подгруппа) представлены в таблице 1. Показатели, характеризующие толщину, степень зрелости плаценты, состояние лакун, количество околоплодных вод, диаметр пуповины, имели отклонения от норматива в одинаковом проценте случаев. Кальцинаты в плаценте в 75,0% случаев выявлены в группе женщин, куривших в течение беременности, что достоверно чаще, чем в группе женщин, отказавшихся от курения в I триместре беременности ( $p < 0,021$ ). На высокую корреляцию между ранним появлением кальцинатов и курением указал Н.Л. Brown [17]; при продолжающемся курении частота выявления кальцинатов возрастает, что усугубляет плацентарную недостаточность. Плацентарная недостаточность в 72,5% обнаружена в подгруппе IIб, что достоверно чаще ( $p < 0,022$ ), чем в подгруппе IIа.

Проведены измерения диаметра пуповины, толщины плаценты, величины свободного озера с последующим сравнением показателей (табл. 3). Срок беременности

**Таблица 1.** Характеристика плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах некурящих и курящих беременных при третьем УЗ-скрининге

Параметр	Кол-во беременных			p
	I группа (n=40), абс. (%)	IIа подгруппа (n=40), абс. (%)	IIб подгруппа (n=40), абс. (%)	
Диаметр пуповины сужен	1 (2,5)	14 (35,0)	13 (32,5)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Толщина плаценты истончена	0 (0,0)	1 (2,5)	2 (5,0)	$p_{1-2,3} > 0,05$
Степень зрелости нормальная	36 (90,0)	37 (92,5)	35 (87,5)	$p_{1-2,3} > 0,05$
Кальцинаты в плаценте	13 (32,5)	20 (50,0)	30 (75,0)	$p_{1-2,3} < 0,02$ $p_{2-3} = 0,022$
Расширенные лакуны в плаценте	12 (30,0)	10 (25,0)	6 (15,0)	$p_{1-2,3} > 0,05$
Количество вод: маловодие	0 (0,0)	1 (2,5)	1 (2,5)	$p_{1-2,3} > 0,05$
Тонус матки повышен	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Плацентарная недостаточность	6 (15,0)	19 (47,5)	29 (72,5)	$p_{1-2,3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,021$
Истмиоцервикальная недостаточность	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	$p_{1-2,3} = 1,000$
Низкое расположение плаценты	2 (5,0)	1 (2,5)	2 (5,0)	$p_{1-2,3} = 1,000$
Миома матки	1 (2,6)	1 (2,5)	2 (5,0)	$p_{1-2,3} = 1,000$
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	16 (40,0)	15 (37,5)	14 (35,0)	$p_{1-2,3} > 0,05$

Примечание: значение p рассчитано с помощью  $\chi^2$  Пирсона

**Таблица 2.** Диаметр пуповины, толщина плаценты, количество околоплодных вод у некурящих и курящих беременных

Параметр	Кол-во беременных		p
	I группа (n=40)	II группа (n=80)	
Диаметр пуповины	17,0 (16,0; 17,7)	16,0 (15,0; 17,0)	0,012
Толщина плаценты*	34,1 $\pm$ 3,12	32,5 $\pm$ 3,86	0,034
Свободное озерко*	5,34 $\pm$ 1,29	5,29 $\pm$ 1,03	0,823

Примечание: значение p рассчитано с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей (Me (Q1; Q3)));

\* значение p рассчитано с помощью двухвыборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm s$ ))

**Таблица 3.** Диаметр пуповины, толщина плаценты, количество околоплодных вод у беременных, отказавшихся от курения в I триместре, и беременных, куривших на протяжении всей беременности

Параметр	Кол-во беременных		p
	IIа подгруппа (n=40)	IIб подгруппа (n=40)	
Диаметр пуповины	16,0 (15,0; 17,0)	16,0 (15,0; 17,0)	0,914
Толщина плаценты*	32,6 $\pm$ 3,50	32,4 $\pm$ 4,24	0,796
Свободное озерко*	5,15 (4,37; 5,77)	5,15 (4,52; 5,97)	0,942

Примечание: значение p рассчитано с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей (Me (Q1; Q3)));

\* значение p рассчитано с помощью двухвыборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm s$ ))

на момент обследования составил для IIa подгруппы 32,0 (31,5; 33,5) нед., для IIб подгруппы – 32,0 (31,0; 33,5) нед., различия недостоверны ( $p=0,702$ ).

Исследуемые параметры не имели статистически значимых различий в группах обследованных беременных, что в совокупности свидетельствует о токсическом действии продуктов табачного дыма уже на ранних этапах закладки плаценты и пуповины [13, 17]. Таким образом, длительное влияние продуктов табачного дыма на плаценту приводит к усилению признаков плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности [5, 18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У курящих беременных происходит развитие признаков плацентарной недостаточности, идентифицируемое при УЗ-скрининге по таким параметрам, как уменьшение толщины плаценты, развитие кальциатов и уменьшение диаметра пуповины. Отказ от курения во время беременности уменьшает формирующиеся под влиянием курения нарушения, включая частоту и степень признаков плацентарной недостаточности. В целях повышения диагностической ценности УЗ-скрининга в исследовании целесообразно введение дополнительной характеристики провизорных

органов – диаметра пуповины, уменьшение которого, как показало проведенное исследование, отражает степень влияния табачного дыма на состояние фетоплацентарной системы.

## Литература

1. Суховская О.А. и др. Социальные аспекты табакокурения женщин // Журн. акушерства и женских болезней. 2011. Т. 60. № 2. С. 115–119 [Suhovskaja O.A. i dr. Social'nye aspekty tabakokurenija zhenshhin // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2011. T. 60. № 2. S. 115–119 (in Russian)].
2. Харькова О.А., Соловьев А.Г. Мотивационные аспекты табакокурения среди беременных женщин // Наркология. 2010. № 4. С. 85–88 [Har'kova O.A., Solov'ev A.G. Motivacionnye aspekty tabakokurenija sredi beremennyh zhenshhin // Narkologija. 2010. № 4. S. 85–88 (in Russian)].
3. Бессолова Н.А., Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г. Влияние никотиновой зависимости беременных на развитие плода и адаптацию новорожденных // Наркология. 2008. Т. 7. № 11. С. 49–52 [Bessolova N.A., Kiseleva L.G., Chumakova G.N., Solov'ev A.G. Vlijanie nikotinovoj zavisimosti beremennyh na razvitie ploda i adaptaciju novorozhdennyh // Narkologija. 2008. T. 7. № 11. S. 49–52 (in Russian)].
4. Зубжичкая Л.Б., Семенова Т.В., Аржанова О.Н. Иммуноморфологическое состояние плаценты женщин при табакокурении // Журн. акушерства и женских болезней. 2012. № 6. С. 36–40 [Zubzhickaja L.B., Semenova T.V., Arzhanova O.N. Immunomorfologicheskoe sostojanie placenty zhenshhin pri tabakokurenii // Zhurn. akusherstva i zhenskih boleznej. 2012. № 6. S. 36–40 (in Russian)].
5. Иванова Л.А., Ильин А.Б., Абашин В.Г. Плацентарная недостаточность – проблема гипердиагностики // Журн. акушерства и женских болезней. 2010. № 2. С. 34–37 [Ivanova L.A., Il'in A.B., Abashin V.G. Placentarnaja nedostatochnost' – problema giperdiagnostiki // Zhurn. akusherstva i zhenskih boleznej. 2010. № 2. S. 34–37 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Состояние церебральной гемодинамики у беременных с посткоммоционным синдромом

Профессор В. В. Симрок, И. В. Цыганенко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»  
Министерства здравоохранения ЛНР

## РЕЗЮМЕ

Во время беременности на фоне посткоммоционного синдрома (ПКС) наступает функциональная недостаточность, что влечет истощение скомпрометированных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

**Цель исследования:** изучение динамики кровообращения в сосудах головного мозга беременных с ПКС методом транскраниального триплексного сканирования с применением энергетического доплеровского картирования и доплерометрии.

**Материал и методы:** обследовано 37 беременных с ПКС (перенесших открытую черепно-мозговую травму (ЧМТ), группа ПКС) и 26 здоровых беременных (группа ЗБ).

**Результаты исследования:** сравнительный анализ изменений уровня кровотока в артериях головного мозга выявил достоверную разницу между показателями (повышение пиковой систолической скорости кровотока ( $V_{ps}$ ) и снижение максимальной конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{ed}$ )) в группе ПКС и в группе ЗБ. Церебральный кровоток в группе ПКС с 12-й до 24-й недели характеризовался увеличением индекса резистентности (IR) в 1,17 раза ( $p<0,05$ ) и  $V_{ps}$  – в 1,13 раза ( $p<0,05$ ) и систоло-диастолического коэффициента Stuart (СДК) – в 1,24 раза ( $p<0,05$ ), а также снижением  $V_{ed}$  в 1,11 раза ( $p<0,05$ ). Нарушение церебральной гемодинамики, по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), в группе ПКС носило ангиодистонический, гиперконстриктивный характер и ухудшалось с 12-й до 24-й недели беременности.

**Выводы:** у беременных с ПКС при помощи УЗДГ выявлены нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, которые носят гиперконстриктивную направленность и несколько ухудшаются с 12-й до 24-й недели беременности, что требует назначения лечебно-профилактической терапии для предотвращения развития осложненной беременности и улучшения общего состояния беременных с ПКС.

**Ключевые слова:** беременные, посткоммоционный синдром, транскраниальное триплексное сканирование, ультразвуковая доплерография, мозговой кровоток.

**Для цитирования:** Симрок В.В., Цыганенко И.В. Состояние церебральной гемодинамики у беременных с посткоммоционным синдромом // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 26–28.

## ABSTRACT

## Cerebral hemodynamics in pregnant women with post-concussion syndrome

Simrok V. V., Tsyganenko I. V.

Lugansk State Medical University named after St. Luke

There is a functional insufficiency and exhaustion of the involved vascular control mechanisms on the background of a post-concussion syndrome (PCS) during pregnancy.

**The aim** of the study was to research the dynamics of blood circulation in the cerebral vessels of pregnant women with PCS by the method of transcranial triplex scanning using Power Doppler Imaging and ultrasonic Doppler examination.

**Patients and Methods:** 37 pregnant women with PCS (group of pregnant women after an open craniocerebral trauma (OCT)) and 26 healthy pregnant women (group HP) were examined.

**Results:** of the study and their discussion. Comparative analysis of changes in the level of blood flow in the brain arteries in the OCT and HP groups revealed a significant difference between the values in both groups (increasing peak systolic blood flow velocity (Vps) and decreasing end-diastolic blood flow velocity (Ved) in the OCT group in comparison with the HP group). From 12 to 24 weeks of pregnancy a cerebral blood flow in pregnant women in the OCT group was characterized by an increased IR by a factor of 1.17 ( $p < 0.05$ ) and Vps by a factor of 1.13 ( $p < 0.05$ ), a systolic/diastolic coefficient Stuart by a factor of 1.24 ( $p < 0.05$ ), and a decreased Ved by a factor of 1.11 ( $p < 0.05$ ). The violation of cerebral hemodynamics according to ultrasonic Doppler examination in the OCT group was angiodystonic and hyperconstrictive in character, and worsened from 12 to 24 weeks of pregnancy.

**Conclusions:** the ultrasonic Doppler examination revealed the violations of autoregulation of cerebral blood flow in pregnant women with PCS. The violations have a hyperconstrictive character and worsen from 12 to 24 weeks of pregnancy, which requires the appointment of therapeutic and preventive therapy to prevent the development of complications of pregnancy and improve the overall condition of pregnant women with PCS.

**Key words:** pregnant women, post-concussion syndrome, transcranial triplex scanning, ultrasonic Doppler examination, cerebral blood flow.

**For citation:** Simrok V.V., Tsyganenko I.V. Cerebral hemodynamics in pregnant women with post-concussion syndrome // RMJ. 2018. № 2(1). P. 26–28.

## ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности на фоне посткоммоционного синдрома (ПКС) развивается функциональная недостаточность и истощение скомпрометированных механизмов регуляции сосудистого тонуса, особенно симпатoadрeнaлoвoй системы, поэтому течение заболевания приобретает прогрессирующее или ремиттирующее течение. Основные симптомы связаны с сосудистой системой и выражаются спазмом или расширением сосудов: преходящей артериальной гипертензией или гипотонией, синусовой тахикардией или брадикардией, нарушением терморегуляции, церебральным, кардиальным или периферическим ангиоспазмом. В субъективном статусе таких больных доминируют цефалгия, астения, сенсорные феномены, вестибулярные расстройства, которые связаны с сосудистыми нарушениями [1, 2].

Ввиду значительного роста нагрузки на сердечно-сосудистую систему на 29–30-й неделе беременности за счет максимального увеличения объема циркулирующей крови и конечного диастолического объема на фоне иммунологической дезадаптации углубляется эндотелиальная дисфункция, циркулирующие цитокины поддерживают развитие системного воспалительного ответа. Плацентарная ишемия (аналогичный вазоспазм происходит и в сосудах, которые отвечают за функционирование фетоплацентарного комплекса) приводит к снижению трофической и секреторной функций, соответственно к снижению уровня прогестерона и наступлению кислородного голода неокортекса, что, в свою очередь, приводит к выбросу последним нейроспецифических белков с сильной иммуногенной активностью. Белки способны проникать через микроканалы плаценты в кровотоки матери и усиливать проявления эндотелиоза и дисфункцию плацентарного

комплекса, что поддерживает отклонения в цитоархитектонической организации, замыкая, наконец, патологический круг [3, 4]. Таким образом, своевременная диагностика отклонений кровообращения в сосудах головного мозга и своевременная профилактика и коррекция осложнений беременности, которые могут развиваться на указанном прeмoрбиднoм фоне, весьма важны для беременных с ПКС.

Для диагностики последствий ЧМТ на современном этапе используются электроэнцефалография, реоэнцефалография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [5]. Но наличие беременности и высокая стоимость исследований ограничивают применение всех указанных методов и ставят врача перед выбором наиболее информативного из них.

**Цель работы:** исследование динамики кровообращения в сосудах головного мозга методом транскраниального триплексного сканирования с применением энергетического доплеровского картирования и доплерометрии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования динамики кровотока в бассейне средней мозговой артерии (СМА) беременной мы использовали транскраниальное триплексное сканирование с цветовым, энергетическим доплеровским картированием и доплерометрией (датчиком частотой 2 МГц) с фазированной решеткой транстемпоральным доступом на аппарате Easoate (Technos-MP), Япония. Автоматически определялись следующие показатели:

- пиковая систолическая скорость кровотока (Vps — peak systolic velocity). Норма для женщин 19–40 лет составляет 91 (87–95) см/с;

**Таблица 1.** Показатели кровообращения в сосудах головного мозга беременных обследуемых групп на 12-й неделе

Показатель		Группа ПКС (n=37), M±m	Группа ЗБ (n=26), M±m
СМА левая	Vps, см/с	87,6±1,6*	81,6±0,9
	Ved, см/с	36,2±0,3*	39,1±0,3
	RI	0,59±0,03*	0,52±0,02
	СДК	2,42±0,03*	2,09±0,03
СМА правая	Vps, см/с	87,9±1,6*	81,6±0,9
	Ved, см/с	35,8±0,2*	39,1±0,3
	RI	0,59±0,02*	0,52±0,03
	СДК	2,45±0,03*	2,09±0,02

\* p&lt;0,05 — достоверная разница с показателями в группе ЗБ

- максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (Ved — end diastolic velocity). Норма для женщин 19–40 лет составляет 41 (39–43) см/с;
- индекс резистентности (Pourcelot, RI — resistive index) — отношение разницы пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скорости кровотока в его пиковой систолической скорости: норма для женщин 19–40 лет — 0,5–0,55.

Транскраниальное триплексное сканирование проводилось 37 беременным с ПКС (с открытой ЧМТ в анамнезе, группа ПКС) и 26 здоровым беременным (группа ЗБ) на 12-й и 24-й неделе беременности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные показатели ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) обследованных пациенток позволили выявить отклонения линейной скорости кровотока (ЛСК) и реактивности сосудов головного мозга у беременных с последствиями ЧМТ, свидетельствующие о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока с гиперконстриктивной направленностью (табл. 1).

Для оценки функциональных изменений микроциркуляторного русла был проведен анализ систоло-диастолического коэффициента Stuart (СДК) и индекса резистентности Pourcelot (RI), как наиболее чувствительных в отношении изменений уровня периферического сопротивления в пиальных артериях. Сравнивая значение СДК в группе ЗБ и группе ПКС со значениями ЛСК в исследуемом сосудистом сегменте, было установлено, что СДК и RI были повышены в группе ПКС в сравнении с соматически здоровыми беременными, отмечена незначительная асимметрия показателей ЛСК у беременных с ПКС. Использование физиологических тест-нагрузок позволило объективизировать функциональный характер возникающих гемодинамических расстройств и количественно оценить резервные возможности процессов ауторегуляции мозгового кровообращения. Использование гиперкапнической нагрузки приводило к повышению ЛСК и уменьшению периферического сопротивления. У беременных с ПКС выраженной асимметрии реакций на гиперкапнию здоровой и пораженной сторон головного мозга не отмечено.

Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока с гиперконстриктивной направленностью у беременных с ПКС более выражены на 24-й неделе по сравнению с показателями 12-й недели (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели кровообращения в сосудах головного мозга у беременных обследованных групп на 24-й неделе

Показатель		Группа ПКС (n=37), M±m	Группа ЗБ (n=26), M±m
СМА левая	Vps, см/с	91,9±1,8*	81,6±0,9
	Ved, см/с	35,6±0,4*	39,1±0,3
	RI	0,61±0,04*	0,52±0,02
	СДК	2,58±0,04*	2,09±0,03
СМА правая	Vps, см/с	91,2±1,7*	81,6±0,9
	Ved, см/с	35,2±0,2*	39,1±0,3
	RI	0,61±0,02*	0,52±0,03
	СДК	2,59±0,03*	2,09±0,02

\* p&lt;0,05 — достоверная разница с показателями в группе ЗБ

Как видно из таблиц, отмечается достоверная разница между показателями кровотока в артериях головного мозга у беременных с ПКС и соматически здоровых беременных. Имеет место повышение Vps и снижение Ved в группе беременных с ПКС по сравнению с показателями у соматически здоровых беременных.

Церебральный кровоток у беременных с ПКС характеризуется увеличением RI в 1,17 раза (p<0,05) и пиковой систолической скорости кровотока в 1,13 раза (p<0,05), СДК — в 1,24 раза (p<0,05), а также снижением максимальной конечной диастолической скорости кровотока в 1,11 раза (p<0,05). Нарушение церебральной гемодинамики, по данным УЗДГ, у беременных с ПКС носит ангиодистонический характер. Полученные данные подтверждают участие сосудистого фактора в развитии неврологических нарушений в отдаленном периоде после ЧМТ.

Применение предложенного нами лечебно-профилактического алгоритма способствует стабилизации церебральной гемодинамики у беременных с ПКС, приближая их показатели к показателям у здоровых беременных.

## Выводы

УЗДГ позволила выявить отклонения в линейной скорости кровотока и реактивности сосудов головного мозга у беременных с посткоммоционным синдромом, что свидетельствует о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока. Отклонения носят гиперконстриктивную направленность и несколько ухудшаются к 23–24-й неделе, что требует разработки лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития осложнений беременности и улучшения общего состояния беременных с ПКС.

## Литература

1. Краснопольский В. И., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Н. и др. Родоразрешение беременных с последствиями черепно-мозговой травмы // Доктор.ру. 2016. № 7. С. 57–60 [Krasnopol'skij V.I., Petruhin V.A., Ahvlediani K.N. i dr. Rodorazreshenie beremennyh s posledstvijami cherepno-mozgovoj travmy // Doktor.ru. 2016. № 7. S. 57–60 (in Russian)].
2. Leary J. B., Kim G. Y., Bradley C. L. et al. The Association of Cognitive Reserve in Chronic-Phase Functional and Neuropsychological Outcomes Following Traumatic Brain Injury // J Head Trauma Rehabil. 2017. Vol. 20. doi: 10.1097/HTR.0000000000000329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731870>
3. Зильбер А. П. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Петрозаводск. 1997. Т. 3. С. 346 [Zil'ber A. P. Akusherstvo glazami anesteziologa. Jetyudy kriticheskoj mediciny. Petrozavodsk. 1997. T. 3. S. 346 (in Russian)].
4. Frye C. A., Hirst J. J., Brunton P. J. et al. Neurosteroids for a successful pregnancy // Stress (Amsterdam, Netherlands). 2011. Vol. 14 (1). P. 10–15.
5. Травматология: национальное руководство / под ред. Котельникова Г. П., Миронова С. П. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 22–24 [Travmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Kotel'nikova G. P., Mironova S. P. M.: GjeOTAR-Media. 2008. S. 22–24 (in Russian)].

# Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ)

Профессор Ю. Э. Доброхотова, к. м. н. Э. А. Маркова

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

## РЕЗЮМЕ

Авторами проведен систематический сравнительный анализ данных по клинической и затратной эффективности препарата двухвалентного железа (Тардиферон<sup>®</sup>, «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), его аналогов и препаратов трехвалентного железа при лечении железодефицитной анемии (ЖДА) у пациенток в акушерско-гинекологической практике. Сделан обзор статей зарубежных и отечественных авторов, посвященных данному вопросу, опубликованных в Pubmed за последние 15 лет. Представлены современные данные по сравнительной эффективности препаратов железа для коррекции ЖДА с их клинической и фармакоэкономической оценкой.

Препарат двухвалентного железа (сульфат железа) с пролонгированным высвобождением (Тардиферон<sup>®</sup>) оказывает более выраженное влияние на динамику гематологических показателей по сравнению с аналогичными препаратами и препаратами трехвалентного железа. Фармакоэкономический анализ показал целесообразность применения препарата двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением для коррекции ЖДА у пациенток с акушерско-гинекологической патологией. Оптимальное соотношение эффективности и цены, доступность, удобная схема приема препарата обеспечивают высокую приверженность пациенток лечению, что позволяет добиться высоких клинических результатов в лечении ЖДА.

**Ключевые слова:** фармакоэкономический анализ, железодефицитная анемия, препараты железа, беременность, дефицит железа, Тардиферон.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю. Э., Маркова Э. А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ) // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 29–33.

## ABSTRACT

Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis)

Dobrohotova Yu. E., Markova E. A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The authors provide a systematic comparative analysis of data on the clinical and cost effectiveness of ferrous iron preparation (Tardyferon<sup>®</sup>, Pierre Fabre Medicament Production, France) and its analogues and preparations of ferric iron in the treatment of iron deficiency anemia (IDA) in patients in obstetric and gynecological practice. The review of foreign and Russian articles, published in Pubmed over the past 15 years, is given. Modern data on the comparative effectiveness of iron preparations for the correction of IDA with their clinical and pharmacoeconomic evaluation are presented.

Ferrous iron (ferrous sulfate) with retarded release (Tardyferon<sup>®</sup>, Pierre Fabre Medicament Production, France) has a more pronounced effect on the dynamics of hematological parameters in comparison with its analogues and ferric iron preparations. Pharmacoeconomic analysis showed the advisability of using ferrous iron with retarded release for the correction of IDA in patients with obstetric and gynecological pathology. The optimal ratio of efficiency, price, availability, convenience of the drug regimen ensures a high compliance of patients to the treatment, which allows achieving high clinical results in the treatment of IDA.

**Key words:** pharmacoeconomic analysis, iron deficiency anemia, iron preparations, pregnancy, iron deficiency, Tardyferon.

**For citation:** Dobrohotova Yu. E., Markova E. A. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis) // RMJ. 2018. № 2(1). P. 29–33.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема медикаментозной коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у пациенток с акушерско-гинекологической патологией не теряет своей актуальности, учитывая рост заболеваемости ЖДА не только в России, но и во всем мире [1–3]. Прогресс фармакологии в последние десятилетия привел к созданию большого количества пре-

паратов железа для лечения ЖДА. Многие годы «золотым стандартом» для лечения хронической анемии среди пероральных препаратов железа является сульфат железа, представляющий собой солевой препарат железа с достаточной эффективностью и невысокой стоимостью [4]. На фармацевтическом рынке существует огромное разнообразие ферропрепаратов, содержащих сульфат железа [5, 6].

Поэтому в настоящее время в современной системе мирового здравоохранения сформировалась важная задача по оценке применения новых железосодержащих препаратов с точки зрения клинической эффективности, безопасности и стоимости [7].

В связи с тем что в настоящее время существует большой спектр железосодержащих препаратов для терапии железодефицитных состояний, подбор наиболее оптимального препарата превратился в длительный процесс и ответственную задачу лечащего врача. При этом необходимо учитывать не только клиническую эффективность и переносимость терапии, но и фармакоэкономические показатели. Результатом исследований в фармакологии явилось появление препарата двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением (Тардиферон<sup>®</sup>, «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), представляющего собой стабильный комплекс, содержащий 256,3 мг сульфата железа, что соответствует 80 мг элементарного железа, и вспомогательные вещества, которые способствуют пролонгированному высвобождению железа.

**Цель нашей работы:** проведение систематического сравнительного анализа данных по клинической и экономической эффективности препарата двухвалентного железа (Тардиферон<sup>®</sup>, «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), его аналогов и препаратов трехвалентного железа при лечении ЖДА у пациенток в акушерско-гинекологической практике.

Для реализации поставленной цели проведен обзор работ зарубежных и отечественных авторов по пероральным ферропрепаратам. Представлены современные сравнительные данные их фармакоэкономической и клинической эффективности.

Клиническая эффективность вошедших в обзор препаратов оценивалась по фармакокинетике, биологической усвояемости, переносимости, наличию побочных эффектов и динамике гематологических показателей, характеризующих состояние «красной крови» до и после приема препаратов. Фармакоэкономическая оценка проводилась методом сопоставления затрат и эффективности.

## Анализ клинических данных

В настоящее время не только в России, но во всем мире наблюдается повышенный интерес к комплексной клинико-экономической оценке железосодержащих препаратов для лечения ЖДА. Врачу-клиницисту в каждом конкретном случае необходимо сделать оптимальный выбор препарата, учитывая принципы доказательной медицины. Достаточно часто в литературе публикуются противоречащие друг другу результаты исследований, осложняя задачу врачу по выбору оптимальной терапии. Поэтому проведение и публикация систематических обзоров с интерпретацией полученных результатов имеет большое значение: это помогает практикующему врачу принять правильное решение в пользу назначения того или иного препарата.

При высокой распространенности дефицита железа особое значение данная проблема приобретает в наиболее значимых случаях: для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. В данных группах существует несколько важных причин для развития ЖДА — наличие многолетней регулярной физиологической кровопотери, а также состояния беременности и лактации. Поэтому необходимы своевременная диагностика ЖДА

и проведение эффективной антианемической терапии, которую всегда следует начинать с пероральных форм ферропрепаратов [8].

Существуют публикации о приеме пероральных пролонгированных форм двухвалентного железа у пациенток с акушерско-гинекологической патологией. Наиболее примечательным является недавно опубликованный систематический обзор, проведенный N. Milman et al. [9]. Данный обзор включил анализ материалов конгресса по ведению беременности Европейского общества репродуктологов и эмбриологов (European Society for Human Reproduction and Embryology 14–17 June 2015, Lisbon, Portugal). Целью исследования было проведение сравнительной оценки рисков и побочных эффектов у различных препаратов железа, рекомендованных для приема беременным пациенткам. Показано, что пролонгированная форма препарата железа (Тардиферон<sup>®</sup>), назначенная в однократной суточной дозе 160 мг беременным женщинам с анемией, имела высокий клинический эффект по сравнению с аналогичными препаратами той же группы. Максимальная средняя концентрация сывороточного железа после приема препарата отмечалась через 4 часа и оставалась на таком уровне в течение 12 часов. Колебания уровня сывороточного железа наблюдались лишь у 20% женщин. Исследование показало, что пролонгированная форма Тардиферона обеспечивает постепенное высвобождение железа, его оптимальное всасывание в петлях тонкого кишечника, что предотвращает побочные эффекты со стороны нижних отделов пищеварительного тракта. Таким образом, пероральный прием Тардиферона показал значимо высокие концентрации сывороточного железа по сравнению с другими препаратами с немедленным высвобождением сульфата железа.

Полученные N. Milman et al. данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями Gian Carlo Di Renzo et al. (2015) коррекции ЖДА у беременных пациенток препаратами железа (III) гидроксиполимальтозного комплекса (ГПК) и препаратом сульфата железа пролонгированной формы Тардиферон<sup>®</sup> [10]. Достоверно показано, что Тардиферон<sup>®</sup> в сравнении с препаратами железа (III) ГПК обладает высокой клинической эффективностью [11].

Еще один недавний систематический обзор [12], посвященный пролонгированной форме двухвалентного железа Тардиферон<sup>®</sup>, включил 111 исследований (10 695 пациенток, которые принимали препарат). Была показана низкая частота побочных эффектов: 3,7% по сравнению с другими двухвалентными препаратами железа (30,2%), фумаратом железа (43,4%) и препаратами, содержащими трехвалентное железо (7%). Следовательно, Тардиферон<sup>®</sup> имеет хорошую переносимость и его применение сопровождается наименьшим числом побочных эффектов. Проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Тардиферон<sup>®</sup> у женщин репродуктивного возраста с анемией разной степени тяжести [13]. До начала антианемической терапии они получали другие ферропрепараты, отмененные вследствие малой эффективности у 53,31% женщин и развития побочных эффектов у 39,12% женщин. У остальных 12,3% пациенток назначенные ранее препараты были отменены по причине их дороговизны и неудобной схемы приема. Длительность лечения Тардифероном составляла от 1 до 6 мес. Выявлена высокая клиническая эффективность Тардиферона, подтвержденная достоверным улучшением показателей гемограммы (повышением



содержания эритроцитов и гемоглобина) и изменением цветового показателя. Через 2–3 мес. лечения гемограмма полностью нормализовалась.

В исследовании S. Bozhina [14] показана высокая фармакоэкономическая оценка эффективности Тардиферона при лечении ЖДА у беременных, женщин в послеродовом периоде и пациенток с гинекологической патологией по сравнению с эффективностью других ферропрепаратов. Отмечены правильная эффективная дозировка, высокая комплаентность, основанная на хорошей переносимости препарата и независимом от приема пищи однократном ежедневном приеме, а также низкая частота неблагоприятных эффектов и доступная низкая цена.

Результаты исследования Л.В. Ловцовой [15] сопоставимы с данными S. Bozhina. Л.В. Ловцовой проанализирована динамика гематологических показателей на фоне применения препаратов двух- и трехвалентного железа. Отмечено, что более выраженное влияние на динамику показателей «красной крови» оказывает препарат двухвалентного железа по сравнению с препаратом железа (III) ГПК, что дает максимально выраженный прирост гемоглобина в более ранние сроки и экономически более оправданно.

Эффективность применения препарата с пролонгированным высвобождением железа подтверждена и другими авторами [16, 17]. Двухкратный ежедневный прием препарата в течение 8 нед. приводил к нормализации показателей «красной крови» и значительному уменьшению симптомов ЖДА. Для коррекции недостатка железа необходимо принимать Тардиферон® 80 мг в течение 3-х мес. под контролем клинического анализа крови.

Изучением и оценкой коррекции ЖДА различными ферропрепаратами у женщин репродуктивного возраста занимался T. Harvey et al. [18]. Ими опубликованы данные большого исследования по оценке риска дефицита железа. Назначение пролонгированной формы сульфата железа Тардиферон® беременным приводило к отсутствию риска развития анемии в I триместре у 75,7% пациенток, в III триместре — у 94,0%.

Неоспорим факт, что возникающий дефицит железа во время беременности необходимо контролировать и предотвращать назначением ферропрепаратов, которые снижают риск манифестации ЖДА. Дефицит железа легкой степени не ведет к развитию тяжелых материнских и перинатальных исходов [19]. У женщин с анемией, не выполнявших рекомендации по приему ферропрепаратов, в 45% случаев родились дети с дефицитом железа.

Препараты сульфата железа обладают хорошей биодоступностью — от 10 до 15%, — в то время как биодоступность препаратов трехвалентного железа в 3–4 раза меньше [20]. Это связано с очень низкой растворимостью трехвалентного железа в щелочной среде и тем, что трехвалентное железо должно быть преобразовано в двухвалентное до всасывания (табл. 1).

Среди препаратов двухвалентного железа сульфат железа остается стандартом лечения ЖДА, учитывая приемлемую переносимость, высокую эффективность и низкую стоимость. P. Santiago [11] рассматривает имеющиеся в литературе данные об эффективности и переносимости препаратов, содержащих двухвалентное и трехвалентное железо, которые в настоящее время используются в клинической практике с особым акцентом на препараты сульфата железа с замедленным высвобождением, в сравнении с препаратами ГПК. В этой связи обзор включает ряд исследований,

# Тардиферон® 80 мг

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

## УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА<sup>5</sup>



## КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА<sup>5</sup>

- ДВУХВАЛЕНТНОЕ ЖЕЛЕЗО рекомендовано ВОЗ<sup>6</sup>
- ЗАМЕДЛЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений<sup>3,4</sup>



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](http://www.pierre-fabre-russia.ru)  
Информация только для медицинских работников

1. Kaltwasser. European Journal of Clinical Investigation, 1991; 21: 436-442.  
2. Breymann C, 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.

**Таблица 1.** Различия между пероральными препаратами двух- и трехвалентного железа

Железосодержащие препараты	Комментарии
<b>Двухвалентные</b> Фумарат железа (Fe <sup>2+</sup> ) Глюконат железа (Fe <sup>2+</sup> ) Сульфат железа (Fe <sup>2+</sup> ) Глицин-сульфат железа (Fe <sup>2+</sup> )	Частота побочных эффектов выше у препаратов без пролонгированного высвобождения железа
<b>Трехвалентные</b> Железа протеин сукциниллат (Fe <sup>3+</sup> ) Полимальтозный комплекс железа Fe <sup>3+</sup> )	Хуже абсорбция Более дорогие Большая кратность приема

посвященных Тардиферону. M. Mara et al. [21] получили данные о том, что женщины в послеродовом периоде, получавшие Тардиферон® в суточной дозе 80 мг, полностью восстановили свои запасы железа. Похожие данные получены J. F. Sanders [22], который, оценив терапию ЖДА у пожилых пациенток, получавших препараты сульфата железа и препараты ГПК, сделал вывод о низкой эффективности последних.

Известно, что препараты, содержащих двух- и трехвалентное железо, вызывают расстройства пищеварительного тракта (запор, изжогу, тошноту, диарею), что связано с использованием неоправданно высоких доз препаратов. В трех больших контролируемых рандомизированных исследованиях установлено, что частота желудочно-кишечных побочных эффектов ниже при лечении препаратами с контролируемым высвобождением железа, чем при лечении обычными препаратами солей железа [23–25].

В системном обзоре 106 исследований, опубликованных до 2008 г., в т. ч. данных о 10 515 пациентках, получавших различные пероральные препараты железа, J. Manasanch et al. [26] обнаружили, что у препаратов с замедленным высвобождением железа (Тардиферон®) была статистически значимой низкая частота желудочно-кишечных побочных явлений (3,7%) по сравнению с другими препаратами: сульфатом железа (31,6%), фумаратом железа (44,8%), а также препаратами трехвалентного железа, содержащими железа протеин сукциниллат (7,0%). Результаты этого исследования ясно показали, что препараты с замедленным высвобождением сульфата железа переносятся лучше, чем другие препараты, в т. ч. содержащие двухвалентное железо.

В исследовании R. G. Langstaff et al. [27] по оценке биодоступности/эффективности при сравнении препаратов ГПК и стандартных препаратов сульфата железа, которые в эквивалентных терапевтических дозах принимали 126 пациенток, нежелательные явления были зарегистрированы у 12 пациенток (22%) в группе, принимавшей препараты ГПК, и у 14 (25%) пациенток в группе, принимавшей стандартный сульфат железа.

Выявлена разная частота побочных эффектов: запоры — у 18% пациенток в группе препаратов ГПК против 11% в группе стандартного сульфата железа, боль в животе — у 10% пациенток в группе препаратов ГПК против 18% в группе стандартного сульфата железа.

Таким образом, пероральный прием препаратов железа является стандартным методом лечения у пациенток с ЖДА. Соли железа, и в частности препараты пролонгированного действия (Тардиферон®), признаются препаратами выбора, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость. Препараты ГПК трехвалентного железа в общем показывают невысокую биодоступность, и их клиническую эффективность еще предстоит установить.

Большая часть опубликованных исследований по ферро-препаратам затрагивают женщин репродуктивного возраста, учитывая высокую частоту дефицита железа у данной категории пациенток [28, 29]. Но немаловажное значение проблема ЖДА играет у женщин старшей возрастной группы в пре- и перименопаузальном периоде [30–32]. В возрасте от 40 до 55 лет в жизни женщины происходят значительные изменения с риском развития ЖДА, требующей правильной диагностики и своевременного лечения. По данным A. Firquet et al. [30], наиболее целесообразно использовать препарат двухвалентного железа: сульфат железа в пероральной форме с пролонгированным высвобождением, который хорошо переносится и удобен в применении, что немаловажно для эффективного лечения. Поскольку биологическая усвояемость трехвалентного железа в 3–4 раза ниже, оно плохо растворяется и для хорошего всасывания его необходимо преобразовывать в двухвалентное [33].

A. Leary et al. [34] исследовали действие сульфата железа в пролонгированной форме Тардиферон® у небеременных женщин с ЖДА и уровнем гемоглобина 85–105 г/л. Пациентки принимали препарат в суточной дозе 160 мг однократно. Медленное высвобождение железа обеспечило пиковую концентрацию через 4 часа, а через 12 часов средняя концентрация железа была в 6 раз выше, чем на исходном уровне, повышенная концентрация железа сохранялась в течение 12 часов.

В работах J. Donnez et al. [35] и M. Nilsson et al. [36] показан клинический эффект Тардиферона у женщин с миомой матки и ЖДА с уровнем гемоглобина менее 102 г/л. В ходе исследования пациентки принимали препарат в дозе 80 мг 1 раз в день на фоне приема улипристала ацетата. Через 13 нед. маточное кровотечение было остановлено более чем у 90% женщин. Таким образом, сульфат железа с пролонгированным высвобождением железа эффективно восстанавливал уровень гемоглобина несмотря на метроррагию.

M. Zaim et al. [37] продемонстрировали хорошую способность сульфата железа с пролонгированным высвобождением в дозировке 80 мг восстанавливать уровень гемоглобина у женщин с ЖДА так же успешно, как в дозировке 105 мг в течение 12 нед. Данный факт объясняется лучшим всасыванием железа из препаратов с пролонгированным высвобождением, что показано и в вышеупомянутых работах других исследователей.

Таким образом, дефицит железа остается значимой проблемой здравоохранения во всем мире, поскольку затрагивает большое количество женщин [1]. Женщинам в перименопаузе с дефицитом железа и ЖДА для коррекции анемии рекомендуется прием сульфата железа в форме препаратов с медленным высвобождением, учитывая доказанную эффективность и хорошую переносимость, что способствует высокой комплаентности и является целесообразным выбором.

## Анализ фармакоэкономических данных

При выборе препарата железа необходимо учитывать не только его клиническую эффективность, хорошую переносимость, минимальное число побочных эффектов, но и комплаентность пациенток, которая зависит от многих факторов, в т. ч. и от стоимости препарата. Выбор препарата для коррекции ЖДА на основе не только клинического, но и фармакоэкономического анализа можно считать оптимальным [38]. Но ли-

Таблица 2. Стоимостная характеристика препаратов железа [44]

Торговое наименование	Форма выпуска/упаковка	Содержание элементарного железа (согласно инструкции)	Средняя розничная цена за упаковку в руб., 2017 г.	Средняя розничная цена за дозу в руб., 2017 г.
Ферлатум	Раствор для приема внутрь, флаконы по 15 мл №20	40 мг/флакон	1008	50,4
Тотема	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл №20	50 мг/ампула	485	24,2
Мальтофер Фол	Жевательные таблетки №30	100 мг/таблетка	592	19,7
Ферро-Фольгамма	Капсулы №20	37 мг/капсула	310	15,5
Сорбифер-Дурулес	Таблетки пролонгированного действия №30	100 мг/таблетка	405	13,5
Ферретаб Комп	Капсулы №30	50 мг/капсула	339	11,3
Мальтофер	Жевательные таблетки №30	100 мг/таблетка	313	10,4
Феррум Лек	Жевательные таблетки №30	100 мг/таблетка	310	10,3
Фенюльс	Капсулы №30	55 мг/капсула	250	8,3
Тардиферон®	Таблетки пролонгированного действия №30	80 мг/таблетка	237	7,9

тературные данные о фармакоэкономической эффективности ферропрепаратов, относящихся к различным фармакологическим группам (двух- и трехвалентного железа), немногочисленны [39]. В ходе информационного поиска фармакоэкономических исследований по ферропрепаратам отмечено, что чаще всего фармакоэкономический анализ проводился методом сопоставления затрат и эффективности [40, 41]. В качестве критерия эффективности терапии выбраны уровень и скорость увеличения уровня сниженного гемоглобина в крови пациенток. М. Ю. Фролов и В. А. Рогов [40] проводили исследование препаратов для лечения анемии у беременных, в частности препарата двухвалентного железа (железа сульфат + аскорбиновая кислота), который необходимо было принимать более 50 дней по две дозы в сутки для достижения клинического эффекта. Частота побочных эффектов отмечалась у 10% пациенток, что требовало коррекции и новых материальных затрат. Таким образом, стоимость антианемической терапии с учетом терапии побочных эффектов существенно возросла. В других источниках отмечают такие же тенденции [8, 42].

Нами обнаружен ряд публикаций о результатах исследований фармакоэкономической эффективности препаратов трехвалентного железа на основе ГПК [5, 43]. Группа отечественных ученых проводила работу по сравнительному изучению фармакоэкономической эффективности препарата трехвалентного железа на основе ГПК и препарата двухвалентного железа «железа сульфат + аскорбиновая кислота». Выяснилось, что цена упаковки препарата трехвалентного железа и стоимость курса лечения этим препаратом были выше по сравнению с таковыми у препарата двухвалентного железа [15].

Результаты фармакоэкономического анализа свидетельствуют о том, что при разовой дозе 100 мг, содержащейся в одной таблетке препарата трехвалентного железа на основе ГПК, и кратности приема 2 р/сут на минимальный курс лечения 2 мес. требуется 12 000 мг трехвалентного железа (120 таблеток соответственно). При этом цена одной упаковки (табл. 2) [44] составляет 310–313 руб., одной таблетки 10,3–10,4 руб. Стоимость курса лечения препаратом железа (III) на основе ГПК с учетом указанных цен составляет от 1236 до 1248 руб. Сопоставляя стои-

мость этих препаратов со стоимостью препаратов двухвалентного железа и Тардиферона, получили, что стоимость разовой дозы (100 мг) первых составляет от 8,3 до 13,5 руб. против стоимости разовой дозы Тардиферона (80 мг) 7,9 руб., при той же кратности приема и длительности курса лечения в течение 2-х мес. Соответственно цена упаковки составляет от 250 до 405 руб. для препаратов двухвалентного железа и 237 руб. для Тардиферона. Стоимость курса лечения составляет 996–1620 руб. и 948 руб. соответственно. Полученные данные фармакоэкономического анализа показали, что на курс лечения препаратами указанных фармакологических групп требуется их одинаковое количество, но показатель «затраты/эффективность», с учетом средних, минимальных и максимальных цен, наименьший у препарата двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением, т.е. он более экономичен при лечении пациенток с ЖДА. Таким образом, стоимость курса лечения Тардифероном в 1,3–1,7 раза ниже стоимости курса лечения препаратами трехвалентного железа на основе ГПК и препаратами двухвалентного железа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит железа и ЖДА имеют высокую распространенность в мире, особенно среди социально значимого слоя населения — женщин детородного возраста. Наиболее эффективным способом снижения заболеваемости ЖДА является ее профилактика и своевременное лечение, которое предпочтительнее начинать с использования пероральных лекарственных форм. Препарат двухвалентного железа с пролонгированным действием Тардиферон®, учитывая данные обзора литературы по клинической и фармакоэкономической характеристике ферропрепаратов, является препаратом выбора у пациенток с дефицитом железа и ЖДА в акушерско-гинекологической практике для коррекции анемии. По показателю «затраты/эффективность» Тардиферон® также является оптимальным. Выгодное соотношение эффективности и цены, доступность, удобство приема препарата обеспечивают высокую приверженность пациенток лечению, что позволяет добиться высоких клинических результатов антианемической терапии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Предменструальный синдром: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение

Профессор А.Л. Унанян<sup>1</sup>, академик РАН И.С. Сидорова<sup>1</sup>, к.м.н. Н.Н. Кузенкова<sup>1</sup>,  
А.Д. Никонец<sup>1</sup>, А.М. Елисаветская<sup>2</sup>, д.м.н. Н.А. Никитина<sup>1</sup>, З.А. Нестеренко<sup>1</sup>,  
Н.А. Солдатенкова<sup>1</sup>, Д.В. Бабурин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> Женская консультация № 7, филиал «Родильный дом № 25» ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

## РЕЗЮМЕ

Настоящая публикация посвящена одной из наиболее актуальных гинекологических проблем — предменструальному синдрому (ПМС). Информация представлена в виде аналитического обзора международных исследований в отношении этиопатогенеза, классификации, диагноза, клиники и лечения ПМС. Согласно общепризнанному определению, ПМС — патологический комплекс психологических (тревожность, раздражительность, потеря уверенности в себе, перемены настроения и др.) и физических (масталгия, мастодиния, склонность к отекам и др.) симптомов, регулярно проявляющихся в лютеиновой фазе менструального цикла, как правило, за 2–10 дней до наступления менструации и оказывающих отрицательное влияние на повседневную деятельность. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ПМС является самостоятельной нозологической единицей (код N 94.3) — «Синдром предменструального напряжения». В настоящее время ПМС — медико-социальная проблема ввиду его отрицательного влияния не только на состояние здоровья и качество жизни женщин, но и на успеваемость в учебных заведениях, трудоспособность, которые, в свою очередь, обуславливают экономические потери. ПМС в некоторых странах является юридической защитой от уголовной ответственности. Во Франции, например, ПМС признан формой юридической невменяемости, а в Англии — смягчающим фактором при уголовной ответственности.

**Ключевые слова:** ПМС, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, Мастодинон, vitex agnus castus, лекарственный растительный препарат, качество жизни.

**Для цитирования:** Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кузенкова Н.Н. и др. Предменструальный синдром: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 34–38.

## ABSTRACT

**Premenstrual syndrome: etiopathogenesis, classification, clinic, diagnosis and treatment**

Unanyan A.L.<sup>1</sup>, Sidorova I.S.<sup>1</sup>, Kuzenkova N.N.<sup>1</sup>, Nikonets A.D.<sup>1</sup>, Elisavetskaya A.M.<sup>2</sup>, Nikitina N.A.<sup>1</sup>, Nesterenko Z.A.<sup>1</sup>, Soldatenkova N.A.<sup>1</sup>, Baburin D.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

<sup>2</sup> Prenatal clinic № 7, branch of «Maternity Hospital № 25» of City Clinic № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

This publication is devoted to one of the most urgent gynecological problems — premenstrual syndrome (PMS). The information is presented in the form of an analytical review of international studies on etiopathogenesis, classification, diagnosis, clinic and treatment of PMS. According to the generally accepted definition, PMS is a pathological complex of psychological (anxiety, irritability, loss of self-confidence, mood changes, etc.) and physical (mastalgia, mastodynia, propensity to edema, etc.) symptoms which are regularly manifested in the luteal phase of the menstrual cycle, as rule, 2–10 days before the onset of menstruation, and negatively affect the daily activities. In the International Classification of Diseases, 10th Edition, PMS is classified as an independent nosological unit (code N 94.3) «Premenstrual tension syndrome». Currently, PMS is a medical and social problem, due to its negative impact not only on the health status and quality of life of women, but also on academic performance in educational institutions, work capacity, which, in turn, causes economic losses. PMS in some countries is a legal defense against criminal liability. In France, for example, PMS is recognized as a form of legal insanity, and in England — a mitigating factor in criminal liability.

**Key words:** PMS, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, Mastodynon, vitex agnus castus, medicinal herbal preparation, quality of life.

**For citation:** Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kuzenkova N.N. et al. Premenstrual syndrome: etiopathogenesis, classification, clinic, diagnosis and treatment // RMJ. 2018. № 2(1). P. 34–38.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Предменструальный синдром (ПМС) характеризуется высокой частотой встречаемости в структуре гинекологической заболеваемости — от 20 до 85% [1–3]. Поперечное (одно-

ментное) эпидемиологическое исследование, включавшее 929 женщин, проведенное на основании дневников, заполняемых в течение 6 нед., выявило наличие предменструальных симптомов у 24% исследуемых [4]. Согласно другим данным,

около 80% женщин отмечают у себя наличие хотя бы одного физического или психологического симптома ПМС в лютеиновую фазу менструального цикла [5].

Распространенность ПМС не связана с возрастом, образовательными достижениями или статусом занятости, однако у женщин, имевших стрессовые события в прошлом, с большей вероятностью будет диагностирован ПМС [6]. В исследовании, изучающем влияние избыточной массы тела на развитие ПМС, было выявлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на каждый 1 кг/м<sup>2</sup> наблюдается повышение риска развития ПМС на 3% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,05), в связи с чем нормализация массы тела может быть полезна для профилактики ПМС [7, 8]. Данные когортного исследования показывают, что небольшое употребление алкоголя не связано с развитием ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), однако раннее начало алкоголизма или продолжительный прием алкоголя несколько повышает риск развития предменструальных симптомов [9]. Результаты другого когортного исследования показывают, что потребление кофеина не связано с ПМС и нынешние рекомендации для женщин по сокращению потребления кофеина не помогут предотвратить развитие ПМС [10].

Ни одна из существующих теорий происхождения ПМС полностью не объясняет однозначную причину возникновения заболевания [11]. Одной из убедительных точек зрения на развитие ПМС является концепция, характеризующая данное заболевание как результат неадекватной реакции центральной нервной системы (ЦНС) и прежде всего гипоталамуса на нормальные колебания уровня половых гормонов в течение менструального цикла [12].

В этиопатогенезе ПМС превалируют две взаимосвязанные теории. Первая предполагает, что некоторые женщины чувствительны к прогестерону и прогестагенам, т.к. сывороточная концентрация эстрогенов и прогестерона одинакова у женщин имеющих и не имеющих ПМС. Вторая теория указывает на особую роль нейротрансмиттеров серотонина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в ключевых аспектах патогенеза ПМС. Уровень ГАМК регулируется одним из метаболитов прогестерона – аллопрегнаноном, а у женщин, страдающих ПМС, его уровень, как правило, снижен [13].

## Классификация, клиника, диагностика

Согласно II консенсусу Международного общества по предменструальным расстройствам (ISPMDD), который был предложен в Монреале (2012 г.), предменструальные расстройства (ПМР) можно разделить на две категории: основное и варианты [14].

Основное ПМР представлено типичными соматическими и/или психологическими проявлениями, которые наблюдаются в период 2-недельной предменструальной фазы и разрешаются во время или сразу после менструации. Количество симптомов, равно как и их спектр, не имеют веского значения в спецификации диагноза. Наличие симптомов во время менструации не исключает диагноз ПМР, однако обязательно должен присутствовать бессимптомный период между менструацией и примерным временем овуляции. При основном ПМР такие циклические изменения состояния происходят в большинстве циклов (обычно в двух из трех идущих подряд циклах).

Вариантные ПМР включают в себя 4 типа: предменструальное обострение основного заболевания, ПМР с неову-

ляторной овариальной активностью, ПМР при отсутствии менструаций, прогестаген-индуцированное ПМР [14, 15].

В случае предменструального обострения основного заболевания симптомы проявляются во время всего менструального цикла, однако они становятся более интенсивными в предменструальную фазу. Примерами основного заболевания могут быть сахарный диабет, бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, депрессия, течение которых, как правило, имеет склонность к ухудшению во второй фазе менструального цикла [14–16].

ПМР с неовуляторной овариальной активностью наблюдается у женщин, у которых не происходит овуляции, но они все равно отмечают симптомы ПМР. Механизм возникновения этого типа вариантного ПМР недостаточно изучен. Возможно, дальнейшие исследования этого состояния приведут к исключению его из списка ПМР [14, 15].

Женщины могут испытывать симптомы ПМР, несмотря на отсутствие менструаций. Это происходит, когда овуляция и овариальный цикл сохранены, а отсутствие менструаций связано с медикаментозными или хирургическими мероприятиями на уровне матки и эндометрия, ведущими к аменорее. ПМР в отсутствие менструаций наблюдается при гистерэктомии с сохранением яичников, абляции эндометрия, при использовании левоноргестрел-внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) [14, 15].

Прогестаген-индуцированное ПМР является ятрогенной формой ПМР, при которой прием экзогенного прогестагена может провоцировать симптомы, характерные для ПМР. Симптомы обычно наблюдаются в прогестероновую фазу цикла. У таких пациенток овуляция отсутствует или угнетена, но присутствие прогестагена провоцирует появление ПМР-подобных симптомов.

ISPMDD систематизировало многообразие клинических проявлений ПМС, разделив их на типичные физические и психологические/поведенческие симптомы [14].

К характерным физическим симптомам относятся: боль в спине, суставная и мышечная боль, нагрубание или болезненность в молочных железах (мастодиния, масталгия), вздутие живота (метеоризм), головные боли, кожные проявления и отеки конечностей [14].

Психологические или поведенческие симптомы включают в себя изменение аппетита и пищевого поведения, усталость и быструю утомляемость, резкие перемены настроения, раздражительность, гнев, нарушения сна, нетерпеливость, снижение концентрации внимания, социальную отчужденность, отсутствие контроля над своими действиями, снижение заинтересованности в повседневной деятельности, напряженность, тревожность, чувство одиночества и отчаяния, депрессивное настроение [14].

У 3–8% женщин имеет место чрезвычайно тяжелая форма ПМС с преимущественно нервно-психическими проявлениями, называемая предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР) [17]. ПМДР – дополнительный термин, который был предложен Американским психиатрическим обществом в 1994 г. [18]. В 2013 г. была опубликована пятая версия руководства Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM V, в которой ПМДР перенесено из приложения В в основную часть [19], что упрочило позиции ПМДР как объекта особого интереса не только гинекологов, но и психиатров.

Диагностические критерии ПМДР согласно DSM V насчитывают 11 симптомов, при этом 10 из них относятся к психоэмоциональным и поведенческим нарушениям.

Оговаривается, что симптомы вызывают значительные нарушения. К симптомам, характерным для ПМДР, относятся: депрессивное настроение, беспокойство и напряженность, лабильность настроения, раздражительность, снижение интереса к повседневной деятельности, снижение концентрации внимания, быстрая утомляемость и слабость, изменение аппетита, нарушение сна, нарушение самоконтроля, физические симптомы (масталгия, боль в суставах, отеки и т. д.). Для установления диагноза ПМДР необходимо наличие по крайней мере пяти из перечисленных симптомов, среди которых хотя бы один связан с настроением [19].

ПМС – междисциплинарная проблема. К обследованию женщин с ПМС должны привлекаться различные специалисты: психиатр, терапевт, невропатолог и др.

Для точной диагностики ПМС следует особое внимание обратить на время возникновения симптомов (регулярное проявление в лютеиновой фазе) и отрицательное влияние их на повседневную жизнь женщины [20, 21].

В настоящее время наиболее надежным и эффективным методом диагностики и количественной оценки ПМС является проспективная ежедневная оценка симптомов пациентками в специальном дневнике или менструальном календаре симптомов. Дневник симптомов должен заполняться пациентками до начала какой-либо терапии [11].

Существует большое количество пациент-ориентированных вопросников для выявления ПМС. Однако The Daily Record of Severity of Problems (DRSP) используется наиболее часто, он прост и понятен в использовании [15]. DRSP обеспечивает достоверные и надежные сведения о наличии симптомов и ухудшении состояния пациентки [22].

Перед началом любого вида терапии необходимо заполнение пациенткой дневника симптомов на протяжении как минимум 2-х менструальных циклов, следующих друг за другом. Если начать терапию раньше положенного срока, лечение может улучшить симптомы, но замаскирует имеющийся ПМС [11].

В последнее время для оценки симптомов ПМС появились электронные системы регистрации, учитывающие индивидуальные особенности пациентки.

## Лечение

С учетом полиэтиологичности и многофакторности ПМС предлагаются разные методы терапии. Тактика терапии во многом зависит от преобладания тех или иных симптомов ПМС. Но тем не менее существует целый ряд препаратов и направлений терапии, характеризующихся доказанной лечебной эффективностью у женщин с ПМС.

### Первая линия терапии

Дроспиренонсодержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) эффективны в подавлении симптомов ПМС и используются в качестве первой линии фармакологического лечения [11]. Согласно данным систематического обзора Cochrane, включавшего 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 1920 участниц, прием КОК (дроспиренон (ДРСП) 3 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 20 мкг) в течение 3 мес., по сравнению с приемом плацебо или альтернативных КОК (150 мкг дезогестрела / 150 мкг левоноргестрела), значительно снижает тяжесть симптомов у женщин с ПМДР (ОР 7,92; 95% ДИ от –11,16 до –4,67) [23].

Существующие исследования свидетельствуют о превосходстве непрерывного приема КОК над циклическим режимом [11]. Непрерывный режим приема КОК (3 мг ДРСП + 20 мкг ЭЭ) в течение 364 дней оказался значительно эффективнее в подавлении симптомов ПМС, чем схема приема 21/7. В течение первых 6 мес. у 56% пациенток отмечались прорывные кровотечения, что можно было контролировать 3-дневным перерывом в приеме КОК [24].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) относятся к первой линии фармакологической негормональной терапии ПМР [11]. Согласно рекомендациям IV консенсуса ISPMD, акушеры-гинекологи, занимающиеся лечением женщин с ПМС/ПМДР, должны обладать профессиональными знаниями о СИОЗС, механизме их действия и побочных эффектах [25]. Систематический обзор Cochrane плацебо-контролируемых исследований показал, что СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, серталиин) приводят к эффективному уменьшению выраженности психологических и физических симптомов по сравнению с плацебо [26]. СИОЗС в лечении женщин с ПМС могут быть эффективны как при приеме в лютеиновую фазу цикла, так и при непрерывном приеме [26]. Женщины с ПМР, принимающие СИОЗС, должны быть оповещены о возможных побочных эффектах, таких как тошнота, сонливость, бессонница, повышенная утомляемость и снижение либидо [26]. Использование циталопрама или эсциталопрама (10 мг/сут) может приводить к разрешению симптомов ПМДР, когда другие СИОЗС могут быть неэффективны, наилучшим оказалось их применение в лютеиновой фазе (15–28-й день цикла) [27]. На этапе планирования и во время беременности прием СИОЗС следует прекратить ввиду их возможной тератогенности, а также с учетом обратного развития ПМС во время беременности [28]. При приеме СИОЗС в лютеиновую фазу их можно отменять в любой день цикла, а при непрерывном режиме приема следует постепенно снижать дозировку СИОЗС в течение 3–4 нед., чтобы избежать симптомов отмены [26].

### Вторая линия терапии

Ко второй линии терапии относится применение трансдермального эстрадиола в комбинации с циклическими прогестагенами, которые также показали свою эффективность в управлении физическими и психологическими проявлениями тяжелых форм ПМС [11, 29]. Вместе с трансдермальным эстрадиолом следует использовать циклический (10–12 дней/цикл) курс орального или вагинального прогестерона или ЛНГ-ВМС 52 мг для профилактики эндометриальной гиперплазии [11, 29]. При использовании трансдермального эстрогена рекомендуется назначать как можно более низкие дозы прогестерона или прогестагена с целью минимизации их побочных эффектов. Микронизированный прогестерон (100 мг) – первая линия для прогестагенной оппозиции (10–12 дней/цикл) при применении трансдермального эстрадиола, т.к. он реже приводит к ПМС-подобным проявлениям [11]. Микронизированный прогестерон также может приниматься вагинально. Такой способ введения лучше переносится ввиду обхода печеночного метаболизма лекарственного препарата и, следовательно, предотвращения образования психоактивных метаболитов, таких как аллопрегнанолон [30, 31]. Необходимо учитывать, что ЛНГ-ВМС 52 мг в качестве прогестагенной оппозиции на начальном этапе применения могут вызывать ПМС-подобные побочные

эффекты [32]. При использовании эстрадиола при ПМС следует сообщать женщинам, что в настоящее время не накоплено достаточно данных о долгосрочном воздействии такой терапии на ткань молочной железы и эндометрия.

Прием более высоких доз СИОЗС, например циталопрама/эсциталопрама 20–40 мг непрерывно или только в лютеиновую фазу цикла, также относится ко второй линии терапии ПМС [11].

### Третья линия терапии

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) угнетают продукцию овариальных стероидов и поэтому вызывают радикальное улучшение или полное исчезновение симптомов у пациенток с основным ПМР. Метаанализ 7 исследований показал эффективность аналогов ГнРГ в лечении ПМР (ОР 1,19; 95% ДИ –1,88–0,51) [33]. Однако так как они снижают плотность костной ткани, их рекомендуется в основном использовать лишь в тяжелых случаях или для уточняющей диагностики ПМС [11].

Применение агонистов ГнРГ в течение 6 мес. и более требует «возвратной терапии» в виде комбинированной заместительной гормональной терапии или тиболона. Продолжительная комбинированная терапия или тиболон, в отличие от последовательной (циклической) комбинированной терапии, минимизирует ПМС-подобные прогестагенные побочные эффекты [34].

Продолжительный прием ГнРГ требует постоянного мониторинга плотности костной ткани. Двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) является «золотым стандартом» исследования плотности костной ткани [35]. Рекомендуется проводить данное исследование 1 раз в 2 года и в случае значительного снижения плотности костной ткани прекратить прием аналогов ГнРГ [36].

### Четвертая линия терапии

Тяжелый ПМС в большинстве случаев успешно поддается медикаментозной терапии, но при ее неэффективности, а также при наличии сочетанных заболеваний матки оправдана гистерэктомия с двусторонней оофорэктомией [11].

Следует также рассмотреть возможность замены тестостерона, поскольку яичники являются основным источником его производства (50%), а дефицит андрогенов может привести к подавлению либидо [37].

Важно отметить, что прекращение медикаментозного лечения приводит к возврату предменструальных симптомов. Лечение ПМС следует осуществлять в течение длительного времени, что диктует особые требования к выбору безопасной терапии [11].

При лечении женщин с ПМС необходим интегрированный комплексный подход к терапии. Дополнительные негормональные методы лечения особенно актуальны при наличии у женщины противопоказаний для приема гормональных препаратов [11]. Согласно кросс-секционному исследованию кардиотренировки и физическая активность улучшают течение ПМС [8]. Было выявлено, что физические упражнения уменьшают проявления симптомов ПМС и снижают уровни гормонов в поздней лютеиновой фазе, поэтому программа физических упражнений может быть полезна в качестве компонента комплексной терапии прогестаген-индуцированного ПМР [38].

Результаты РКИ [39] свидетельствуют об эффективности когнитивно-поведенческой терапии, причем как индивидуальной, так и групповой ее формы. Руководство по ве-



## Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

# Мастодинон®



Природа. Наука. Здоровье.

- Способствует нормализации гормонального фона
- Устраняет боли в молочных железах
- Улучшает самочувствие в период «критических дней»



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

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

дению женщин с ПМС Британского Королевского колледжа акушеров и гинекологов (2017 г.) также указывает, что следует использовать когнитивно-поведенческую психотерапию как рутинный метод лечения тяжелых форм ПМС [11].

Полиненасыщенные жирные кислоты в составе масла первоцвета вечернего (1 или 2 г/сут) в проспективном рандомизированном исследовании показали свою эффективность в улучшении предменструальных симптомов. Значимых изменений в уровне холестерина в крови не наблюдалось [40].

В систематическом обзоре эффективности фитотерапевтических средств в лечении ПМС 4 исследования (включавшие почти 600 женщин) подтвердили оправданность использования *Vitex agnus castus* [41]. По данным 4-х из 5 дискретных плацебо-контролируемых исследований и 2-х сравнительных, *Vitex agnus castus* более эффективен, чем плацебо, витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин 200 мг/сут) и магния, в лечении ПМС [42]. В другом исследовании у женщин с ПМДР применение *Vitex agnus castus* было сопоставимо по лечебной эффективности с флуоксетином [41]. Безопасность использования *Vitex agnus castus* оценена как превосходная, с редкими и мягкими побочными эффектами [42, 43]. Согласно последнему метаанализу 2017 г. в 13 из 14 плацебо-контролируемых исследований сообщалось о положительном эффекте *Vitex agnus castus* в отношении подавления симптомов ПМС. Авторы делают акцент на целесообразности дальнейших высококачественных сравнительных исследований эффективности *Vitex agnus castus* с СИОЗС и КОК [44].

В настоящее время *Vitex agnus castus* входит в состав препаратов Мастодинон®, Циклодинон®, которые характеризуются безупречным качеством. Гарант качества – компания Бионорика (Германия), являющаяся мировым лидером по изготовлению лекарственных средств из растительного сырья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к терапии женщин с ПМС могут различаться в зависимости от вида предменструального расстройства [11].

В случае если симптомы ПМС имеют циклический характер и исчезают вместе с наступлением менструаций, после которых отмечается бессимптомный период, следует думать об основном предменструальном расстройстве (ПМС или ПМДР). Однако стоит дифференцировать основное ПМР от физиологического (мягкого) ПМР, при котором женщина отмечает наличие симптомов ПМС, но они не влияют на качество ее жизни. В таком случае, в отличие от основного ПМР, специфическая терапия не требуется [11]. При лечении легких ПМР, относящихся к категории основных, имеет смысл начать лечение с растительных лекарственных препаратов, содержащих *Vitex agnus castus*.

Для некоторых заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, депрессия) характерно нарастание симптомов в лютеиновую фазу цикла – предменструальное обострение основного заболевания. Характерным признаком этого варианта типа ПМР является отсутствие бессимптомного периода – проявления наблюдаются в течение всего менструального цикла и лишь увеличиваются в предменструальный период. Лечение в такой ситуации в первую очередь направлено на проявления основного заболевания, но медикаментозное подавление овуляции также улучшает течение заболевания [11].

Если у пациентки отсутствуют менструации, но наблюдаются симптомы, характерные для ПМР, которые циклически сменяются бессимптомными периодами, имеет место вариантное ПМР (ПМР в отсутствие менструаций), лечение будет таким же, как при основном ПМР [11].

Для прогестаген-индуцированного ПМР характерна клиническая картина основного ПМР, однако она вызвана медикаментозной терапией прогестагенами. Наиболее верной тактикой при этом варианте ПМР является выбор другого прогестагенного препарата (альтернативное прогестероновое лечение) [11].

Следует отметить, что все типы ПМР характеризуются циклическим течением. При отсутствии цикличности следует исключить ПМР и вести дальнейший диагностический поиск в направлении психиатрических расстройств [11].

## Литература

- Pearlstein T. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD // CRC Press. 2007. P. 37–44.
- Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиренон-содержащим контрацептивным препаратом // Медицинский совет. 2015. № 9. С. 49–52 [Prilepskaja V.N., Ledina A.V. Predmenstrual'nyj sindrom: jeffektivnost' lechenija drosiprenon-soderzhashhim kontratseptivnym preparatom // Medicinskij sovet. 2015. № 9. С. 49–52 (in Russian)].
- Балан В.Е., Ильина Л.М. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома // Гинекология. 2013. № 6. С. 7–10 [Balan V.E., Il'ina L.M. Sovremennij vzgljad na patogenez i principy lechenija predmenstrual'nogo sindroma // Ginekologija. 2013. № 6. S. 7–10 (in Russian)].
- Sadler C., Smith H. et al. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey // J Womens Health (Larchmt). 2010. Vol. 19(3). P. 391–396.
- Hofmeister S., Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // Am Fam Physician. 2016. Vol. 94(3). P. 236–240.
- Potter J., Bouyer J., Trussell J., Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey // J Womens Health (Larchmt). 2009. Vol. 18(1). P. 31–39.
- Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Willett W.C. et al. Adiposity and the development of premenstrual syndrome // J Womens Health (Larchmt). 2010. Vol. 19 (11). P. 1955–1962.
- Haghighi E.S., Jahromi M.K., Daryano O.F. Relationship between cardiorespiratory fitness, habitual physical activity, body mass index and premenstrual symptoms in collegiate students // J Sports Med Phys Fitness. 2015. Vol. 55(6). P. 663–667.
- Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Johnson S.R., Manson J.A.E. Timing of Alcohol Use and the Incidence of Premenstrual Syndrome and Probable Premenstrual Dysphoric Disorder // J Womens Health (Larchmt). 2009. Vol. 18(12). P. 1945–1953.
- Purdue-Smithe A.C., Manson J.E., Hankinson S.E., Bertone-Johnson E.R. A prospective study of caffeine and coffee intake and premenstrual syndrome // Am J Clin Nutr. 2016. Vol. 104 (2). P. 499–507.
- Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome // BJOG. 2017. Vol. 124. P. e73–e105.
- Leminen H., Paavonen J. PMS and PMDD // Duodecim. 2013. Vol. 129(17). P. 1756–1763.
- Yonkers K.A., O'Brien P.M., Eriksson E. Premenstrual syndrome // Lancet. 2008. Vol. 371 P. 1200–1210.
- Kadian S., O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders // Menopause International. 2012. Vol. 18(2) P. 43–47.
- O'Brien P.M., Bäckström T., Brown C. et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMDD Montreal consensus // Arch Womens Ment Health. 2011. Vol. 14. P. 13–21.
- Case A.M., Reid R.L. Effects of the menstrual cycle on medical conditions // Arch Intern Med. 1998. Vol. 158. P. 1405–1412.
- Grady-Weliky T.A. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder // N Engl J Med. 2003. Vol. 348. P. 433–438.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. Washington DC: APA, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), 5th edn. Washington DC: APA, 2013.
- O'Brien S., Rapkin A., Dennerstein L., Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d2994.
- Rapkin A.J., Chang L.C., Reading A.E. Comparison of retrospective and prospective assessment of premenstrual symptoms // Psychol Rep. 1988. Vol. 62. P. 55–60.
- Endicott J., Nee J., Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity // Arch Womens Ment Health. 2006. Vol. 9. P. 41–49.
- Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Issue 2. Art No. CD006586.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# Антисептики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных инфекций или новые перспективы и ожидания?

Профессор Ю. Э. Доброхотова, к.м.н. О. Е. Семиошина

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

## РЕЗЮМЕ

Вульвовагинальные инфекции являются одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний и причин обращения пациенток к гинекологу. Характерной особенностью в последние годы является преобладание микст-инфекции. Однако превентивное назначение препаратов с антибиотиком в качестве первой линии терапии ошибочно и недопустимо, учитывая стремительно снижающуюся эффективность антибактериальных препаратов и повсеместную неуклонно растущую резистентность к ним микроорганизмов. Достойной альтернативой начального (а иногда и единственного) этапа лечения вульвовагинальных инфекций смешанной этиологии может быть применение антисептических препаратов, в частности, на основе йода, обладающих рядом существенных преимуществ (полипотентным действием, хорошей проникающей способностью, в т.ч. в биопленки, низким потенциалом формирования приобретенной резистентности, хорошей местной переносимостью и др.). Для нейтрализации сильных окислительных свойств молекулы йода на здоровые клетки и ткани организма было создано комплексное соединение галогена и инертного синтетического полимера поливинилпирролидона (Бетадин). Вагинальные свечи Бетадин можно применять в качестве начального этапа терапии вагинальных инфекций еще до получения результатов бактериологических посевов.

**Ключевые слова:** биоценоз влагалища, дисбиоз, вульвовагинальные инфекции, вагиниты, антисептики, повидон-йод, альтернатива антибактериальным препаратам, антибиотикорезистентность, полипотентное действие.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Семиошина О.Е. Антисептики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных инфекций или новые перспективы и ожидания? // PMЖ. 2018. № 2(1). С. 39–42.

## ABSTRACT

Antiseptics... Renaissance in the therapy of vulvovaginal infections or new perspectives and expectations?

Dobrokhotova Yu.E., Semioshina O. E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vulvovaginal infections are one of the most common obstetric and gynecological diseases and one of the main causes of applying to the gynecologist. In recent years, the prevalence of mixed infections has become a characteristic feature. However, the preventive administration of antibiotics as the first line therapy is erroneous and unacceptable, given the rapidly decreasing effectiveness of antibacterial drugs and constantly increasing resistance of microorganisms. A good alternative to the initial (and sometimes – the only) stage of treatment of mixed vulvovaginal infections may be the use of antiseptic drugs, in particular, based on iodine, which has a number of significant advantages (pluripotent effect, good penetrating power, including biofilm penetrating, low acquired resistance formation, good local tolerance, etc.). To neutralize the strong oxidative effect of the iodine molecule on healthy cells and body tissues, a complex compound of halogen and an inert synthetic polymer of polyvinylpyrrolidone (Betadine) was created. Vaginal suppositories Betadine can be used as an initial step in the therapy of vaginal infections even before the results of bacteriological cultures test are obtained.

**Key words:** vaginal biocenosis, disbiosis, vulvovaginal infections, vaginitis, antiseptics, povidone – iodine, alternative to antibacterial drugs, antibiotic resistance, combination drugs, pluripotent effect.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Semioshina O.E. Antiseptics... Renaissance in the therapy of vulvovaginal infections or new perspectives and expectations ? // RMJ. 2018. № 2(1). P. 39–42.

К наиболее частым причинам, заставляющим женщин посетить гинеколога, относятся: патологический характер выделений из половых путей, дискомфорт в интимной зоне, жжение, зуд [1]. Подобного рода неспецифические жалобы характерны для вульвовагинальных инфекций, обусловленных как аэробной, так и анаэробной флорой, а также вирусами, грибами и ассоциациями указанных возбудителей. При этом этиотропная терапия под-

разумеет необходимость идентификации возбудителя, для чего потребуется или дополнительное время (проведение бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам занимает до 7 дней), или дополнительные анализы (например, ДНК-/РНК-исследования и др.). Пациентка же на момент обращения уже нуждается в облегчении симптоматики, которая нередко существенно снижает качество ее жизни.

В структуре заболеваний репродуктивной системы женщины наиболее часто встречаются бактериальный вагиноз (распространенность 16–65%) [2], кандидозный вульвовагинит (17–40%) и неспецифический вагинит (23,7%) [3]. Кроме того, неуклонно растет количество заболеваний, передаваемых половым путем. При таком разнообразии инфектов превентивное назначение антибиотиков, способных потенциально перекрыть весь спектр вероятных возбудителей, было бы решением слишком радикальным, по крайней мере до установления истинной причины обращения к гинекологу (выявления этиологического агента), или даже ошибочным, учитывая катастрофически снижающуюся эффективность антибактериальных препаратов [4, 5]. В подобной ситуации в качестве достойной альтернативы можно и нужно рассматривать возможность использования антисептиков, не злоупотребляя расходом небезграничного, как оказалось, антибактериального ресурса [4, 5].

Терапевтические свойства йода, перекиси водорода, хлоргексидина, этанола, перманганата калия известны и доказаны давно, что позволило признать их и отнести к жизненно необходимым средствам помощи [6].

## ПРЕИМУЩЕСТВА АНТИСЕПТИКОВ

Во-первых, важным в клиническом отношении свойством антисептиков, в отличие от тех же антибиотиков, является полипотентное действие практически на все патогены, способные нарушить нормоценоз влажной биотопы [5]. В этой связи эмпирическое назначение антисептиков позволяет вынужденное ожидание результатов обследования превратить в начальный (а иногда и единственный) этап терапии без риска не достигнуть эффекта лечения.

Вторым важнейшим преимуществом антисептиков является меньшая вероятность развития резистентности из-за неспособности возбудителей вырабатывать к ним устойчивость, что обусловлено универсальным принципом действия антисептических средств [4, 5]. Основу механизма антимикробной активности составляет денатурация белков патогенных микроорганизмов, критическое окисление компонентов клеточной стенки и, как результат, дегидратация и гибель возбудителя. До сих пор патогены «не научились» противостоять антисептикам, поскольку не способны нейтрализовать воздействие концентрированных щелочей или кислот.

До реализации любого воспалительного процесса патоген должен сначала попасть на слизистую оболочку и некоторое время находиться в месте, где это воспаление впоследствии потенциально может локализоваться. Противостоять этому процессу и справиться с ним призвана антисептика, эффективность которой определяется своевременностью применения соответствующего препарата.

Таким образом, идеальный антисептик должен обладать широким спектром активности [5, 7], хорошей проникающей способностью, в т.ч. в биопленки [4], низким потенциалом формирования приобретенной резистентности [5, 7, 8], ограниченной инактивацией органическими соединениями [5], хорошей местной переносимостью [5, 7] при минимальной системной абсорбции [6], легкостью нанесения/применения и низкой стоимостью.

В гинекологии наиболее часто используют йод (от греч. *iodes, ioeides* – темно-синий, фиолетовый, похожий цветом на фиалку [9]), обладающий широким спектром действия.

Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами. Он ингибирует жизненно

важные клеточные механизмы и структуры бактериальной клетки, активно взаимодействует с нуклеотидами жирных кислот, с аминокислотами, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность, что вызывает денатурацию и деактивацию микроорганизмов. В основном йод нарушает структуру бактериальных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранной защиты. По результатам исследований *in vitro* доказано, что йод не только обладает широким спектром антибактериальной активности, но и противодействует развитию воспаления, обусловленного как воздействием патогенных микроорганизмов, так и ответной реакцией макроорганизма-хозяина [10]. Йод относится к группе галогеновых антисептиков, спектр действия его распространяется на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы и простейшие [11–13]. За 150-летний период использования йода в клинической практике не зарегистрировано случаев формирования приобретенной или перекрестной резистентности к нему.

Для нейтрализации сильных окислительных свойств молекулы йода на здоровые клетки и ткани организма было создано комплексное соединение галогена и инертного синтетического полимера поливинилпирролидона (ПВП), зарегистрированное в нашей стране под названием Бетадин. Вследствие достаточно крупного размера молекулы комплекс повидон-йода не проникает через биологические барьеры, поэтому потенциально лишен системного влияния. ПВП выполняет лишь роль носителя, поэтому все фармакологические свойства препарата связаны только с йодом [7]. В водной среде происходит высвобождение свободного йода из комплекса с ПВП с установлением равновесия, при этом манифестация йодопотребляющей гермицидной активности способствует усилению высвобождения свободного йода.

В ходе соприкосновения с кожей, слизистыми йод из комплекса повидон-йода высвобождается постепенно, равномерно, не проявляя раздражающего действия и не нарушая естественных процессов регенерации. При консультировании больных даже, казалось бы, такой «побочный эффект» вагинальных суппозиторий, как изменение характера и цвета выделений в процессе лечения (на это многие обращают внимание), нужно объяснять именно высвобождением активного вещества и окрашиванием слизистых оболочек. Обусловленный присутствием йода цвет может быть использован как индикатор сохранения активности действующего вещества и напоминание о необходимости повторного введения препарата.

По сравнению с другими антисептиками у Бетадина есть ряд существенных преимуществ. Во-первых, он эффективнее других антисептиков подавляет размножение микроорганизмов (бактерий, грибов, спор, простейших и амёбных цист) даже в большом разведении [5, 7]. При этом физико-химические условия в очаге воспаления, обусловленные рН, белком, кровью, ферментами, мало влияют на действие Бетадина [5]. Во-вторых, у Бетадина самый широкий противовирусный спектр действия, включающий энтеровирусы, вирусы полиомиелита и герпеса, а также аденовирусы и вирусы гриппа [5, 7]. Особого внимания заслуживает способность повидон-йода к более выраженной эрадикации биопленок, по сравнению с другими антисептиками [14]. При этом крайне редки в клинической практике случаи подтвержденных аллергических реакций на повидон-йод [15], в отличие от увеличивающегося числа контактных аллергических реакций при местном применении, например, хлоргексидина [15, 16].

В практике врача-гинеколога Бетадин – необходимый и эффективный препарат. Первой (и основной) областью применения Бетадина является профилактика воспалительных заболеваний. Это относится и к профилактике заболеваний, передаваемых половым путем, количество которых, к сожалению, неуклонно увеличивается (и современные нормы поведения не предполагают в будущем сокращения их числа). Эффекты комплекса повидон-йода в лечении бактериального вагиноза, кандидозного вульвовагинита [17], вагинитов хламидийной и смешанной этиологии [18] подтверждены данными зарубежной и отечественной литературы [11, 19]. В этой связи вагинальные суппозитории Бетадин незаменимы в ситуации незащищенного полового контакта или разрыва презерватива, они являются достойной альтернативой частым влагалищным душам, спринцеваниям у женщин, склонных к мизофобии (боязнь заражения). Бетадин применяется также в профилактике послеоперационных осложнений (аборта или диагностического выскабливания), причем в ряде работ доказано преимущество Бетадина перед хлоргексидином [20, 21].

Широкое внедрение Бетадина в гинекологическую практику выявило его эффективность и в лечении бактериального вагиноза. При изучении качественной и количественной характеристики влагалищного биотопа больных с урогенитальными расстройствами показало, что применение Бетадина способствует комплексному восстановлению биоценоза влагалища, снижая обильность кокковой и смешанной флоры, обуславливающих клинику бактериального вагиноза (*Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др.) [22], а также повышая кислотность вагинальной среды (пробиотический эффект),

что приводит к созданию оптимальных условий для восстановления нормальной микрофлоры влагалища. Следует, однако, учитывать, что на фоне терапии Бетадином не всегда происходит самостоятельное восстановление количества лакто- и бифидобактерий, являющихся обязательным компонентом нормального биоценоза влагалища, что требует, в целях повышения эффективности терапии, проведения реабилитационного этапа эубиотиками.

Учитывая определенную роль экзогенных факторов в развитии бактериального вагиноза, его профилактику осуществляют посредством Бетадина. С профилактической целью препарат может быть использован, например, в пременструальный период у женщин с частыми рецидивами бактериального вагиноза, поскольку именно в этой фазе менструального цикла повышается pH влагалища, что способствует активации роста анаэробных микроорганизмов.

Помимо профилактики и лечения дисбиоза влагалища, Бетадин потенциально способен предотвратить развитие и других, более серьезных заболеваний. Доказано, что на фоне бактериального вагиноза значительно повышается риск заражения различными инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, в частности ВИЧ-инфекцией [23] или вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно обозначить основные области применения комплекса повидон-йода. Во-первых, в повседневной жизни женщины Бетадин обеспечивает профилактику инфекций, передаваемых преимущественно

# Бетадин®

## ВАГИНАЛЬНЫЕ СВЕЧИ



# Бетадин®

## РАСТВОР, МАЗЬ

**Бетадин® - линейка местных антисептиков широкого спектра действия<sup>2,3,4</sup>, получивших обширное применение в акушерстве и гинекологии:**

Ремонт ВТД - Модуль 18 - abort



### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН®

**Торговое название:** БСТАДИН®. **МНН:** повидон-йод. **ПОКАЗАНИЯ. Раствор:** Раневые инфекции в хирургии, травматологии, комбустиологии и стоматологии; бактериальные, грибковые и вирусные инфекции кожи, пролежни, трофические язвы, диабетическая стопа. **Свечи:** Острый или хронический вагинит, бактериальный вагиноз, кандидоз, инфекция *Triehomonas vaginalis*. Инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами. Профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз); аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дорлинг; одновременное применение радиоактивного йода; Раствор: недоношенные и новорожденные дети. Свечи: детский возраст до 8 лет. **С осторожностью:** беременность и период кормления грудью, Раствор: хроническая почечная недостаточность. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Реакция повышенной чувствительности к препарату, возможно проявление аллергической реакции, что требует отмены препарата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Раствор: Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных. Избегать попадания препарата в глаза.

\* Ериова А.К. О применении препарата «Бетадин» в хирургической практике // РМЖ. 2011. №16. С. 999

1. Йод. Химический элемент периодической таблицы химических элементов с атомным номером 53. 2. Биган П.А. Современные йодоформы – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений. Corisilam medicum, 2005, том 7 №1.

3. Бетадин® свечи. Инструкция по применению. 4. Бетадин® раствор. Инструкция по применению.

Свечи РН: П N015282/01; Раствор РН: П N015282/03

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

половым путем, а также используется на начальном этапе лечения вагинальных инфекций различной этиологии, любых состояний, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, еще до получения результатов анализов на антибиотикочувствительность. Во-вторых, Бетадин применяется для профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза перед инвазивными вмешательствами (установкой внутриматочного контрацептива, проведением аборта, раздельным диагностическим выскабливанием, деструктивными методиками при заболеваниях шейки матки, оперативным родоразрешением [24]). В-третьих, препарат может быть использован для лечения и профилактики бактериального вагиноза.

Во всех перечисленных ситуациях важно помнить: чем раньше начато применение вагинальных суппозиторов Бетадин, тем меньше вероятность назначения антибактериальных препаратов в дальнейшем.

### Литература

1. Workowski K.A., Bolan G.A. Centres for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2015 // MMWR. Recommendations and Reports. 2015. Vol. 64 (3). P.1-137.
2. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы // Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. № 7 (4). С.20-24 [Makarov I.O., Gomborg M.A., Borovkova E.I. i dr. Bakterial'nyj vaginoz: sostojanie izuchennosti problemy // Akusherstvo, ginekologija, reprodukcija. 2013. № 7 (4). S.20-24 (in Russian)].
3. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)». М.: Редакция журнала Status Praesens. 2012. 16 с. [Radzinskij V.E., Ordijanc I.M. Dvuhjetapnaja terapija vaginal'nyh infekcij. Rezul'taty rossijskogo

mnogocentrovogo issledovanija «Sravnitel'naja ocenka razlichnyh shem lechenija vaginal'nyh bakterial'nyh infekcij nespecificheskoj jetiologii (BIOS)». М.: Redakcija zhurnala Status Praesens. 2012. 16 s. (in Russian)].

4. Leaper D.J., Schultz G., Carville K., Fletcher J. et al. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years // Int. Wound J. 2012. Vol. 9 (Suppl. 2). P.1-19.
5. Lachapelle J.M., Castel O., Fucyo Casado A. Antiseptics era Bact.Resist. a focus povidone iodine // Future Med. 2013. Vol. 10. P.579-592.
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖН-ВЛП) на 2017 г., утвержденный распоряжением Правительства РФ от 28.12.2016 № 2885 [Perechen' zhizненно neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov (ZhNVLP) na 2017g., utverzhdennyj rasporzazheniem Pravitel'stva RF ot 28.12.2016 № 2885 (in Russian)].
7. Ripa S., Bruno R., Reder R. Clinical applications of Povidone Iodine as a topical antimicrobial. Handbook of Topical Antimicrobials Industrial Applications. Industrial applications in consumer products and Pharma ceuticals. CRC Press. 2002.
8. Lipsky B.A., Hoey C., Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds // Clin Infect. Dis 2009. Vol. 49. P.1541-1549.
9. De Morveau L.B.G. Annales de chimie ou recueil de memoires concernant la chimie et les arts qui en dependent et specialemant la pharmacie // Paris. 1813. Vol. 88. P.336.
10. Beukelman C.J., van der Berg A.J., Hoekstra M.J. et al. Anti-inflammatory properties of a liposomal hydrogel with povidone-iodine (Repithel) for wound healing in vitro // Burns. 2008. Vol. 34. P.845-855.
11. Тютюник В.Л., Михайлова О.И., Карапетян Т.Э., Меджидова М.К. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита // РМЖ. 2012. № 1. С.24 [Tjutjunnik V.L., Mihajlova O.I., Karapetjan T.E., Medzhidova M.K. Sovremennye predstavlenija i osnovnye principy lechenija nespecificheskogo vaginita // RMZh. 2012. № 1. S.24 (in Russian)].
12. Тихомиров А.Л. Эффективный и удобный антисептик в гинекологии // РМЖ. 2012. № 33. С. 1614 [Tihomirov A.L. Jeffektivnyj i udobnyj antiseptik v ginekologii // RMZh. 2012. № 33. S. 1614 (in Russian)].
13. Norman G., Dumville J.C., Mohapatra D.P. et al. Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol.3 Art. CD011712.
14. Hoekstra M.J., Westgate S.J., Mueller S. Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation // Int. Wound J. 2017. Vol. 14. P.172.
15. Lachapelle J.M. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics // Eur. J. Dermatol. 2014. № 24. P.3-9.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

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

### Контактная информация

#### Участие в научной программе

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

#### Участие в выставке

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

#### Регистрация участников

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

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

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

#### МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Сайт: [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)



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

# Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе

Профессор И.В. Кузнецова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Менопауза – ключевой момент старения женской репродуктивной системы. Прекращение менструальной функции связано с изменением ряда биологических и физиологических процессов в организме и сопровождается появлением симптомов, которые могут нарушать качество жизни пациенток и иметь негативные отдаленные последствия. Наиболее характерными из них являются вазомоторные симптомы – приливы жара и ночная потливость, часто служащие поводом для обращения к врачу. «Золотым стандартом» терапии вазомоторных симптомов считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая подбирается индивидуально в зависимости от характеристик исходного статуса женщины. Но к МГТ нередко выявляются противопоказания, кроме того, некоторые женщины по разным причинам отказываются от применения гормонов. В подобных ситуациях рекомендуется назначать негормональные средства, ассортимент которых в настоящее время достаточно большой. В обзоре особое внимание уделено принципам выбора между гормональной и негормональной коррекцией вазомоторных симптомов климактерического синдрома, представлены варианты МГТ (тиболон) и альтернативной терапии (высокоочищенный экстракт цветочной пыльцы) в перименопаузе и постменопаузе с учетом доказанной эффективности и безопасности данных средств в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** менопауза, приливы жара, менопаузальная гормональная терапия, альтернативная терапия, тиболон.

**Для цитирования:** Кузнецова И.В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 43–47.

## ABSTRACT

The choice of hormonal and alternative therapy in menopausal and post-menopausal period  
Kuznetsova I.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

Menopause is a key moment in the aging of a female reproductive system. Termination of menstrual function is associated with a change in a number of biological and physiological processes and is accompanied by the appearance of the symptoms that can affect the quality of life of patients and have negative long-term consequences. The most frequent symptoms are vasomotor symptoms - hot flashes and night sweats, which often make a woman to apply to a doctor. Menopausal hormone therapy (MHT) is the gold standard for the treatment of vasomotor symptoms, it is selected individually depending on the woman's initial status. But there are contraindications to MHT, in addition, some women refuse to use hormones for various reasons. In such situations it is recommended to use non-hormonal methods of correction of menopausal symptoms, the choice of which is currently quite large. In the review, special attention is paid to the principles of choosing the hormonal or non-hormonal correction of the vasomotor symptoms of menopausal syndrome, the variants of the appointment of MHT (tibolone) and alternative therapy (highly purified pollen extract) in perimenopause and postmenopause, taking into account the proven efficacy and safety of these drugs in various clinical situations.

**Key words:** menopause, hot flashes, menopausal hormone therapy, alternative therapy, tibolone.

**For citation:** Kuznetsova I.V. The choice of hormonal and alternative therapy in menopausal and post-menopausal period // RMJ. 2018. № 2(1). P. 43–47.

Гетерогенный и многоликий процесс старения имеет уникальные гендерные черты, у женщин особенно ярко проявляясь потерей менструальной функции, связанной с утратой циклической активности яичников. Прекращение менструаций – не одномоментное событие, а длительный процесс, занимающий значительный период жизни женщины и связанный не только с завершением фертильной функции, но и с непростой адаптацией к принципиально новому состоянию гомеостаза [1].

На протяжении этого периода женщину часто сопровождает климактерический синдром – симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных изменений, которые, в свою очередь, являются предикторами множества более поздних сердечно-сосудистых, обменно-метаболических и неврологических нарушений [2, 3]. Наиболее типичным симптомом климактерического синдрома признаются приливы жара, на которые жалуются около 80%

женщин в периодах менопаузального перехода и ранней постменопаузы.

Приливы возникают в результате внезапного расширения мелких сосудов и проявляются чувством жара, гиперемией, сердцебиением, потоотделением. Они длятся до 5 мин и повторяются от 1 до 20 раз и более в сутки. Ночным аналогом приливов считаются пароксизмы потливости. Приливы жара и ночная потливость объединяются понятием «вазомоторные симптомы». Патологический климакс обычно диагностируется при приливах жара и приступах ночной потливости, превышающих 50 эпизодов в неделю. Кроме частоты учитывается тяжесть этих состояний, а также другие жалобы, включая нарушение дыхания, мышечные и суставные боли, аффективные расстройства и др. В совокупности патологический климакс существенно нарушает качество жизни женщины и может продолжаться длительное время. Климактерический синдром в некоторых случаях спонтанно разрешается, но, в противоположность ранее существовавшей точке зрения, продолжительность нарушений чаще не ограничивается 2–3 годами. В настоящее время установлено, что женщина может испытывать приливы жара до 15 лет и более, иногда до конца жизни [4].

Снижение качества жизни далеко не единственное негативное следствие приливов. Современные методы нейровизуализации позволили установить, что в момент прилива резко уменьшается кровоток в отдельных областях головного мозга, в т. ч. отвечающем за механизмы памяти гиппокампе. Частые, хотя и кратковременные эпизоды ишемии могут стать основой развития дегенеративных процессов в головном мозге с исходом в сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Приливы также считаются индикатором латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5] и прямо коррелируют с субклиническими их признаками – нарушением функции сосудистого эндотелия (потокоопосредованное расширение плечевой артерии), кальцификацией аорты, увеличением толщины интимы медиа сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов (факторы VII и tPA), развитием дислипотеинемии [6–9]. Женщины с приливами жара имеют более высокий уровень систолического артериального давления, что, как известно, является независимым фактором риска развития ССЗ и их осложнений [10].

## ПАТОГЕНЕЗ

Основу физиологической и патологической перестройки гомеостаза в климактерии составляет постепенное снижение овариальной функции, последовательно приводящее к гипопрогестеронемии, гипоэстрогенемии, повышению содержания гонадотропинов, что вносит свой вклад в процесс старения, изменяя метаболизм, деятельность центральной нервной системы (ЦНС) и прямо либо опосредованно влияет на все функциональные системы организма. Уменьшение секреции эстрогенов признается ключевым звеном в механизме развития климактерического синдрома [11], однако связь между этими двумя событиями не столь прямолинейна, как считалось прежде. Бесспорно, изменение привычного гормонального гомеостаза ведет к дисфункции нейрональных систем головного мозга, испытывающих своеобразную депривацию в результате утраты эстрогенных влияний [12]. Контраргументами этого утверждения выступают отсутствие корреляции между

уровнем эстрогенов и наличием приливов и вазомоторные нарушения, наблюдающиеся в некоторых случаях при нормальной секреции эстрогенов даже на фоне овуляторного менструального цикла [13]. Показательно, что верным предиктором менопаузальных вазомоторных симптомов в периоде менопаузального перехода являются не гормональные маркеры, а предшествующая история приливов жара и ночной потливости в репродуктивном периоде. Таким образом, одного снижения эстрогенов для развития вазомоторных симптомов недостаточно, и необходимо иначе взглянуть на их происхождение, в котором становится очевидной роль гипоталамуса и/или других отделов ЦНС, постепенно утрачивающих чувствительность к эстрогенам в результате физиологического старения или пережитых стрессов, в т. ч. дисфункции серотонинергической и норадренергической систем [14–16].

## ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку роль эстрогенной недостаточности в формировании симптомов климактерического синдрома не подвергается сомнению, применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов следует считать патогенетически обоснованным методом лечения вазомоторных и психосоматических симптомов и расстройств сна, а также методом профилактики обменных нарушений и их отдаленных последствий [17–20]. **Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)**, целью которой является улучшение качества жизни женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, бесспорно, имеет дополнительные позитивные эффекты в отношении сохранения когнитивных функций, кардиоваскулярного здоровья и минеральной плотности костной ткани [21–24].

Однако МГТ имеет ряд ограничений и противопоказаний, что послужило стимулом для развития альтернативной терапии климактерических расстройств [15, 25–29].

Особую популярность во всем мире приобрели **препараты растительного происхождения**, отпускаемые без рецепта и обычно представляющие собой биологически активные добавки (БАД) к пище. Большинство из них содержат фитоэстрогены – полифенолы, нестероидные вещества растительного происхождения, сходные по структуре с 17 $\beta$ -эстрадиолом и проявляющие свойства агонистов или антагонистов рецепторов эстрогенов [30]. Аффинность фитоэстрогенов к эстрогеновым рецепторам типа  $\beta$  в 8 раз выше чем к эстрогеновым рецепторам типа  $\alpha$  [31]. Биологическая активность этих субстанций зависит от уровня эндогенных эстрогенов: при высокой эстрогенной насыщенности они проявляют свойства антагонистов, а при эстрогенной недостаточности действуют как агонисты. К основным группам фитоэстрогенов относятся изофлавоны, куместаны, лигнаны и флавоноиды, в высоких концентрациях присутствующие в соевых бобах, цельных зернах пшеницы, семенах, ягодах и косточках некоторых плодов. Наиболее изучены из перечисленных веществ изофлавоны – генистеин и дайдзеин [32].

В течение последних 15–20 лет было проведено большое число клинических исследований эффективности фитоэстрогенов в облегчении симптомов менопаузы, опубликованы систематизированные обзоры и метаанализы, однако результаты их противоречивы [32–36]. Отсутствие однозначного заключения по эффективности фитоэстрогенов связано с несколькими причинами. Одной из них

является разница между выборками пациентов – достоверная редукция частоты приливов на фоне приема изофлавонов наблюдалась у женщин, имевших умеренно выраженный климактерический синдром. Другая причина заключается в том, что содержание изофлавонов в препаратах и БАД в различных исследованиях отличалось весьма существенно, в то время как терапевтический эффект обеспечивает поступление в организм не менее 50 мг изофлавонов в сутки. Надо также принимать во внимание возможные отличия в действии самих фитоэстрогенов [32, 33].

Фитоэстрогены, по-видимому, являются безопасным методом терапии менопаузальных расстройств и могут назначаться женщинам, имеющим противопоказания к МГТ [35, 37, 38]. Но эффективность фитоэстрогенов при тяжелом климактерическом синдроме невысока, и остается открытым вопрос о возможности их применения у больных раком молочной железы (РМЖ) ввиду опасения эстрогенного влияния на чувствительные к половым гормонам опухоли.

Для женщин с тяжелым климактерическим синдромом и наличием противопоказаний к МГТ средством лечения могут стать препараты психотропного и нейротропного действия, которые реализуют свои лечебные эффекты через нейромедиаторные системы, вовлеченные в формирование вазомоторных и психосоматических симптомов заболевания. Это селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), некоторые антиконвульсанты (габапентин) и другие препараты центрального действия. Эффективность СИОЗС, СИОЗСН и габапентина была показана в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждена в мета-анализах [26, 39, 40]. Ограничения, однако, могут коснуться пациенток, принимающих тамоксифен. СИОЗС ингибируют активность CYP2D6, фермента, который обеспечивает конверсию тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен [41]. Влияет ли каким-либо образом взаимодействие СИОЗС и СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при РМЖ, является спорным вопросом, но взаимодействие их с тамоксифеном следует учитывать при выборе терапии приливов у таких пациенток.

В этой связи поиск альтернативных средств купирования приливов жара, не опосредующих свои эффекты через эстрогеновые рецепторы, продолжается. Одним из перспективных растительных препаратов представляется сегодня пищевая добавка, содержащая стандартизированный высокоочищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений в комбинации с витамином-антиоксидантом – токоферола ацетатом (Серелис®). Запатентованная технология производства позволяет отделить очищенную цитоплазму пыльцы от оболочки и соответственно от аллергенов. Удаление оболочки делает препарат гипоаллергенным и повышает биодоступность продукта до 100% по сравнению с 3% у сырой пыльцы, оболочка которой устойчива к желудочному соку. Экстракт не является частью цитоплазмы пыльцы – это все пыльцевое зерно, содержащее более 180 питательных веществ. При этом содержание дайдзина, дайдзеина и генистина в экстракте ничтожно мало, а генистеин, формононетин и биоканин А не определяются вовсе [42], т. е. экстракт цитоплазмы пыльцы не оказывает фитоэстрогенной активности.

Серелис® не связывается с эстрогеновыми рецепторами, соответственно не проявляет ни агонистических, ни антагонистических свойств в отношении эстрогенов,

что обеспечивает безопасность его применения в отношении гормонозависимых органов [42]. В клинических исследованиях Серелис® показал эффективность в купировании приливов жара, опосредуя данное действие через серотонинергические системы, но при этом не нарушая, в отличие от СИОЗС, активность CYP2D6 [43]. Следовательно, он может без ограничений применяться у женщин, имеющих противопоказания к МГТ, в т. ч. принимающих тамоксифен или не желающих принимать гормоны.

Клиническая эффективность препарата Серелис® достаточно высока. При его приеме в течение 3-х месяцев у 85,5% женщин в менопаузе и у 91% женщин в постменопаузе наблюдалось снижение частоты приливов жара на  $41,7 \pm 23,6$  ( $p < 0,0001$ ) и интенсивности на  $45,8 \pm 23,0$  ( $p < 0,0001$ ) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [44]. Более 60% женщин отметили существенное уменьшение ( $p < 0,0001$ ) раздражительности (редукция по ВАШ составила от  $41,8 \pm 31,5$  до  $16,5 \pm 20,0$ ) и усталости (от  $45,5 \pm 31,2$  до  $19,8 \pm 22,4$ ). Положительные изменения самочувствия позволили повысить качество жизни в среднем на 53% у 71,9% пациенток. В клинических исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата Серелис® и отсутствие серьезных побочных эффектов или нежелательных явлений.

По эффективности Серелис®, бесспорно, уступает МГТ, которая остается основным методом терапии тяжелых приливов жара. В клинической практике оценка тяжести вазомоторных симптомов всегда грешит субъективизмом, поэтому врач в выборе метода лечения руководствуется основной причиной обращения женщины за медицинской помощью. Если причиной обращения стали приливы жара и другие симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, их следует считать достаточным основанием для назначения МГТ. Но в периоде менопаузального перехода и постменопаузе женщина прибегает к помощи гинеколога по многим причинам: нарушения ритма менструаций, тяжелые менструальные кровотечения, патологические вагинальные выделения, наконец, просто диспансерное наблюдение с целью раннего выявления или профилактики прогрессирования/рецидивирования хронического заболевания. Пациентки в пери- и постменопаузе, обратившиеся к врачу по любому другому поводу, могут испытывать приливы жара, частота и тяжесть которых не столь высоки, чтобы существенно нарушать качество жизни. В подобной ситуации назначение МГТ вряд ли будет обоснованным и приемлемым для женщины, однако она с благодарностью примет совет об использовании пищевой добавки, улучшающей характеристики переходного периода и создающей комфортные условия для его преодоления.

Лекарственная негормональная терапия и нелекарственная фитотерапия также должна назначаться женщинам, испытывающим существенные вазомоторные симптомы климакса и имеющим противопоказания к МГТ. К сожалению, противопоказания к МГТ врачи часто приравнивают к противопоказаниям к применению комбинированных гормональных контрацептивов. В действительности баланс пользы и риска МГТ неблагоприятен только для женщин с ишемической болезнью сердца, инсультом, венозной тромбоэмболией и РМЖ [17, 18, 45]. В результате женщине даже не предлагают лечение гормональным препаратом и лишают ее, таким образом, реального шанса улучшить качество жизни и сохранить здоровье в пери- и постменопаузе.

Другую группу пациенток, которым назначается негормональная терапия, составляют женщины, из-за недоверия и опасений отвергающие гормональные препараты. Начало XXI в. ознаменовалось публикацией в средствах массовой информации шокирующих результатов исследования Women's Health Initiative. И, несмотря на то что научный анализ полученных в исследовании данных подтвердил пользу назначения МГТ при соблюдении необходимых условий (любая терапия должна назначаться с учетом показаний и противопоказаний!), использование гормональных препаратов женщинами в периоде менопаузального перехода и постменопаузе в мире значительно снизилось [46]. Страх перед гормонами в сочетании с непоколебимой уверенностью в безопасности растительных препаратов изменил отношение к МГТ и альтернативной терапии, заставив отдать предпочтение последней. Вне всяких сомнений, альтернативные методы должны иметь место в лечении климактерического синдрома, но ситуацию, когда врач с легкостью отказывается от назначения гормонов пациентке, высказывающей малейшие сомнения, или сам предлагает при тяжелом климактерическом синдроме растительные препараты как препараты первой линии, вряд ли можно считать нормальной. По-видимому, «сферы влияния» гормонов и негормонов следует разграничивать более строго, чем это имеет место в настоящее время. Если пациентка обращается к врачу с основной жалобой на приливы, она нуждается в лечении, а не в пищевой коррекции и должна получить рекомендацию по применению гормональных препаратов, а не пищевых добавок. Фитотерапию можно предложить женщине с жалобами на приливы жара в периоде менопаузального перехода и постменопаузе в качестве второй линии терапии, если пациентка категорически не хочет принимать гормоны, несмотря на разъяснения врача.

Углубленное изучение анамнеза, понимание роли тех или иных факторов в развитии осложнений МГТ, знание возможностей и ограничений МГТ позволят оказать адекватную помощь женщинам в пери- и постменопаузе. Общие принципы назначения МГТ сводятся к предпочтению минимально эффективной дозы гормонов. У женщин, перенесших гистерэктомию, нет потребности в приеме комбинированных препаратов, за исключением редких случаев возврата тазовой боли, связанной с генитальным эндометриозом. Если 1 мг эстрадиола эффективно купирует приливы жара, нет никакой необходимости рекомендовать пациентке использование 2 мг препарата. В постменопаузе 1 мг эстрадиола или эквивалентная доза тиболона признаются оптимальным выбором.

Применение тканеселективного регулятора эстрогеновых рецепторов – синтетического стероида тиболона (Велледиен) является одним из эффективных и безопасных методов ведения пациенток в постменопаузе. После орального приема препарат метаболизируется в печени и тонком кишечнике с образованием биологически активных субстанций, обладающих эстрогенными, прогестагенными и андрогенными свойствами [47]. В отличие от эстрогенов тиболон не проявляет пролиферирующей активности в отношении эндометрия и молочных желез, но купирует симптомы климактерического синдрома сопоставимо по эффективности с терапией аналогами эстрадиола [48]: 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1–1,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола. Тиболон зарегистрирован как средство для терапии менопаузальных симптомов в 90 странах мира и еще в 45 странах показан для профилактики остеопороза [49–51].

Сравнительные исследования показали похожую клиническую эффективность тиболона и традиционной МГТ в отношении приливов жара, ночной потливости и профилактики остеопоретических переломов [52]. Существенное уменьшение вазомоторных симптомов наблюдается примерно через 4 нед. приема препарата с достижением максимального эффекта через 12 нед. Полное исчезновение приливов жара отмечают 86% пациенток, что сопоставимо с результатами, полученными при использовании эстрогенов и эстроген-прогестагенных комбинаций.

Преимущество тиболона перед эстрогенами состоит в слабой андрогенной активности, обусловленной вытеснением эндогенного тестостерона из связи с глобулином, связывающим половые гормоны. Снижение уровня этого белка обеспечивает безопасное физиологическое восстановление уровня андрогенов [52], что признается позитивным фактом с точки зрения влияния препарата на эмоциональный статус, психические функции и либидо, а также может рассматриваться как дополнительный положительный компонент анаболического влияния на кожу и костную ткань. Усиление полового влечения при приеме тиболона превышает таковое при эстрогенной терапии [52–54]. У женщин с сексуальной дисфункцией в постменопаузе отмечается существенное улучшение индекса RIFSF (Rosen Index of Female Sexual Function) [53] и более высокие показатели RIFSF по сравнению с пациентками, использующими комбинированную эстроген-прогестагенную терапию [55]. Наглядно действие тиболона было продемонстрировано у пациенток с хирургической менопаузой, которые в большей степени, чем женщины со спонтанным прекращением менструальной функции, страдают от нарушений настроения и сексуальной дисфункции. Использование тиболона оказалось эффективнее в отношении уменьшения психических расстройств и повышения либидо, чем прием дегидроэпиандростерона и 17 $\beta$ -эстрадиола, и было сопоставимо по действию с конъюгированными эстрогенами, но при меньшем числе побочных реакций [56].

Отмеченное положительное влияние тиболона на психические функции стало основой для более углубленного изучения его эффектов относительно ЦНС [57–61]. На экспериментальных моделях были показаны антиоксидантные свойства тиболона и его способность улучшать когнитивные функции [57, 62]. Тиболон обладает протективным действием в отношении ГАМК-нейронов, снижая ответ их рецепторов на стимуляцию агонистом [63], уменьшает экспрессию холинацетилтрансферазы и увеличивает активность триптофангидроксилазы, позитивно модулируя деятельность холинергических и серотонинергических систем [58]. Длительное применение тиболона приводит к существенному снижению гиперфосфорилирования и повышению дефосфорилирования белка Tau, что коррелирует с повышением уровня фосфорилированных форм GSK3 в гиппокампе и головном мозге. Эти данные свидетельствуют о модулирующем влиянии тиболона на фосфорилирование Tau и обнадеживают в отношении возможностей профилактики таупатий, таких как болезнь Альцгеймера и другие деменции [64]. С помощью иммуногистохимического метода было показано, что в коре головного мозга и гиппокампе тиболон повышает экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и c-Fos. Главной функцией GFAP является защита внутренних астроцитов, а c-Fos признается маркером нейрональной активности, следовательно, применение тиболона может опосредовать нейро-



протективный эффект через указанные пути [65]. Наконец, тиболон демонстрирует протективные свойства, направленные против депривации глюкозы в клеточной модели астроцитов человека [66]. Антиоксидантные свойства также очень полезны для ЦНС и для снижения тканевого стресса, ведущего к эндотелиальной дисфункции и повышающего риск метаболических осложнений. Интересно, что свойства антиоксиданта демонстрирует не сама молекула тиболона, а его метаболиты [57, 60, 67, 68].

Тиболон обладает хорошим профилем безопасности, его метаболиты, одновременно проявляя эстрогенную, прогестагенную и андрогенную активность, действуют протективно (без стимуляции) и на эндометрий, и на молочные железы. Тиболон эффективно защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов, отлично контролирует маточные кровотечения (их частота при использовании тиболона в 3 раза ниже, чем при применении непрерывной эстроген-прогестагенной терапии) и не повышает риск роста миомы матки [69]. В клиническом исследовании, посвященном терапии симптомов, возникающих в результате применения аналогов гонадолиберина у больных миомой матки, было показано значительное улучшение настроения, качества жизни и сохранение когнитивных функций при использовании тиболона без снижения эффекта основной терапии [59]. Использование тиболона в качестве монотерапии климактерических расстройств в постменопаузе не увеличивает риск РМЖ [49, 70]. Его влияние на жировой обмен в целом нейтрально, а действие на метаболизм углеводов связано даже с некоторым уменьшением эндогенной продукции глюкозы у женщин, страдающих ожирением, что позволяет говорить о возможности профилактики менопаузального метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа у женщин, использующих тиболон с целью коррекции климактерических расстройств в постменопаузе.

МГТ улучшает самочувствие женщин и предотвращает ряд соматических заболеваний. В этой связи эффекты тиболона рассматриваются как благоприятные в подавляющем большинстве случаев, поскольку прием препарата влияет на все аспекты гормонального баланса, восстанавливая утраченные эстрогенные воздействия

и поддерживая их с помощью регуляции уровня эндогенного свободного тестостерона. Хороший профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать применение тиболона (Велледиен, 2,5 мг (1 таблетка) в сутки) при условии ежегодного врачебного контроля в течение длительного времени, без ограничения максимальной продолжительности по возрасту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня мы обладаем достаточно широким спектром лекарственных и нелекарственных средств для терапии климактерических расстройств. Залогом удачного выбора метода лечения, как всегда, остается внимательное отношение, позволяющее найти индивидуальное средство коррекции менопаузальных симптомов.

## Литература

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Climacteric*. 2012. Vol. 15. P. 105–114.
2. Wend K., Wend P., Krum S.A. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. P. 1–14.
3. Bruce D., Rymer J. Symptoms of the menopause // *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol*. 2009. Vol. 23(1). P. 25–32.
4. Smith R.L., Gallicchio L., Miller S.R. et al. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(5). P. e0155079.
5. Pines A. Postmenopausal hormone therapy and coronary artery atherosclerosis // *Climacteric*. 2012. Vol. 15(1). P. 96–97.
6. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Tepper P.G. et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation // *Stroke*. 2016. Vol. 47(1). P. 12–17.
7. Thurston R.C., Chang Y., Mancuso P., Matthews K.A. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 100(3). P. 793–800.
8. Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives // *Menopause*. 2012. Vol. 19(4). P. 406–412.
9. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K. et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause // *Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 119(4). P. 753–761.
10. Boggia J., Thys T., Hansen T.W. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension*. 2011. Vol. 57(3). P. 397–405.
11. Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women // *J Women's Health*. 2010. Vol. 19. P. 1905–1914.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Велледиен

Тиболон 2,5 мг

Когда время не властно над тобой!



- ❁ Повышение либидо и улучшение настроения<sup>1,2</sup>
- ❁ Увеличение мышечной массы тела и снижение содержания жира<sup>3</sup>
- ❁ Профилактика остеопороза<sup>4</sup>
- ❁ Не оказывает влияния на молочную железу<sup>5</sup>
- ❁ Достойная альтернатива комбинированной МГТ для большинства женщин в постменопаузе<sup>6</sup>

Регистрационный номер: ЛП-001739

\* Не увеличивает плотность молочной железы по данным маммографии\*

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

1. Nathorst-Böös J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; Jan;26(1):15-20.  
2. Egarter Ch. et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progesterone in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996 Feb;23(1): 55-62; 3. Jacobsen DE, Samsom MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*. 2007;58:7–18; 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Велледиен; 5. Lundström et al., Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Apr; 186(4):717-20; 6. Szanto F., Tibolone therapy in postmenopausal women with a history of many risk factors, *Orn Hettl* 2003; 144: 701-4.



# Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения

Профессор Т. Ю. Пестрикова, профессор Е. А. Юрасова, А. В. Котельникова,  
к. м. н. Т. П. Князева

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Хабаровск

## РЕЗЮМЕ

Распространенность бактериального вагиноза (БВ) варьирует в широких пределах. Частота его встречаемости достигает 35% в общей гинекологической патологии; 10–30% — среди беременных женщин; 20–60% — среди пациенток с инфекциями, передающимися половым путем.

В статье представлены современные данные по эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечению данной патологии. Подчеркнута целесообразность диагностики БВ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Особое внимание уделено комбинированному препарату метронидазол + миконазол, эффективному при лечении БВ, кандидозного вульвовагинита, смешанных вагинальных инфекций.

Комбинированный препарат (метронидазол + миконазол) эффективен в отношении аэробных и анаэробных микробных агентов, включая *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и др., что дает возможность использовать его для лечения как БВ, так и его сочетания с кандидозным вульвовагинитом.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, полимеразная цепная реакция в реальном времени, кандидозный вульвовагинит, комбинированный препарат (метронидазол + миконазол).

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 48–53.

## ABSTRACT

Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics

Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P.

Far Eastern State Medical University

The prevalence of bacterial vaginosis varies widely. Its incidence amounts to 35% of all gynecological pathologies; 10–30% — in pregnant women; 20–60% — in patients treated for sexually transmitted infections.

The article presents the current data on epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of this pathology. It is emphasized that the use of the real-time polymerase chain reaction method for the diagnosis of bacterial vaginosis.

During the treatment, special attention is paid to the use of a combination of metronidazole + miconazole. This drug is effective for the treatment of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, mixed vaginitis infections.

The combined drug (metronidazole + miconazole) is effective against aerobic and anaerobic microbial agents, including *Gardnerella vaginalis*, and against *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, etc., which makes it possible to use it for the treatment of both bacterial vaginosis and its combination with candidal vulvovaginitis.

**Key words:** bacterial vaginosis, real-time polymerase chain reaction, candidiasis vulvovaginitis, combined drug (metronidazole + miconazole).

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics // RMJ. 2018. № 2(1). P. 48–53.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Сохранение репродуктивного потенциала остается одной из основных задач, которую современное общество ставит перед акушерами-гинекологами. Наметившаяся в последние годы тенденция к снижению рождаемости, к сожалению, сохраняет устойчивые позиции. В этой связи рассмотрение «проблемы внутри проблемы», а именно сохранения полноценной микробиоты влагалища как одного из факторов защиты репродуктивной системы в целом, имеет принципиальное значение [1, 2].

Одной из острых проблем является бактериальный вагиноз (БВ), который в настоящее время оказывает негативное

влияние на течение беременности и родов, а также на частоту рака шейки матки. Распространенность БВ варьирует в широких пределах. Частота встречаемости БВ достигает 35% в общей гинекологической патологии, 10–30% — среди беременных женщин и 20–60% — среди пациенток с инфекциями, передающимися половым путем. Среди женщин с воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы БВ встречается в 35% случаев. Частота БВ имеет тенденцию к распространению [3–5].

По данным ряда исследователей, у 50% женщин БВ протекает бессимптомно и может быть обнаружен случайно во время рутинного осмотра и взятия мазка. Кроме этого, определенное количество женщин, имея явные симпто-

мы БВ, длительно не обращаются к гинекологу. Все это усложняет не только своевременную диагностику, но и дальнейшее лечение [1, 6, 7].

## ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

В организме женщины выстроена высокая степень биологической противoinфекционной защиты репродуктивной системы. К факторам защиты относятся сомкнутое состояние половой щели, агрессивный уровень pH влагалищной среды, анатомически полноценная шейка матки, в цервикальном канале которой существует независимая система выработки антител к вирусам и ряду других патогенных микроорганизмов. Стержнем динамичного, адекватного функционирования всей защитной системы, бесспорно, служат постоянство и благополучие микроэко-системы влагалища, маркерами которых являются кислая среда и концентрация лактобактерий. Для поддержания активности и жизнеспособности последних необходимы pH в пределах 4,0–4,5, анаэробные условия и достаточное содержание в эпителии влагалища гликогена — основного питательного субстрата лактофлоры [1, 2, 7, 8].

При нарушении экосистемы влагалища формируется хорошо структурированная полимикробная пленка, покрывающая вагинальный эпителий и состоящая из анаэробных бактерий, что приводит к рецидивирующему течению БВ. При восходящей инфекции и развитии хронического эндометрита бактериальные пленки выявляются в эндометрии. Образование биопленок бактериями мочеполовой системы приводит к нарушению репродуктивной функции женщины, к неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), развитию осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Образование биопленок также может объяснить частые рецидивы нарушения микрофлоры влагалища, что связано с ростом антибиотикорезистентности анаэробных организмов [9, 10]. Инфекции, вызванные штаммами микробов, способных к образованию пленок, плохо поддаются лечению антимикробными препаратами и часто рецидивируют, несмотря на защитные механизмы.

По данным J. Patterson et al., наличие биопленки при БВ может иметь решающее значение для патогенеза этого заболевания. Авторы показали наличие биопленки у 90% пациенток с БВ, в то время как при отсутствии БВ — только у 10%. Биопленки при БВ плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища, имеют высокую степень организации, а *G. vaginalis* составляли, по данным [11], от 60 до 90% массы биопленки. Данные C. Bradshaw et al. [12] также свидетельствуют о наличии биопленки у пациентов с БВ; концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать  $10^{11}$  КОЕ/мл. Поэтому когда речь идет о хроническом рецидивирующем течении воспалительного процесса, вызванного условно-патогенной микрофлорой, исход терапии во многом зависит от восстановления локальных защитных сил и воздействия на биопленку [13–16].

С учетом современных достижений клинической бактериологии и знаний инфекционной патологии женских половых органов Е. Ф. Кира (1995) разработал классификацию микроскопической характеристики биоценоза влагалища [1, 17].

В норме биоценоз влагалища представлен аэробными, анаэробными микроорганизмами, дрожжеподобными грибами, находящимися между собой в определенных пропорциях (табл. 1).

Ведущее место в вагинальном микробиоценозе — 95–98% ( $10^7$ – $10^9$  КОЕ/мл) — занимают лактобациллы (палочки Додерлейна), чаще микроаэрофильные, продуцирующие перекись водорода, реже анаэробные.

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и меняется в различные периоды развития женского организма. Понятие нормы различается не только в связи с возрастом, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическим местом обитания.

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов.

Транзиторные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) случайно заносятся в генитальный тракт из окружающей среды. В условиях нормального биотопа они пребывают во влагалище недолго и быстро удаляются с током слизи и в результате работы мукоцилиарного эпителия. В случае нарушения защитных механизмов патогенные или условно-патогенные микроорганизмы транзитной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия с последующим размножением и повреждением тканей за счет воспалительной реакции.

Основное место в биоценозе влагалища принадлежит лактобациллам, поскольку они поддерживают постоянство pH среды и выполняют роль местных факторов защиты; они обладают способностью:

- к быстрой репродукции в условиях влагалищной среды;
- плотно прикрепляться к поверхности эпителиоцитов (адгезия);
- расщеплять гликоген до органических кислот;
- синтезировать естественные бактерицидные вещества (лизозим, бактериоцины, перекись водорода) [1, 7, 8, 17].

В настоящее время большое практическое внимание уделяется способности микроорганизмов образовывать так называемые биопленки за счет создания при соприкосновении изолированных сообществ друг с другом особого матрикса и объединения в общую структуру.

Биопленки являются формой микробных сообществ, фиксированных на различных абиотических и биотических поверхностях. В биопленках бактерии защищены от фагоцитоза и других компонентов врожденного и приобретенного иммунитета. Считается, что до 80% всех бактериальных инфекций человека связаны с образованием биопленок, в т. ч. биопленки играют определенную роль в развитии БВ [1, 18–20].

**Таблица 1.** Изменение микробного состава среды влагалища при БВ

Микрофлора влагалища	Вариант нормы	БВ
Количество микроорганизмов	$10^8$	$10^{11}$
Соотношение анаэробов и аэробов	5:1	1000:1
Продукция $H_2O_2$	Высокая	Низкая
Лактобактерии	96%	35%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5–60%	95%
<i>Mobiluncus</i>	0–5%	50–70%
<i>Mycoplasma hominis</i>	15–30%	60–70%

## ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Формирование БВ имеет существенное отличие от классического течения инфекционного заболевания. По современной трактовке БВ — это невоспалительное заболевание влагалища, связанное с изменением его микрофлоры. Ведущую роль в развитии БВ играет снижение защитных факторов организма женщины, при котором происходит уменьшение количества или полное исчезновение палочек Додерлейна (молочнокислых бактерий, лактобактерий) и замещение их факультативной флорой [21, 22].

Триггером развития БВ могут быть как внешние, так и внутренние факторы. К внутренним (эндогенным) факторам относятся: нарушение гормонального баланса с преобладанием прогестерона; атрофия слизистой оболочки влагалища; кишечный дисбиоз; иммунные нарушения в организме; экстрагенитальная патология, способствующая развитию перечисленных выше состояний; воспалительные заболевания гениталий, сопровождающиеся попаданием во влагалище большого количества чужеродных микроорганизмов.

К внешним (экзогенным) факторам относятся: длительное лечение антибиотиками; лекарственная иммуносупрессия (прием цитостатиков, глюкокортикоидов); лучевая терапия опухолей; инородные предметы во влагалище (гигиенические тампоны, пессарий, противозачаточные диафрагма, кольцо); применение спермицидов, частое спринцевание; несоблюдение правил личной гигиены; нарушение механических факторов защиты (несостоятельность мышц тазового дна) [21–23].

Отличительной особенностью БВ от вагинита является отсутствие какого-либо одного возбудителя (гарднерелл, микоплазм, стафилококков и др.). Микрофлора, приходящая на смену лактобактериям, может быть самой различной и чаще всего представлена ассоциациями условно-патогенных бактерий. Среди них встречаются: бактероиды; пептококки; пептострептококки; мегасферы; лептотрихи; атопобиум; гарднереллы; микоплазмы.

При наличии каких-либо триггерных факторов, происходит увеличение количества условно-патогенной микрофлоры влагалища, уменьшается количество лактобацилл, кислотность среды влагалища смещается в сторону ощелачивания. Интенсивный рост факультативной флоры, образование патологических биопленок сопровождаются появлением влагалищных выделений, с характерным неприятным запахом. В процессе жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов происходит выделение аминов (путресцина, кадаверина, триметиламина и др.) [23, 24].

## Клинические симптомы бактериального вагиноза

Поскольку признаков воспаления при БВ не наблюдается, то его ведущие клинические симптомы зависят от характера течения БВ (острый, хронический). Несмотря на то что БВ не относится к половым инфекциям, зачастую его возникновение связано с *coitus* (без барьерных методов контрацепции), особенно при смене партнера. Если причиной БВ послужил неадекватный прием антибиотиков либо других лекарственных препаратов, изменение гормонального фона (климактерический синдром), то симптомы БВ развиваются независимо от характера половой жизни [21–23].

Острый БВ проявляется наличием:

- выделений из влагалища (в среднем не более 20 мл за сутки), имеющих серовато-белый цвет, однородную консистенцию, неприятный «рыбный» запах;
- болезненности во время половых актов;
- дискомфорта, зуда и жжения в половых органах (могут быть выражены слабо либо отсутствовать);
- болезненности, рези при мочеиспускании, болей внизу живота в надлобковой области (редко).

Хронический БВ — это непрерывное течение заболевания более 2-х месяцев, несмотря на проводимое лечение. Как правило, он сочетается с нарушением гормонального фона и атрофией слизистой оболочки влагалища.

## Диагностика

Материалом для оценки состояния флоры влагалища служит мазок из заднего свода и шейки матки.

По современным представлениям, более 400 различных видов и групп микроорганизмов могут входить в состав микробиоценоза влагалища. Эти микроорганизмы можно сгруппировать по признаку генетического родства. Для выявления этих групп были разработаны реагенты [22–24].

Поскольку диапазон микрофлоры влагалища у здоровых пациенток достаточно широк и микроорганизмы находятся в определенных соотношениях, то основным методом диагностики БВ в настоящее время является **метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени**. Наиболее достоверный вид ПЦР-диагностики — использование тест-систем «Фемофлор» (Фемофлор-16, Фемофлор-Скрин). С их помощью можно анализировать не только видовой, но и количественный состав флоры влагалища, включая анаэробный спектр, в т.ч. определение *Atopobium vaginae*, являющегося высокочувствительным маркером БВ (рис. 1).

Таким образом, тест-системы (Фемофлор-16, Фемофлор-Скрин) являются наиболее перспективным методом диагностики БВ, который позволяет назначать адекватную этиотропную терапию [25].

Наиболее распространенным, экономичным и доступным является **бактериоскопический метод**. При микроскопии мазка можно оценить количество лейкоцитов. При дисбиозе влагалища их количество будет в пределах нормы, при воспалительном процессе — повышенным.

Одним из ведущих признаков дисбиоза влагалища является выявление ключевых клеток — слущенных эпителиальных клеток слизистой влагалища, по краю которых адгезированы грамвариабельные бактерии, палочки и кокки. Эти бактерии придают клеткам неясность очертаний и зернистый вид, что отчетливо видно при микроскопии (рис. 2).

**Бактериологическое исследование** — посев отделяемого из влагалища, полученного при заборе мазка, на питательную среду. Это более сложное, трудоемкое и длительное исследование, при котором высока вероятность обнаружения условно-патогенных бактерий и возможна немедленная оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам. Тем не менее следует подчеркнуть, что данный метод диагностики не позволяет определить состав анаэробного спектра, а также уточнить соотношение отдельных представителей микробной флоры.



Рис. 1. *Atopobium vaginae* – высокочувствительный маркер БВ

Определение pH среды влагалища – выполняют с помощью тест-полосок. При отсутствии патологического роста факультативной флоры pH влагалища варьирует в границах 3,8–4,5. Ощелачивание среды с показателями pH более 4,5 подтверждает наличие дисбиотического состояния и способствует активации условно-патогенной флоры.

Аминный тест – еще один лабораторный метод диагностики БВ. Суть теста состоит в добавлении щелочного раствора (10% р-ра гидроксида калия) в соотношении 1:1. При положительном результате усиливается характерный «рыбный» запах. Этот метод доступен, экономичен и достоверен. Тем не менее использование данного теста в настоящее время затратно [20, 24–26].

### Верификация диагноза бактериального вагиноза

По Международной классификации болезней шифр БВ зарегистрирован под рубрикой N89.8 – другие невоспалительные болезни влагалища [27].

Верификация диагноза БВ основана на клинических симптомах и совокупности результатов лабораторных методов обследования (см. табл. 1).

Таким образом, можно выделить следующие критерии, подтверждающие диагноз БВ:

- клинические симптомы (наличие гомогенных сероватых выделений из половых путей с характерным «рыбным» запахом);

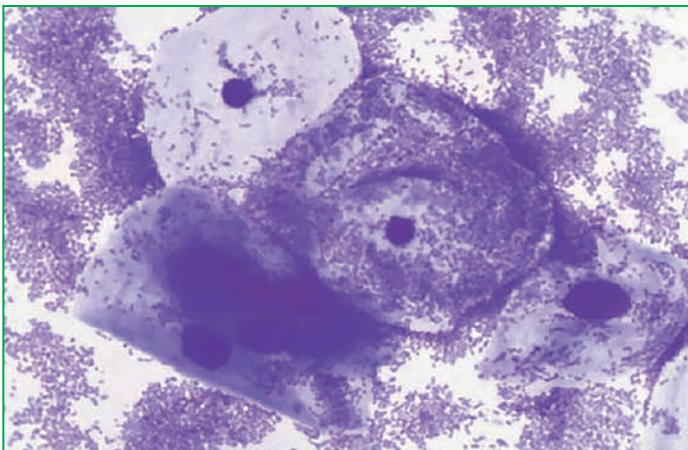


Рис. 2. Ключевые клетки в мазке из влагалища при БВ

## МЕТРОМИКОН-НЕО®

- МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг
- МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг
- ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЙ
- ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ЭФФЕКТЫ

Устраняет наиболее частые виды возбудителей<sup>1,2</sup>

Уникальная основа Суппоцир АМ® обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке

Доступен по цене



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.

- повышение уровня pH влагалищной среды (выше 4,5);
- результаты теста ПЦР (Фемофлор-16, Фемофлор-Скрин);
- наличие ключевых клеток при микроскопии мазка на флору.

Дифференциальную диагностику БВ целесообразно проводить:

- с кандидозным вагинитом;
- трихомониазом;
- неспецифическим вагинитом;
- гонореей.

В клинической практике чаще всего дифференциальную диагностику БВ следует проводить с кандидозным вагинитом и трихомониазом [1, 21]. Дифференциальная диагностика патологии влагалища представлена в таблице 2.

### Осложнения бактериального вагиноза

К неблагоприятным последствиям БВ относятся:

- воспалительные заболевания органов половой системы (вульвовагинит, эндометрит, сальпингоофорит);
- циститы, уретриты как у женщины, так и у полового партнера;
- снижение резистентности к половым инфекциям, в т.ч. ВИЧ, гонорее, трихомониазу;

**Таблица 2.** Отличительные признаки нормального влагалищного секрета и воспалительных выделений, сопутствующих наиболее распространенным инфекциям влагалища

Признак	Норма	Бактериальный вагиноз	Кандидоз	Трихомониаз
Выделения. Количество	Небольшое	Умеренное	Варьирует	Умеренное
Цвет	Бело-желтые	Сероватые	Белые	Желто-зеленые
Запах	–	+++	–	+
Консистенция	Жидкие	Жидкие	Густые, творожистые	Пенистые
pH	3,5–4,5	5,0–5,5	4–5	6–7
Зуд	–	–	++++	+
Жжение	–	+	++	+
Состояние слизистой	Норма	Слабая эритема	Эритема, эксфолиации	Петехии
Микроскопия	Мало лейкоцитов	Ключевые клетки	Мицелий	Трихомонады

- невынашивание беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и т.д.;
- образование бактериальных пленок, устойчивых к стандартной терапии.

### ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Принципиальная цель терапии БВ состоит в коррекции влагалищных симптомов. Всем женщинам с БВ необходимо проводить медикаментозную терапию. Лечение БВ снижает риск инфицирования хламидийной, трихомонадной, гонорейной инфекцией, ВИЧ, герпес-вирусной инфекцией.

Несмотря на то что БВ не считается воспалительным заболеванием, лечение его проводится антимикробными препаратами. Лечение БВ, как правило, двухэтапное.

На первом этапе назначают антибактериальную терапию, которая может быть местной (чаще) или системной (реже). Цель назначения антимикробной терапии — подавление роста чувствительной условно-патогенной флоры. Идеальным вариантом является использование вагинальных препаратов с возможностью эффективного воздействия на бактериальные пленки без развития резистентности.

Второй этап лечения БВ направлен на восстановление нормального состава биоценоза влагалища и заселение его лактофлорой.

В соответствии со стратегией и тактикой рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике средствами 1-й линии являются препараты клиндамицина (при наличии *Atopobium vaginae*) и метронидазола (при отсутствии *Atopobium vaginae*) (табл. 3) [28].

Поскольку в клинической практике возможно сочетание БВ с кандидозным вагинитом [17, 29, 30], целесообразно для таких пациенток использовать комбинированные препараты локального действия, к которым, в частности, относится Метромикон-Нео (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) — лекарственный препарат с тройным действием (противомикробным, противопротозойным, противогрибковым) и уникальной способностью разрушать бактериальные пленки при местном применении [31], устраняя риск развития резистентности к терапии, хронического рецидивирования и восходящего эндометрита.

Отличительным преимуществом перед другими вагинальными формами является основа вагинальных суппозиторий запатентованного полусинтетического глицерида — Суппоцир АМ, обеспечивающая быстрое расплавление суппозитория после вагинального введения под влиянием температуры тела с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке, не вытекая наружу. Уникальная

**Таблица 3.** Эмпирический выбор антимикробных препаратов при БВ

Категория пациенток	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Альтернативные средства
Небеременные женщины	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	Клиндамицин крем 2% 5 г (разовая доза) 7 дней. Метронидазол гель 0,75% 5 г (разовая доза) 5 дней или метронидазол внутрь 0,5 г 2 р./сут 7 дней. Орнидазол 0,5 г 2 р./сут 5 дней	Клиндамицин овули 0,1 г интравагинально 3 дня. Клиндамицин внутрь 0,3 г 2 р./сут 7 дней. Метронидазол внутрь 2 г однократно
Беременные женщины	–	Метронидазол внутрь 2 г однократно	Клиндамицин внутрь 0,3 г 2 р./сут 7 дней (со II триместра беременности)

основа суппозиторияв Метромикон-Нео обеспечивает быстрое проникновение действующих веществ через слизистую и высокую биодоступность. Более того, основа препарата Суппоцир АМ позволяет избежать риска местных контактных осложнений. Удобство применения препарата обеспечивает приверженность терапии.

За счет наличия в составе препарата метронидазола, Метромикон-Нео активен в отношении широкого спектра микробных агентов, включая простейшие: *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 факультативно-анаэроба — *Gardnerella vaginalis*. Чаще всего именно *G. vaginalis* составляет от 60 до 90% массы биопленки [11].

Метронидазол эффективно разрушает биопленки, образованные *G. vaginalis*, за счет образования в них отверстий и возможности воздействия на патогенные организмы (рис. 3).

Более того, резистентность к местной терапии метронидазолом минимальна и составляет всего 1% на 90-й день после аппликации в отличие от клиндамицина, у которого резистентность достигает 80%, по результатам исследования *in vitro* (рис. 4) [32].

Все виды лактобактерий проявляют устойчивость к метронидазолу, что способствует сохранению нормальной микрофлоры влагалища [32, 33].

Противогрибковое средство Миконазол (производное азола) при интравагинальном применении активно в основном в отношении *Candida albicans*. Фунгицидный и фунгистатический эффект миконазола обусловлен ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, которые вызывают гибель клетки гриба.

Препарат используется интравагинально как при острых процессах (по 1 суппозиторию утром и на ночь в течение 7 дней), так и при хроническом течении (по 1 суппозиторию в сутки в течение 14 дней). В случае часто рецидивирующих процессов или отсутствия положительной клинической динамики при лечении другими методами: по 1 суппозиторию утром и на ночь в течение 14 дней [34].

Результаты многочисленных исследований Метромикона-Нео подтверждают его эффективность при бактериальных вагинозах и вагинитах смешанной этиологии и позволяют рекомендовать его даже при осложненных формах с формированием биопленки. Клинически доказано, что после терапии Метромиконом-Нео не было выявлено резистентности к терапии и рецидивов заболевания. Более того, в отличие от некоторых антибактериальных средств после терапии препаратом Метромикон-Нео наблюдалось сохранение нормоценоза влагалища.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения, связанные с БВ, обусловлены его несвоевременной диагностикой из-за неприменения современных лабораторных методов (метод ПЦР в реальном времени), открывающих новые аспекты в этиологии и патогенезе БВ, а также из-за игнорирования последствий данной патологии

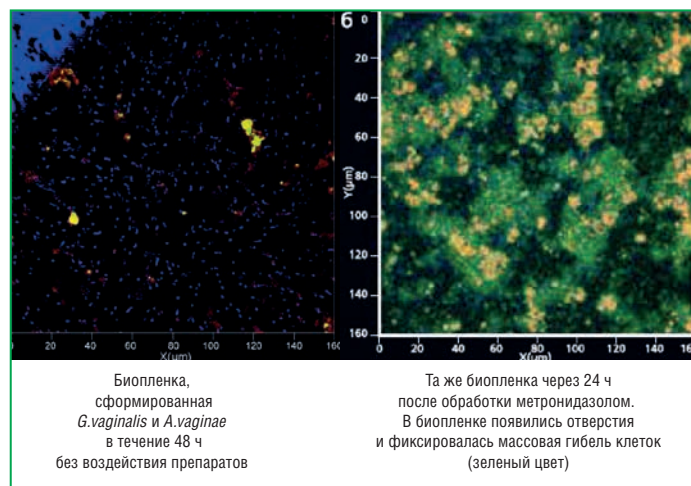


Рис. 3. Исследование *in vitro*, окраска по методу ViaGram™ Red+. Фото сделаны методом конфокальной микроскопии [31]

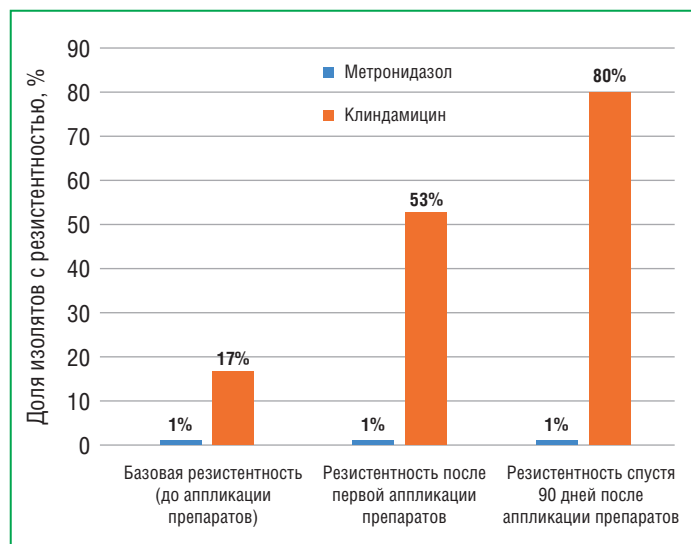


Рис. 4. Устойчивость анаэробных бактерий к метронидазолу и клиндамицину (проанализировано 1059 изолятов) [32]

в виде образования биопленок и как следствие резистентности к терапии.

В ряде научных публикаций подчеркивается негативная роль БВ в развитии перинатальных, неонатальных и гинекологических осложнений, несмотря на наличие утвержденных международных стандартов его диагностики и лечения [1, 35].

Поэтому Метромикон-Нео может служить препаратом выбора при местной терапии бактериального вагиноза, т.к. он разрушает биопленки при местном воздействии, не вызывает резистентности к терапии и нивелирует риск развития рецидивов. Кроме того, терапия Метромиконом-Нео позволяет сохранять нормоценоз влагалища и экономить на стоимости лечения. Также безусловным преимуществом препарата является уникальная основа суппозиторияв — Суппоцир АМ, которая обеспечивает комплаентность к терапии и повышает качество жизни пациенток.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности

Д.м.н. В.Л. Тютюнник, д.м.н. Н.Е. Кан, к.м.н. Н.А. Ломова, Д.Н. Кокоева

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это спровоцированные грибковой инфекцией воспалительные изменения слизистой влагалища в условиях значительного ослабления иммунной защиты. В структуре инфекционных патологий нижнего сегмента половых путей ВВК занимает одно из лидирующих мест. О его значительной распространенности говорит установленный факт: почти 75% женщин в течение жизни испытали хотя бы единичный эпизод кандидозной инфекции, а у 45% она приобретает форму заболевания. Нередко ВВК регистрируется у беременных (60%). Чаще его диагностируют в I и III триместре, когда гормональная и иммунная системы претерпевают значительные изменения.

В последнее время для лечения ВВК со II триместра беременности широко и с высокой эффективностью применяется комплексный препарат Примафунгин®. В результате проведенного проспективного рандомизированного слепого исследования 60 беременных, страдающих ВВК, подтверждена эффективность препарата положительной динамикой клинических признаков и результатов лабораторных исследований.

Терапия ВВК в период беременности лекарственными средствами с действующим веществом натамицин высокоэффективна и не имеет побочных эффектов.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, беременность, терапия, натамицин.

**Для цитирования:** Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Кокоева Д.Н. Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 54–58.

## ABSTRACT

**Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy**  
Tutyunnik V.L., Khan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Vulvovaginal candidiasis is an inflammatory change in the vaginal mucosa caused by a fungal infection due to a significant weakening of the immune system. Vulvovaginal candidiasis occupies one of the leading places among infectious pathologies of the lower segment of the genital tract. A significant prevalence of this pathology is proved by the fact that almost 75% of women experience at least one episode of candidal infection during their lifetime, and in 45% of cases it becomes a disease. Vulvovaginal candidiasis is recorded in 60% of pregnant women. It is more often diagnosed in the first and third trimester, when the hormonal and immune systems undergo significant changes.

Recently, the complex preparation Primafungin® has been widely and effectively used from the second trimester of pregnancy. A prospective, randomized blind study of 60 pregnant women with vulvovaginal candidiasis established a reliable efficacy of Primafungin®, confirmed by the positive dynamics of clinical signs and laboratory results.

The use of natamycin-containing drugs in the therapy of vulvovaginal candidiasis during pregnancy is highly effective and has no side effects.

**Key words:** vulvovaginal candidiasis, pregnancy, therapy, natamycin.

**For citation:** Tutyunnik V.L., Khan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N. Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy // RMJ. 2018. № 2(1). P. 54–58.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – заболевание слизистой влагалища, обусловленное грибковой инфекцией, нередко распространяющееся на слизистую наружных половых органов [1–4].

Около 75% женщин в возрасте до 25 лет имели не менее одного эпизода ВВК в анамнезе, у 40–50% женщин случаются повторные эпизоды заболевания и у 5% женщин – рецидивирующая форма (4 и более эпизода за один год) [4, 5]. При этом у 20–50% женщин в составе нормальной микрофлоры влагалища определяются грибы рода *Candida* без проявления клинических симптомов [5]. В США ежегодно реги-

стрируется 13 млн случаев вульвовагинальной инфекции, из них большинство вызвано *Candida albicans*. При этом 5% женщин планеты страдают рецидивирующим ВВК, для которого характерны 3 или более эпизодов обострения инфекции в течение года [6]. В Австрии при пятилетнем клинико-микробиологическом обследовании женщин с вульвовагинальными жалобами в 10 463 образцах дрожжеподобные грибы *C. albicans* выявлены в 87,9% и *C. non-albicans* – в 12,1% случаев [7].

Это заболевание встречается у 30–40% беременных, перед родами этот показатель может достигать 45–50%.



Столь высокая частота ВВК при беременности обусловлена изменением гормонального баланса, так как повышение уровня эстрогенов и прогестерона увеличивает адгезивные свойства эпителиоцитов влагалища. Кроме этого, гиперэстрогения способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена – питательной среды для грибов.

А.Н. Стрижаков и соавт. [5] показали, что частота нарушений микробиоценоза родовых путей во время беременности составляет в среднем 40–65%. Предпринятое О.Р. Асцатуровой и А.П. Никоновым скрининговое обследование беременных в III триместре на наличие вульвовагинальной инфекции, включающее 306 женщин, выявило заболевание у 47,1% из них. Среди разных форм преобладали ВВК и бактериальный вагиноз (22,2% и 27,0% соответственно) [8].

Е.И. Боровкова при изучении колонизационной резистентности влагалища у беременных с высоким риском внутриутробной инфекции показала, что в когорте женщин с угрозой раннего прерывания беременности имеет место снижение облигатной микрофлоры и отсутствие бифидобактерий, при этом у каждой пятой из них высеиваются грибы рода *Candida*. Выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности дисбактериоза влагалища и осложненным течением беременности [9].

Различают острый и хронический ВВК. Острая форма протекает не более 2-х месяцев, хроническая форма делится на рецидивирующий и персистирующий ВВК. Рецидивирующий ВВК рассматривается как особый вариант хронической формы заболевания, для которого характерны 4 и более эпизода в течение года, подтвержденные данными лабораторной диагностики. Примерно у половины женщин с рецидивирующим ВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3-х месяцев после успешного излечения острой формы [10]. Наиболее тяжелый вариант хронической формы – персистирующий ВВК, при котором симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, незначительно уменьшаясь после каждого курса терапии [11].

В зависимости от состояния вагинального микробиоценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагалища: истинный кандидоз, когда грибы выступают как моновозбудитель (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий), и сочетание ВВК и бактериального вагиноза, когда грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов [12]. Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища у них обнаруживаются дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ( $<10^4$  КОЕ/мл), как правило, при отсутствии псевдомицелия [13].

Развитие кандидоза начинается с адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки и ее колонизации, затем они проникают в эпителий и, преодолевая эпителиальный барьер слизистой, попадают в соединительную ткань собственной пластинки, преодолевая тканевые и клеточные защитные механизмы, проникают в сосуды и, распространяясь по всему организму, поражают различные органы и системы. При ВВК инфекционный процесс чаще затрагивает поверхностные слои эпителия влагалища [14].

Во время беременности возможно развитие восходящей инфекции с антенатальным инфицированием плода и новорожденного и развитие внутриутробной инфекции. Поражение плода и новорожденного чаще происходит интранатально при его прохождении через инфицированные родовые пути матери с развитием постнатального кандидоза у новорожденных. Доказаны случаи заражения трансплацентарным и восходящим путем, что ведет к врожденному кандидозу у ребенка. Инфицирование плода и новорожденного происходит при наличии у матери ВВК (особенно в III триместре беременности) и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний [15].

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика ВВК основывается на тщательном сборе анамнеза. При этом следует учитывать такие предрасполагающие факторы, как эндокринные заболевания (гиперкортицизм, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз и гипопаратиреоз), тяжелые соматические заболевания (лимфома, лейкомия, ВИЧ-инфекция и др.), осложненная беременность. Развитию кандидоза способствует применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, гормональной контрацепции. Кроме того, экзогенные факторы – повышенная температура и избыточная влажность, вызывающая мацерацию кожи и слизистых оболочек, микротравмы, повреждение химическими веществами и др. – также могут быть причиной кандидоза. Воздействие одновременно нескольких предрасполагающих факторов существенно увеличивает риск развития заболевания.

Беременные предъявляют жалобы на обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, зуд, жжение, раздражение в области наружных половых органов, усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта, неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.

При осмотре выявляют гиперемию, отек, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. При хронической форме ВВК на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут преобладать вторичные проявления в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

## ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения ВВК – элиминация дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Лечение проводится амбулаторно.

Для назначения рационального лечения необходимо учитывать клиническую форму кандидоза, его распространенность и предрасполагающие факторы (общие и местные). При любом сроке беременности предпочтительно назначать местную терапию.

Залогом выздоровления пациентки без риска хронизации процесса, развития резистентности и рецидивов является строгое следование врачебным назначениям без перерывов в лечении. К проблеме обязательного соблюдения режима местной терапии в гинекологии уделяют повышенное внимание в связи с высоким риском хронизации процесса с переходом в резистентную форму. Понятие «комплаенс» означает степень, с которой поведение больного согласуется с медицинскими требованиями.

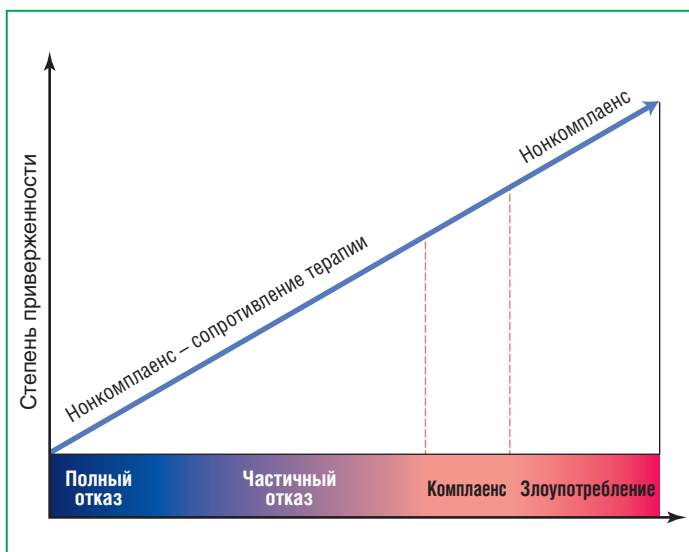
Нарушения режима лечения, отклонение от предписанных рекомендаций (снижение числа или дозы принимаемых препаратов, изменение времени приема препарата и т.д.) обозначается как **некомплаенс** (рис. 1).

Причинами некомплаенса могут служить дискомфорт, вызванный нежелательными эффектами лечения, высокая стоимость, сложность приема или введения препарата, многократность приема в течение суток, побочные действия и отсутствие результата.

Побочные эффекты лекарственных препаратов, по мнению ряда исследователей, являются одной из самых значимых причин, приводящих к отказу от терапии. Однако в этом случае важны не столько количество и спектр нежелательных явлений, сколько их субъективная непереносимость: некоторые побочные эффекты столь тягостны и труднопереносимы, что больные, сознавая необходимость лечения, тем не менее отказываются от него [16].

Часто пациентки отказываются от эффективной лекарственной формы «суппозитории вагинальные» из-за неудобства применения. Некоторые формы суппозиториев после расплавления в организме женщины имеют свойство вытекать и доставляют неудобство пациентке. Для преодоления этого обстоятельства немецкая фармацевтическая компания Gattefosse создала уникальную основу из полусинтетических глицеридов для вагинальных суппозиториев – Суппоцир АМ. Суппозитории, включающие в состав Суппоцир АМ, после вагинального введения быстро расплавляются под влиянием температуры тела с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке с проникновением в труднодоступные складки влагалища и обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства действующего вещества.

В последнее время в период беременности широко и эффективно применяется комплексный противогрибковый препарат Примафунгин® с широким спектром действия. Выявлена высокая эффективность Примафунгина при эрадикации *C. albicans* и *C. non-albicans*. Одним из основных показаний к применению препарата являются грибковые инфекции влагалища и вульвы – ВВК. Препарат выпускается в виде суппозиториев цилиндрично-конусной фор-



**Рис. 1.** Степени приверженности пациентов назначаемой терапии

мы, содержащих 100 мг действующего вещества натамицин. Связываясь со стеролами клеточной мембраны гриба, натамицин нарушает ее проницаемость, что приводит к потере важнейших клеточных компонентов и лизису клетки. Активен в отношении большинства дрожжеподобных грибов (особенно *C. albicans*), дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*), дрожжей (*Torulopsis* и *Rhodotorula*), других грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cephalosporium*), а также в отношении некоторых простейших (трихомонад). Не влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Выраженное фунгицидное действие препарата препятствует развитию резистентности.

Суппозиторий вводится во влагалище 1 р./сут. Для удобства процедуру рекомендуется выполнять перед сном, лучше в положении лежа на боку. Предпочтительная продолжительность курса лечения составляет 6 дней. При использовании препарата не рекомендуется разрезать суппозиторий, так как активное вещество может полностью потерять лечебные свойства.

Контроль эффективности лечения проводится по окончании курса. Инфекция считается излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений. Лечение полового партнера проводится только в том случае, если у него имеется кандидозный баланит или баланопостит, в остальных случаях необходимости лечения полового партнера нет.

В акушерском отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, включившее 60 беременных в возрасте от 18 до 37 лет (по 30 человек в каждой группе), страдающих ВВК. Пациенткам первой группы был назначен препарат Примафунгин® («Авексима», РФ), пациенткам второй группы – препарат Пимафуцин® (Temmler Italia S.r.L., Италия) по схеме 1 суппозиторий на ночь в течение 6 дней. Цель исследования – сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости вагинальных суппозиториев при лечении ВВК у беременных женщин. Критерием включения в исследование были клинические и лабораторные признаки острой кандидозной инфекции на любом сроке беременности. Критерии исключения из исследования: хламидиоз, микоплазменная инфекция, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес, хроническая кандидозная инфекция.

Эффективность лечения оценивалась:

- по наличию субъективных жалоб: до лечения, на 3-й и 7-й день лечения;
- при гинекологическом осмотре: до лечения, на 7-й день и через месяц после окончания лечения;
- по результатам микроскопии мазка: до лечения, на 7-й день и через месяц после окончания лечения.

Клинические исследования были одобрены этическим комитетом НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы.

- ♦ Лекарственные средства, тестируемые в ходе исследования, продемонстрировали высокую эффективность, подтвержденную положительной динамикой клинических признаков и результатов лабораторных исследований.
- ♦ При сравнительном изучении выраженности терапевтического эффекта между исследуемыми лекарственными средствами достоверных различий не выявлено.

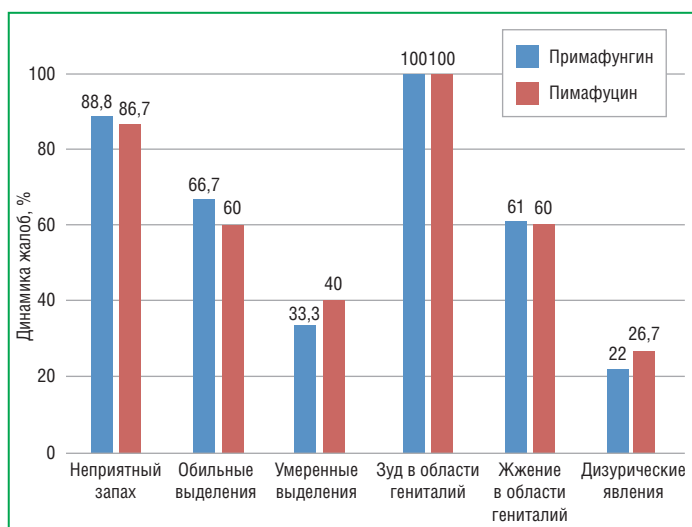
- ♦ Оба исследуемых средства характеризуются хорошей переносимостью.
- ♦ Более выраженное удобство применения отмечали пациентки в группе терапии Примафунгином.

По результатам исследования, проведенного на базе НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, обследовано 90 женщин с признаками ВВК. У пациенток с первичным эпизодом кандидоносительства и его минимальными клиническими проявлениями проводили 6-дневный курс вагинальной аппликации Примафунгина в качестве монотерапии. При рецидивирующем кандидозном вульвовагините с выраженными клиническими симптомами проводили 9-дневный курс лечения препаратом совместно с пероральным приемом пробиотиков и пребиотиков.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинических признаков и данных бактериологического (микроскопического и культурального) исследования (рис. 2). Сравнительный анализ показал сходный и достаточно быстрый клинический эффект при местном применении обоих антимикотических препаратов – Примафунгина и Пимафуцина (рис. 3). На 5-й день лечения умеренные выделения были сходными в группе Примафунгина и в группе Пимафуцина. Однако зуд в области гениталий был выражен на 1,7% меньше в группе Примафунгина, чем в группе Пимафуцина, дизурические явления сохранялись на 4,5% чаще в группе Пимафуцина.

После окончания терапии в обеих группах клинических проявлений вагинального кандидоза не обнаружено, жалоб со стороны пациенток не поступало. При гинекологическом осмотре признаки воспаления – гиперемия и отечность слизистой влагалища – отсутствовали у всех женщин.

До лечения дрожжеподобные грибы рода *Candida* были обнаружены у пациенток обеих групп. При микроскопической оценке микробиоценоза влагалища были отмечены выраженная лейкоцитарная реакция и преобладание другой, нелактобациллярной флоры. Через месяц после курса терапии зафиксировано восстановление физиологического микробиоценоза влагалища в обеих группах: в отделяемом влагалища псевдомонеллы, дрожжеподобных грибов не было ни у одной пациентки, у большинства преобладали лактобактерии. Клетки дрожжеподобных грибов (бластоспоры)



**Рис. 2.** Динамика жалоб и клинических проявлений кандидозного вульвовагинита у беременных на фоне местной терапии натамицином

# ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

Суппозитории вагинальные

## Разумная терапия вульвовагинального кандидоза

♥ Уникальная основа Суппоцир АМ® обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке<sup>1,2</sup>


♥ Эффективно устраняет грибы рода *Candida albicans* и non-albicans<sup>1</sup>

♥ Без развития резистентности в клинической практике<sup>1,2,3</sup>

♥ Возможно применение на всех сроках беременности и при лактации<sup>1,2</sup>

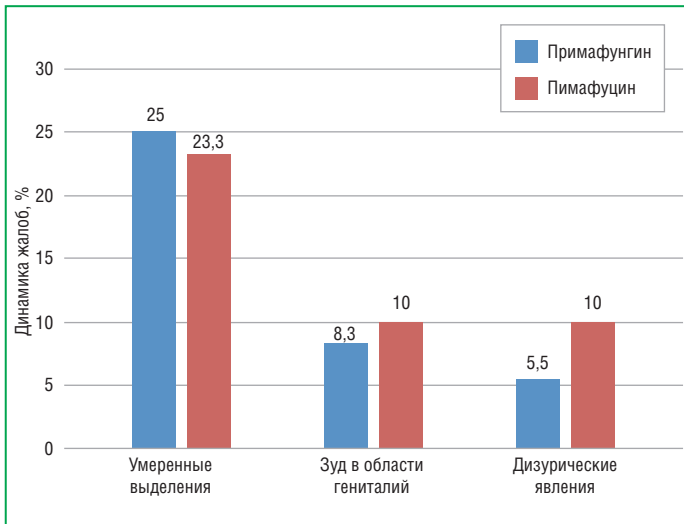


Рег. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011

 ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1  
тел.: +7 (495) 258-45-28 [www.avexima.ru](http://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 программы ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе», Ленцатый врач. 2016 г. №3.



**Рис. 3.** Динамика жалоб и клинических проявлений кандидозного вульвовагинита у беременных на фоне местной терапии натамицином на 5-й день лечения

были выявлены в единичных случаях только у беременных группы сравнения.

Кроме того, в группе, получавшей комплексную терапию, через месяц после начала лечения наблюдалось статистически значимо меньшее количество лейкоцитов во влагалище. Культуральное исследование отделяемого из влагалища у беременных с рецидивирующим вульвовагинитом через месяц после проведенной терапии показало, что в группе пациенток, получавших местную терапию Примафунгином совместно с пробиотиком и лактулозой, имел место статистически значимо более обильный рост лактобактерий при незначительном и редком росте *Candida*, тогда как в группе сравнения, пациентки которой получали Пимафуцин®, рост лактобактерий был меньше, чаще сохранялся рост *Candida* и чаще встречались образцы с отсутствием роста влагалищной флоры [17].

Поскольку сама беременность является значимым фактором риска, то во время гестационного периода рекомендуется применять более длительные курсы антимикотической терапии, чем у небеременных пациенток [18]. Поэтому при выраженных явлениях вульвовагинита у беременных лучше рекомендовать 9-дневный курс вагинальной терапии Примафунгином. Стоимость 9-дневного курса терапии Примафунгином меньше стоимости курса терапии Пимафуцином примерно на 200 руб. при равной эффективности и большем удобстве применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью предотвращения рецидивов заболевания показано выявление предрасполагающих факторов риска ВВК и их устранение. Необходимо провести обследование женщин на инфекции, передаваемые половым путем. После завершения курса терапии в среднем через 3 мес. у 5–25% женщин могут возникать рецидивы.

Результаты исследования и практический опыт применения вагинальных суппозиториев Примафунгин® даже у беременных с рецидивирующим ВВК и отягощенным гинекологическим анамнезом показывают его высокую эффективность в эрадикации не только *C. albicans*, но и *C. non-albicans*, без развития резистентности и без рецидивов в клинической практике. За счет высокого профиля

безопасности Примафунгин® может быть рекомендован на всех сроках беременности и лактации, даже при отягощенном гинекологическом анамнезе.

Следует обратить внимание на преимущества Примафунгина – эффективность и удобство применения – в сравнении с Пимафуцином. Кроме того, стоимость курса лечения препаратом Примафунгин® ниже, чем курса лечения Пимафуцином, что также отражается на приверженности терапии. Исходя из вышеизложенного, суппозитории вагинальные Примафунгин® можно рекомендовать для широкого применения в клинической практике, включая беременных пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом. Терапия ВВК в период беременности необходима во избежание инфицирования плода, оптимальное лечебное действие в таких случаях окажут лекарственные средства с натамицином, не имеющие побочных эффектов.

## Литература

1. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors // Crit Rev Microbiol. 2016. Vol. 42(6). P. 905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 1080 с. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhih, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab i dop. M.: GjeOTAR-Media. 2015. 1080 s. (in Russian)].
3. Махновец Е.Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия // Клиническая дерматология и венерология. 2013. №11(1). С. 9–15 [Mahnovec E.N. Sovremennye predstavlenija o vul'vovaginal'nom kandidoze i ego terapija // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2013. №11(1). С. 9–15 (in Russian)].
4. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 80 с. [Prilepckaja V.N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: klinika, diagnostika, principy terapii. M.: GJEOTAR-Media. 2010. 80 s. (in Russian)].
5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. в 2 т. Т. 1. Акушерство, неонатология / под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: Литтерра. 2010. 784 с. [Racional'naja farmakoterapija v akusherstve, ginekologii i neonatologii: Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. 2-e izd., ispr. i dop. v 2 t. T. 1. Akusherstvo, neonatologija / Pod obshh.red. V.N. Serova, G.T. Suhih. M.: Litterra. 2010. 784 s. (in Russian)].
6. Chew S.Y., Than L.T. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches // Mycoses. 2016. Vol. 59(5). P. 262–273. doi: 10.1111/myc.12455.
7. Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome // Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. Vol. 94(9). P. 989–996. doi: 10.1111/aogs.12697.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия. Пособие для врачей. М. 2014. С. 46 [Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Infekcii v akusherstve i ginekologii: diagnostika i antimikrobnaja himioterapija. Pособie dlja vrachej. M. 2014. S. 46 (in Russian)].
9. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. Т. 4. №56 [Borovkova E.I. Vzaimodejstvie vozбудitelej infekcii s organizmom beremennoj kak faktor riska vnutritrubnogo inficirovanija ploda // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2005. T. 4. №56 (in Russian)].
10. Fardiazar Z., Ronaci F., Torab R., Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy // Pak J. Biol. Sci. 2012. Vol. 15(8). P. 399–402.
11. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit Rev Microbiology. 2011. Vol. 37(3). P. 250–261.
12. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease // Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 343(1). P. 2–9.
13. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health // Anaerobe. 2016. Vol. 42. P. 67–73.
14. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species // Med. Monatsschr. Pharm. 2010. Vol. 33(9). P. 324–333.
15. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis // Womens Health (Lond). 2016. Vol. 12(3). P. 283–291.
16. Аведисова А.С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению // Эффективная фармакотерапия. 2012. №48. С. 64–68 [Avedisova A.S. Problemy dlitel'noj terapii hronicheskikh zabolevanij: komplajens – otkaz ot terapii – motivacija k lecheniju // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2012. №48. S. 64–68 (in Russian)].
17. Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е., Маругина Е.А., Рыбина Е.В. Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных // Доктор.ру. Гинекология/Эндокринология. 2014. №8 [Mozgovaja E.V., Talalajeva N. E., Marugina E. A., Rybina E. V. Antimikoticheskaja terapija kandidoznogo vul'vovaginita u beremennyh // Doktor.ru. Ginekologija/Jendokrinologija. 2014. №8 (in Russian)].
18. Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // Cochrane Database Syst. Rev. 2008 Apr. Vol. 16 (2). CD006178.

# Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение

Профессор Ю.Э. Доброхотова, д.м.н. И.В. Бахарева

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

## РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — одно из самых распространенных заболеваний в мире. Анемия беременных более чем в 90% случаев является железодефицитной, при этом частота выявления ЖДА зависит от уровня социально-экономического развития региона. В статье подробно рассматриваются стадии развития дефицита железа, влияние анемии на развитие плода, диагностика, профилактика и лечение ЖДА у беременных. Лечение рассматривается как с позиций диетотерапии, так и с позиций медикаментозного лечения. Патогенетическими методами лечения ЖДА являются ферротерапия (пероральная и внутривенная), эритропоэзстимулирующие препараты в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Для лечения анемии и восполнения запасов железа в основном применяются пероральные препараты железа. Рассматриваются и сравниваются различные группы ферропрепаратов, в т.ч. препарат железа (III) протеин сукциниллат (Ферлатум). Высокая терапевтическая эффективность препаратов Ферлатум и Ферлатум Фол и хорошая переносимость при минимальных побочных явлениях позволяют рекомендовать их как препараты выбора для профилактики анемии, лечения латентного дефицита железа и ЖДА при беременности.

**Ключевые слова:** дефицит железа, железодефицитная анемия, беременность, ферропрепараты, железа (III) протеин сукциниллат, Ферлатум, Ферлатум Фол.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 59–64.

## ABSTRACT

Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment  
Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common diseases in the world. In more than 90% of cases of anemia in pregnant women it is the iron deficiency anemia, while the frequency of IDA detection depends on the level of social and economic development of the region. The article describes in detail the stages of development of iron deficiency, the effect of anemia on fetal development, diagnosis, prevention and treatment of IDA in pregnant women. Treatment is considered both from the point of view of the diet therapy, and the appointment of drug treatment. Pathogenetic methods of IDA treatment are ferrotherapy (oral and intravenous), erythropoiesis stimulating drugs in combination with ferrotherapy and blood transfusion. The main drugs for anemia treatment and the replacement of iron reserves are oral iron preparations. Various groups of iron preparations are considered and compared, including the iron (III) containing drug succinylate protein (Ferlatum). High therapeutic efficacy of Ferlatum / Ferlatum Fol and its good tolerability with minimal side effects makes it possible to recommend it as a drug of choice for the prevention of anemia, treatment of latent iron deficiency and IDA during pregnancy.

**Key words:** iron deficiency, iron-deficiency anemia, pregnancy, iron preparations, iron (III) protein succinylate, Ferlatum, Ferlatum Fol.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment // RMJ. 2018. № 2(1). P. 59–64.

**Ж**елезодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а непосредственная связь ЖДА с социально-экономическими факторами позволяет оценивать масштаб проблемы как «эпидемический кризис здравоохранения» (epidemic public health crisis) [1]. В мире ЖДА страдают около 700 млн человек, в России ЖДА выявляется у 6–30% населения [2, 3]. Анемия беременных более чем в 90% случаев является железодефицитной, при этом частота выявления ЖДА зависит от уровня социально-экономического развития региона. Частота ЖДА у беременных в мире колеблется от 5,4% в развитых странах до более чем 80% в развивающихся странах [4–7].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Анемия — клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в единице объема крови. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) на 40–45% преимущественно за счет объема циркулирующей плазмы сопровождается в течение беременности постепенным снижением гемоглобина и гематокрита, что принято считать физиологической анемией беременных. Снижение гемоглобина менее 110 г/л в I и особенно в III триместре и менее 105 г/л во II триместре (5-й перцентиль) следует считать патологическим, обусловленным не только гемодилюцией беременности, но и дефицитом железа [8]. Согласно критериям Всемирной органи-

защиты здравоохранения (ВОЗ), анемией беременных следует считать уровень содержания гемоглобина менее 110 г/л и гематокрита менее 33%, в развивающихся странах нижней границей уровня гемоглобина считается 100 г/л [9, 10].

ЖДА — это гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся вследствие абсолютного уменьшения запасов железа в организме. При одноплодной беременности потребность в железе составляет около 1000 мг, при этом 300 мг необходимо на рост плода и плаценты, 500 мг — на увеличение синтеза материнского гемоглобина, 200 мг перераспределяются между пищеварительным трактом, мочевыделительной системой и кожей. Это количество — 1000 мг — существенно превышает запасы железа у женщин, поэтому без назначения препаратов железа развивается анемия. По мере увеличения ОЦК во II триместре дефицит железа проявляется значительным снижением гемоглобина. В III триместре увеличивается расход железа на нужды плода, при этом количество железа, транспортируемого плоду, при анемии матери обычно остается нормальным [11].

### Стадии дефицита железа

Выделяют три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный (табл. 1). Предлатентный дефицит железа характеризуется снижением резервного железа без снижения расходования железа на эритропоэз; латентный дефицит железа (ЛДЖ) наблюдается при истощении запасов железа в депо и сопровождается дефицитом транспортного железа, но без признаков анемии; манифестный дефицит железа (МДЖ), или ЖДА, проявляется симптомом анемии [7, 12–14]. МДЖ у беременных подразделяется на два клинических варианта: МДЖ у беременных без хронического воспаления и МДЖ у беременных с хроническим воспалением. К заболеваниям, сопровождающимся воспалением у беременных с клиническим вариантом «МДЖ у беременных с хроническим воспалением», относятся: заболевания почек; инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания; урогенитальные инфекции

(хламидиоз, трихомоноз, уреоплазмоз, бактериальный вагиноз и влагалищный кандидоз); вирусная инфекция (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВИЧ, гепатит А, В, С); аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования и т.п. При МДЖ у беременных без хронического воспаления определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа, при МДЖ у беременных с хроническим воспалением — во всех фондах, кроме запасного. При I стадии МДЖ у беременных с хроническим воспалением определяются нарушения в функциональном и регуляторном фондах, при отсутствии нарушений в транспортном фонде; при II стадии нарушен и транспортный фонд [12].

Развитию ЖДА у беременных способствуют: дефицит железа в связи с его расходом на рост плода и плаценты; увеличение массы циркулирующих эритроцитов, повышающее потребность в железе; низкое алиментарное поступление железа при недостатке животного белка, а также сырых овощей и фруктов; недостаток витаминов, необходимых для усвоения железа (витамина С, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и др.); ранний токсикоз, нарушающий поступление и всасывание в желудочно-кишечном тракте железа и других микроэлементов; другие осложнения беременности (преэклампсия, холестатический гепатоз), нарушающие синтез транспортных белков и депонирование ферритина и гемосидерина; высокий паритет и короткие интергенетические интервалы; многоплодная беременность; лактация; хронические инфекционные заболевания; паразитарные инфекции (малярия, анкилостомоз, шистосомоз), факторы окружающей среды, нарушающие усвоение железа (например, высокая минерализация питьевой воды) [14–17]. В недавнем африканском исследовании (Эфиопия), проведенном в популяции со средней частотой развития анемии беременных (ОР=23,2, 95% ДИ: 19,5%–26,9%), подтверждены следующие факторы риска анемии беременных: низкий социально-экономический статус (ОР=2,03; 95% ДИ: 1,11–3,69), II триместр (ОР=3,09; 95% ДИ: 1,41–6,79) и III триместр (ОР=3,68; 95% ДИ: 1,67–8,08), 3–5-я бере-

Таблица 1. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных [12]

Показатель	Железодефицитные состояния			
	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	
			Клинические варианты	
			МДЖ у беременных без хрон. воспаления	МДЖ у беременных с хрон. воспалением
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдрома	нет	нет	есть	есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением	есть или нет	есть или нет	нет	есть
Морфологические изменения эритроцитов (гипохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	нет	нет	есть	есть или нет
Изменение эритроцитарных индексов: MCV<80 фл.; MCH<27 пг; MCHC <30 г/дл; RDW >14,5%	нет	нет	есть	есть или нет
Гемоглобин, г/л	122–126	110–120	90–110	90–110
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7
Гематокрит, %	37,5–40	35–37	30,5–35	30,5–35
Ферритин сыворотки, мкг/л	30–50	20–30	≤20	>20
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	≥16	≥16	<16	I стадия ≥16, II стадия <16
Железо сыворотки, мкмоль/л	≥13	≥13	<12,5	I стадия ≥13, II стадия <12,5

Примечание: ПДЖ — предлатентный дефицит железа, ЛДЖ — латентный дефицит железа

менность (ОР=1,78; 95% ДИ: 1,03—3,07), 6-я беременность и более (ОР=2,59; 95% ДИ: 1,37—4,92), отсутствие ферротерапии (ОР=1,72; 95% ДИ: 1,02—2,91), низкий индекс диетического разнообразия (ОР=3,18; 95% ДИ: 1,37—7,37) и анкилостомоз (ОР=2,69, 95% ДИ: 1,34—5,39) [18].

## Влияние анемии на течение беременности и перинатальные исходы

Дефицит железа, приводящий к гемодинамическим, обменным, иммунным и гормональным нарушениям, способствует осложненному течению беременности и родов, нарушению формирования плаценты, повышает риск перинатальной патологии, может быть одной из причин недоношенности, нарушений ранней неонатальной адаптации. При обследовании 27 000 беременных Klebanoff et al. выявили увеличение частоты преждевременных родов при анемии во II триместре беременности [19]. Ren и соавт. показали, что анемия беременных, диагностированная уже в I триместре, также повышает риск недоношенности [20]. Согласно исследованию Kidanto et al., проведенному в популяции с низким социально-экономическим уровнем (Танзания), частота невынашивания беременности и синдрома задержки роста плода коррелирует со степенью тяжести анемии [5]. В недавнем метаанализе G. Badfar et al., включающем 620 080 беременных, показано, что частота синдрома задержки развития плода (СЗРП) возрастает при наличии анемии беременных в I триместре (ОР=1,11; 95% ДИ: 1—2,01;  $p=0,044$ ), однако при наличии анемии во II триместре такой зависимости не выявлено (ОР=1,11; 95% ДИ: 0,85—1,18;  $p=0,091$ ) [21]. Анемия матери оказывает влияние на васкуляризацию плаценты, нарушая ангиогенез на ранних сроках беременности, может стать причиной преждевременной отслойки плаценты, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах [22].

Плод получает железо от матери за счет активного транспорта через плаценту главным образом в III триместре беременности. У новорожденных от матерей с ЖДА уровни ферритина, транспортного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом значительно снижены. К возможным осложнениям у новорожденных от матери с анемией относятся СЗРП, недоношенность, физиологическая потеря массы тела новорожденным более 10%, длительное течение физиологической желтухи, повышение риска неонатальных инфекций. При тяжелой анемии возможно развитие латентного дефицита железа и анемии у новорожденных, а также отставание в психомоторном развитии детей первых лет жизни [13, 15, 23]. Скрининг на дефицит железа у детей рекомендуется проводить в возрасте 6—12 мес. [10].

## Диагностика анемии беременных

Диагностика ЖДА основывается на клинических и гематологических признаках и включает определение уровня гемоглобина, гематокрита, индексов красной крови, тщательное исследование мазка периферической крови; определение уровня сывороточного железа и ферритина. Классические морфологические признаки ЖДА — гипохромия эритроцитов и микроцитоз — у беременных выражены в меньшей степени, чем у небеременных. Уровень ферритина сыворотки в норме при беременности несколько снижается [24], однако он может быть повышен при анемии воспаления, что часто затрудняет постановку диагноза [12]. Снижение уровня ферритина отражает истощение запасов железа.

Согласно Российским федеральным рекомендациям, признаком ЖДА является уровень ферритина ниже 20 мкг/л [12], согласно данным Американской ассоциации акушеров-гинекологов — ниже 10—15 мкг/л [25]. У беременных с ЖДА снижается концентрация железа в сыворотке, повышается общая железосвязывающая способность сыворотки, латентная железосвязывающая способность и снижается коэффициент насыщения трансферрина железом [6, 12]. Коэффициент насыщения трансферрина железом <16% подтверждает железодефицитный характер анемии у беременных с ферритином сыворотки <20 мкг/л (см. табл. 1). Содержание железа в сыворотке крови в I триместре беременности выше, чем на более поздних сроках, что связано с положительным балансом железа вследствие аменореи и невысокой потребности в железе в начале беременности. Уровень сывороточного железа повышается на 2—4-й день после начала лечения железосодержащими препаратами, а затем снижается. При ЖДА возрастает количество трансферриновых рецепторов. Уровень эритропоэтина в сыворотке крови также повышается, достигая пика в начале III триместра беременности, что соответствует максимальной продукции эритроцитов [26]. Нормальный уровень сывороточного эритропоэтина независимо от возраста и пола составляет 5—30 МЕ/л.

МДЖ (ЖДА) в зависимости от уровня гемоглобина подразделяется на степени: тяжелую, среднюю и легкую. При анемии легкой степени содержание гемоглобина ниже 110 г/л у беременных и ниже 100 г/л у родильниц, но более 90 г/л; при средней степени — менее 89 г/л, но более 70 г/л; при тяжелой степени — менее 70 г/л [12]. Клинические признаки не всегда соответствуют степени тяжести анемии, определенной по лабораторным критериям, обычно они развиваются при анемии средней и тяжелой степени.

## Симптоматика ЖДА (обычно при средней и тяжелой степени)

♦ Симптомы, связанные с анемией (анемический синдром): бледность кожи и слизистых, головокружение, шум в ушах, головная боль, повышенная утомляемость, лабильность настроения, апатия, снижение работоспособности и ослабление способности к концентрации, бессонница, сонливость, тошнота, ортостатический коллапс, анемическая кома.

♦ Симптомы, связанные с дефицитом железосодержащих ферментов и миоглобина (сидеропенический синдром): ломкость ногтей, выпадение и ломкость волос, изменения кожи (сухость, шелушение, трещины) и слизистых оболочек, ангулярный стоматит, глоссит, синевя склер, мышечная слабость, в т.ч. слабость сфинктеров, извращение вкуса и обоняния, дисфагия, ахлоргидрия и явления гастрита, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, в запущенных случаях — миокардиодистрофия.

## Профилактика анемии беременных

Медикаментозная профилактика ЖДА во время беременности, согласно рекомендациям ВОЗ, заключается в назначении не позднее начала II триместра беременности 60 мг элементарного железа в сутки [9]. К группам высокого риска по развитию ЖДА относятся пациентки с анемией в анамнезе; с меноррагией в анамнезе; многоорожавшие; женщины с экстрагенитальной патологией, хроническими инфекционными заболеваниями; беременные с уровнем гемоглобина в I триместре <120 г/л; беременные с многоплодием; беременные с ранним токсикозом, преэклампсией [7, 27]. В развивающихся странах, где частота ЖДА

может достигать 80% [4, 5], распространена рутинная профилактика, т.к. традиционная диета не обеспечивает женщин достаточным количеством железа, а некоторые инфекционные заболевания увеличивают риск железодефицита [17, 28, 29]. В развитых странах предпочтение отдается селективной профилактике: индивидуальный подход основан на рациональном назначении железозаместительной терапии на основании данных лабораторных анализов, свидетельствующих о наличии железодефицита (по уровню сывороточного ферритина) [16, 23, 30]. Однако и в развитых странах может быть рекомендовано рутинное использование железа: так, в США Американская ассоциация акушеров-гинекологов рекомендует 30 мг элементарного железа в сутки всем беременным на протяжении II и III триместров, а Центр по контролю и профилактике заболеваний и Американская диетическая ассоциация рекомендуют 30–60 мг элементарного железа в сутки всем беременным с момента первого обращения по поводу беременности [8, 25].

Согласно рекомендациям ВОЗ, во всех регионах в течение 6 мес. (II и III триместры) беременная должна получать стандартный комплекс, состоящий из железа (60 мг) и фолиевой кислоты (400 мкг) [9]. Пища беременной должна содержать железо, аскорбиновую кислоту, способствующую усвоению железа; также необходимо обогащать железом, фолатами и аскорбиновой кислотой некоторые продукты питания для беременных. Пищу не следует запивать чаем, который связывает железо и замедляет его всасывание [9].

Надо отметить, что рутинная профилактика ЖДА может сопровождаться осложнениями у пациенток с наследственным гемохроматозом, гемоглобинопатиями, метаболическими нарушениями (например, при кожной порфирии). Норвежским советом по здравоохранению разработана схема селективной профилактики, основанной на раннем (до 12 нед. беременности) определении сывороточного ферритина: при уровне его более 60 мкг/л препараты железа не показаны; при уровне от 20 до 60 мкг/л назначение препаратов железа необходимо с 20-й недели; при уровне менее 20 мкг/л препараты железа необходимы с 12–14-й недели; при уровне менее 15 мкг/л показано незамедлительное лечение [31].

## Лечение анемии беременных

Согласно приказу Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», ведение беременных с анемией на амбулаторном этапе включает: клинический анализ крови — 1 р./мес. с лейкоцитарной формулой, подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов; биохимический анализ крови (общий белок, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, билирубин общий и прямой); другие исследования по назначению врача-терапевта; консультация врача-терапевта (врача-гематолога) и в дальнейшем динамическое наблюдение (1–2 р./мес.); ЭКГ в каждом триместре; уточнение диагноза и решение вопроса о возможности продолжения беременности при сроке до 10 нед.; пункция костного мозга (по назначению врача-гематолога); кардиотокография и доплерометрия в динамике. Стационарный этап обследования и лечения включает диету, богатую белками, железом, витаминами и фолатами; препараты, содержащие железо; лечение основного и сопутствующих заболеваний (дифиллоботриоз, гиповитаминоз С); клинический анализ мочи, гемостазиограмма, коагулограмма;

спектр для постановки диагноза железодефицитной анемии; консультация врача-трансфузиолога (при снижении гемоглобина до 70 г/л и ниже) [32].

При лечении ЖДА назначают сбалансированную диету, в которой в оптимальных сочетаниях и достаточном количестве содержатся необходимые питательные вещества, в т.ч. железо и белок [33, 34]. При установлении причины ЖДА лечение должно быть направлено на ее устранение (коррекция алиментарной недостаточности, лечение гиповитаминоза С, заболеваний ЖКТ и др.). Однако важно понимать, что возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии невозможно.

Патогенетическое лечение ЖДА составляют ферротерапия (пероральная и внутривенная), эритропоэзстимулирующие препараты в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Для лечения анемии и восполнения запасов железа в основном применяются пероральные препараты железа. Существует мнение, что риски как низкого, так и чрезмерного потребления железа можно представить в виде U-образной кривой, с одной стороны которой — преждевременные роды и задержка роста плода, а с другой — гестационный сахарный диабет, гастроинтестинальные расстройства и с возрастом — нейродегенеративные заболевания [35, 36].

Препараты для парентерального введения могут вызывать аллергические реакции, т.к. у беременных с анемией снижено содержание трансферрина, способного связать быстро ионизируемое железо [37, 38]. Несомненными преимуществами обладает препарат железа для внутривенного введения — карбоксимальтозат, в котором благодаря углеводному компоненту минимизируется высвобождение лабильного свободного железа [39, 40]. Препарат рекомендуется для быстрой, высокоэффективной и безопасной коррекции анемии в конце III триместра беременности [39, 40].

При назначении препаратов железа критерием их эффективности является гематологический ответ, заключающийся в увеличении числа ретикулоцитов. Повышение уровня ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8–12-й день при назначении препаратов железа в достаточной дозе, уровня гемоглобина — к концу 3-й недели. Скорость повышения уровня гемоглобина или гематокрита ниже, чем у небеременных, что связано с увеличением ОЦК при беременности. Оценка эффективности лечения МДЖ рекомендуется проводить через 2–3 нед. от начала лечения путем подсчета процентного роста значений гематологических показателей (гемоглобина, гематокрита, эритроцитов) по отношению к исходному уровню. Повышение гемоглобина менее чем на 6% (2% в неделю), гематокрита — менее чем на 1,5% (0,5% в неделю), эритроцитов — менее чем на 3% (1% в неделю) свидетельствует о неэффективности лечения [12]. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5–8 нед. лечения, при этом общее состояние пациенток улучшается гораздо раньше. Эффективность лечения также контролируется по уровню трансферрина и ферритина сыворотки крови. Лечение анемии беременных должно быть длительным с коррекцией дозы. Для эффективного восполнения запасов железа пероральный прием железосодержащих препаратов следует продолжать в течение 2–3 мес. после коррекции анемии.

Сейчас в России представлены железосодержащие препараты, в которых железо содержится в составе разных композиций. В зависимости от химического строения можно условно разделить их на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и препараты железа (III) (протеин сукциниллат и гидроксид полимальтозного комплекса).



**Таблица 2.** Градация препаратов по содержанию элементарного железа

Препарат	Фармакологическая форма железа	Суточная доза элементарного железа
Ферлатум	Fe протеин сукциниллат	80 мг
Сорбифер Дурулес	Fe сульфат	200 мг
Фенюльс	Fe сульфат	100–200 мг
Ферро-фольгамма	Fe сульфат	111 мг
Гемофер	Fe хлорид	176 мг
Тотема	Fe глюконат	100–200 мг
Феррум Лек	Fe гидроксид полимальтозат	200–300 мг
Мальтофер	Fe гидроксид полимальтозат	до 300 мг

Первая группа — на основе неорганических солей — имеет ряд серьезных побочных эффектов. Особенно это относится к сульфату железа, т.к. он является жестким раздражителем ЖКТ. Более совершенные препараты следующих поколений (2-й и 3-й группы) основаны на органических солях, обладающих более высокой усвояемостью и лучшей переносимостью.

Особое внимание следует уделить дозам элементарного железа в составе различных препаратов для лечения ЖДА. Поскольку транспорт железа в энтероцит — процесс насыщаемый, т.е. энтероцит не может принять больше железа, чем способна его ферментативная система, — использование больших доз железа в препаратах неоправданно. Поэтому при выборе терапии железodefицита, особенно у беременных женщин, необходимо оценивать дозу элементарного железа в составе препарата. Градация препаратов по содержанию элементарного железа отражена в табл. 2.

Неконтролируемый прием железосодержащих препаратов может иметь печальные последствия. Хроническая перегрузка железом представляет не меньшую опасность для организма, чем его дефицит.

Безусловно, ВОЗ рекомендует начинать лечение анемии с пероральных препаратов. К сожалению, применение солевых препаратов железа, особенно их таблетированных форм без пролонгированного высвобождения, может вызывать токсичность и нежелательные побочные явления: боли в эпигастральной области, запор, понос, тошноту, рвоту; взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей; выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен. Во время беременности возникновение подобных жалоб особенно неприятно, приводит к низкой комплаентности и частому отказу пациенток от лечения (до 30–35%). Возможны передозировка и отравления солевыми препаратами железа из-за пассивного неконтролируемого всасывания. Кроме того, если определяется выраженное снижение Hb, то лечение следует начинать сразу с парентеральных форм.

Принимая во внимание вышесказанное, суточная дозировка 80 мг элементарного железа в белковом комплексе железа (III) протеин сукциниллат является оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности. Такая доза способствует усвоению железа, предотвращает развитие нежелательных явлений и как следствие — отказов от терапии и, по данным клинических исследований, способствует повышению уровня гемоглобина уже в 1-й месяц лечения на 28% [41].

Нежелательные побочные явления, характерные для солей двухвалентного железа, гораздо реже встречаются при использовании препаратов трехвалентного железа, таких как железа (III) протеин сукциниллат и гидроксид железа (III) полимальтозный комплекс. Современные препараты железа (III) имеют следующие свойства и преимущества: высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отсутствие потемнения десен и зубов; приятный вкус; отличная переносимость; высокая комплаентность; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств [3, 42].

### ЖЕЛЕЗА (III) ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Большой клинический интерес представляет применение препарата Ферлатум — железа (III) протеин сукциниллат («Италфармако») в профилактике дефицита железа, лечении ЛДЖ и ЖДА. Препарат выпускается в форме раствора во флаконах по 15 мл, содержащих 800 мг железа (III) протеин сукциниллата (в пересчете на элементарное железо — 40 мг). Железа (III) протеин сукциниллат представляет собой комплексное соединение трехвалентного железа с белковым носителем. Белковый комплекс предотвращает повреждение слизистой оболочки желудка, а всасывание железа осуществляется после повторного растворения белковой оболочки в двенадцатиперстной кишке, т.е. железо высвобождается в месте его лучшего всасывания. Из кишечника в кровь трехвалентное железо поступает путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки и отравления препаратом. Уникальная связь трехвалентного железа с молекулой белка в препарате способствует легкому усвоению железа и повышению уровня гемоглобина уже в первый месяц лечения. Благодаря уникальным свойствам белкового комплекса всасывание препарата не зависит от приема пищи, других лекарственных препаратов, поэтому принимать его можно во время или сразу после еды. Все перечисленные выше факторы говорят о том, что содержащееся в препарате железа (III) протеин сукциниллат физиологичному всасыванию железа (III) протеин сукциниллата, препарат Ферлатум одобрен к применению даже у новорожденных детей.

Особый интерес представляют исследования, в которых проводилось сравнение между различными препаратами трехвалентного железа. Так, в работе F. Haliotis и D. Papanastasiou [43] оценивали эффективность применения железа (III) протеин сукциниллата и железа гидроксид полимальтозата в терапии сидеропении у детей. По результатам данного исследования, в группе детей, принимавших железа (III) протеин сукциниллат, было зафиксировано более быстрое улучшение показателей (гемоглобина, гематокрита, MCV, сывороточного железа, ферритина), чем в группе детей, принимавших железа гидроксид полимальтозат. Кроме того, улучшение в группе железа (III) протеин сукциниллата наступало быстрее, чем в группе железа гидроксид полимальтозата. При этом авторы отмечают, что пациенты лучше переносили терапию железа (III) протеин сукциниллатом, чем терапию железа гидроксид полимальтозатом. Подробные данные из этой работы отражены в таблице 3.

Для профилактики дефицита железа и лечения ЛДЖ назначается 1 флакон (15 мл) перорально 2 р./сут; для лечения ЖДА — 2 флакона в сутки по 15 мл, до нормализации

**Таблица 3.** Сравнение гематологических показателей до лечения и после начала лечения железа (III) протеин сукцинилатам и железа гидроксид полимальтозатом через 30 и 60 дней терапии

Показатель	До начала лечения			Через 30 дней после начала лечения			Через 60 дней после начала лечения		
	ЖПС	ЖГП	p	ЖПС	ЖГП	p	ЖПС	ЖГП	p
MCV, фл	72,9±6,8	70,5±8,0	0,1918	76,3±5,4	72,5±6,6	0,0012	77,8±5,5	74,7±6,5	0,0106
Fe, мкг/дл	26,5±16,8	21,5±9,8	0,2963	60,7±29,5	43,4±19,7	0,0006	78,7±27,2	63,3±14,2	0,0181
Ферритин, мкг/л	12,7±8,9	11,1±7,7	0,1746	32,6±28,4	20,7±14,0	0,0002	37,8±17,4	31,3±16,0	0,0113
Гематокрит, %	33,5±2,3	32,6±2,4	0,089	36,8±2,8	34,2±3,0	0,0001	37,3±2,6	36,3±2,4	0,0299

**Примечание:** ЖПС — железа (III) протеин сукцинилатам, ЖГП — железа гидроксид полимальтозат

уровня гемоглобина, после чего следует продолжать прием препарата по 1 флакону в сутки (поддерживающая доза) для восполнения запасов железа не менее 8–12 нед.

При недостаточности фолатов и в комплексном лечении анемии рекомендуется препарат Ферлатум Фол, содержащий дополнительно 0,235 мг кальция фолината пентагидрата (эквивалентно 0,185 мг фолиновой кислоты) — 100 мг порошка в запечатанной крышке-дозаторе. Препараты Ферлатум и Ферлатум Фол хорошо переносятся беременными, практически не вызывают диспепсических нарушений и изменений функции кишечника, совместимы с другими лекарственными препаратами, назначаемыми для лечения различных осложнений беременности.

Профилактическое назначение препарата Ферлатум — железа (III) протеин сукцинилата в дозе 800 мг (1 флакон, 40 мг элементарного железа) у здоровых беременных во II–III триместрах предупреждает развитие ЛДЖ и ЖДА и практически не имеет побочных эффектов.

Для диагностики ЛДЖ необходимо определение в I триместре уровня ферритина сыворотки и гематологических показателей, что позволяет своевременно начать лечение препаратом Ферлатум и предупредить развитие ЖДА и ассоциированных осложнений беременности.

Для лечения ЖДА дозу Ферлатума необходимо увеличить до 2-х флаконов (30 мл), контролировать динамику клинических и лабораторных показателей; после нормализации уровня гемоглобина для восстановления депо железа терапию Ферлатумом необходимо продолжать в течение 2–3-х месяцев в поддерживающей дозе (1 флакон — 15 мл).

Высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препаратов Ферлатум и Ферлатум Фол при минимальных побочных явлениях позволяют рекомендовать их как препараты выбора для профилактики анемии, лечения ЛДЖ и ЖДА при беременности.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

5–8 июня 2018 года

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

# Дифференцированный подход к послеоперационной гормонотерапии больных с эндометриозом

Н.С. Кузьмина<sup>1,2</sup>, профессор В.Ф. Беженарь<sup>1</sup>, профессор А.С. Калугина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

<sup>2</sup> ООО «АВА-Петер», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить эффективность применения различных групп медикаментозных препаратов для лечения бесплодия по уровню антимюллера гормона (АМГ), числу фолликулов в яичниках до и после лечения и частоте наступления беременности после лечения.

**Материал и методы:** в исследование включены 172 пациентки с эндометриозом яичников. После лапароскопической цистэктомии большая часть из них прошла гормонотерапию: 82 пациентки получали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (АГтРГ) — трипторелин, 52 пациентки — гестаген (диеногест), 21 — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), и 17 пациенток контрольной группы не получали гормонотерапии. Всем пациенткам перед началом лечения и через 6 мес. после окончания лечения проводили исследование уровней АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), определяли число фолликулов в яичниках. Оценена частота наступления беременности в течение 12 мес. после лечения.

**Результаты исследования:** наименьшее снижение уровня АМГ после лечения отмечено в группе трипторелина, больше — в группе диеногеста, еще более выраженное — в группе КОК и наибольшее — в группе, не получавшей гормонотерапии. В группе получавших трипторелин уровень АМГ снизился по сравнению с дооперационным в среднем с 3,95 до 2,08 нг/мл ( $p < 0,0001$ ), уровень ФСГ увеличился с 6,0 до 7,88 МЕ/л ( $p < 0,0001$ ), число фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось с 6,23 до 4,4 ( $p < 0,0001$ ) и с 8,44 до 7,55 ( $p = 0,0000005$ ) соответственно. В общем числе исследуемых беременность наступила у 27,4% пациенток: в группе трипторелина — у 36%, в группе диеногеста — у 32,5%, в группе КОК — у 5,26%, в группе не получавших гормонотерапии — у 5,9%.

**Заключение:** по результатам проведенного исследования для комплексного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием наиболее эффективными являются препараты АГтРГ и прогестины, в то время как КОК не могут являться препаратами выбора с целью гормонотерапии при лечении бесплодия.

**Ключевые слова:** бесплодие, ВРТ, ЭКО, трипторелин, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы, антимюллеров гормон.

**Для цитирования:** Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., Калугина А.С. Дифференцированный подход к послеоперационной гормонотерапии больных с эндометриозом // PMЖ. 2018. № 2(1). С. 65–69.

## ABSTRACT

**A differentiated approach to postoperative hormone-modulating therapy of patients with endometriosis**

Kuzmina N.S.<sup>1,2</sup>, Bezhenar V.F.<sup>1</sup>, Kalugina A.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> AVA-PETER clinic, St.- Petersburg

**Aim:** to compare the effectiveness of the use of various groups of medications for the treatment of infertility by the level of anti-Mullerian hormone (AMH), the number of follicles in the ovaries and the frequency of pregnancy.

**Patients and Methods:** the study enrolled 172 patients with ovarian endometriomas who received hormone-modulating therapy after laparoscopic cystectomy: 82 patients received GnRH agonist — triptorelin, 52 patients received gestagens (dienogest), 21 patients received COCs and 17 patients did not receive hormone-modulating therapy and made up a control group. The levels of AMH, FSH in the blood serum, the number of follicles in the ovaries were determined in all patients before the start of the treatment and 6 months after the end of treatment. The frequency of pregnancy in all groups was estimated within 12 months after the treatment.

**Results:** the least decrease in the level of AMH after treatment was observed in the group of patients receiving triptorelin, a slightly larger difference was in the group of patients with dienogest, a more pronounced decrease of AMH in the COC group, and significantly more in the untreated group. In the group of patients who received triptorelin, the level of AMH decreased less significantly among all 4 groups, on average from 3.95 to 2.08 ng/ml ( $p < 0.0001$ ), the level of FSH increased from 6.0 to 7.88 IU/l ( $p < 0.0001$ ), the number of follicles in the operated and intact ovaries decreased from 6.23 to 4.4 ( $p < 0.0001$ ) and from 8.44 to 7.55 ( $p = 0.0000005$ ), respectively. In patients of all the study groups pregnancy occurred in 27.4% of cases. In the group of patients receiving triptorelin, pregnancy occurred in 36%, dienogest — 32.5%, COC — 5.26%, in the group of patients who did not receive treatment, the pregnancy occurred in 5.9%.

**Conclusion:** GNRH-agonist drugs and progestins are the most effective groups of drugs for the complex treatment of endometriosis in patients with infertility, while COC, according to the study, can not be a drug of choice for the purpose of hormone-modulating therapy in the treatment of infertility.

**Key words:** infertility, ART, IVF, triptorelin, dienogest, combined oral contraceptives, anti-Mullerian hormone.

**For citation:** Kuzmina N.S., Bezhenar V.F., Kalugina A.S. A differentiated approach to postoperative hormone-modulating therapy of patients with endometriosis //RMJ. 2018. № 2(1). P. 65–69.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что эндометриоз — это хроническое эстрогенозависимое, воспалительное заболевание с разрастанием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. По различным данным, эндометриоз поражает 610% женщин репродуктивного возраста и встречается с частотой до 50% среди женщин с бесплодием [1]. На сегодняшний день не существует методов, позволяющих радикально излечить генитальный эндометриоз [2]. Как правило, лечение чаще всего направлено на уменьшение боли и сохранение или восстановление фертильности при бесплодии [3]. В настоящее время существуют различные подходы к преодолению бесплодия при эндометриозе, при этом наиболее часто используются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительно увеличивающие шансы наступления беременности при данной патологии. Многочисленными исследованиями доказано, что присутствие эндометриомы неблагоприятно влияет на исходы ВРТ [4–7] и что без хирургического лечения в сочетании с адекватной гормономодулирующей терапией увеличивается риск невынашивания беременности. На сегодняшний день известно, что для успешного преодоления бесплодия при эндометриозе необходимо использовать сочетанный подход к лечению, включающий и хирургическое, и гормономодулирующее лечение, и методы ВРТ. В гормономодулирующей терапии используются различные группы препаратов, наиболее известные из них — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (АГТРГ), гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Ни одна из этих групп не гарантирует излечение и отсутствие в будущем рецидивов заболевания.

**Цель данного исследования:** сравнить эффективность различных групп медикаментозных препаратов для лечения бесплодия по уровню антимюллера гормона (АМГ) как основного показателя овариального резерва, числу фолликулов в яичниках до и после лечения и частоте наступления беременности после лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено в отделении гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и в отделении оперативной гинекологии клиники «АВА-Петер» с мая 2015 по декабрь 2017 г. В исследование включено 172 пациентки с бесплодием, которым была выпол-

нена лапароскопическая цистэктомия по поводу эндометриозных кист яичников. Во всех случаях операции выполнены лапароскопическим доступом с использованием двух способов интраоперационного гемостаза: в 64 случаях с использованием гемостатических матриц, в 108 случаях — биполярной коагуляции (контроль).

Из 172 пациенток 17 — не получали гормономодулирующей терапии (группа 0), 82 пациентки получали АГТРГ — трипторелин 3,75 мг (группа 1), 52 пациентки получали диеногест 2 мг (группа 2), 21 пациентка получала КОК (группа 3). Длительность терапии составляла 4–6 мес.

Все исследуемые группы не имели значимых различий по возрасту, диаметру эндометриомы, уровню АМГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до операции. Возраст пациенток (от 22,7 до 40 лет) составил в среднем 33,3 года, средний уровень АМГ — 3,11 нг/мл, средний уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла после операции — 6,75 МЕ/л.

У всех 172 (100%) пациенток был установлен диагноз «бесплодие» (длительностью от 1 до 12 лет) и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностирована киста яичника диаметром больше 2 см (2–9 см).

Клинические данные пациенток, участвующих в исследовании, представлены в таблице 1.

В исследование были включены пациентки с регулярным менструальным циклом, не имеющие эндокринных или тяжелых соматических заболеваний, не принимавшие в течение 6 мес. до исследования лекарственных препаратов, снижающих овариальную функцию. Помимо стандартного предоперационного общеклинического обследования у всех пациенток определялся овариальный резерв: перед операцией на 2–5-й день менструального цикла измерялся уровень ФСГ, АМГ, проводилось УЗИ объема и количества антральных фолликулов в яичниках и уточнялся диаметр кисты яичника. Оперативное лечение (цистэктомия) во всех случаях, в целях уменьшения вероятности рецидивов заболевания, проведено в плановом порядке, в первую фазу менструального цикла, лапароскопическим доступом, методом стриппинга. Гемостаз восстанавливался двумя методами: точечной биполярной коагуляцией у 108 пациенток и современными гемостатическими матрицами у 64 пациенток. Послеоперационных осложнений ни в одном случае не было. После каждой цистэктомии проводилась гистологическая верификация диагноза

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток исследуемых групп

Параметр	Все группы (n=172)	Группа 0 (n=17)	Группа 1 (трипторелин) (n=82)	Группа 2 (диеногест) (n=52)	Группа 3 (КОК) (n=21)
Возраст, лет	33,3 (22,7–40,0)	33,46 (22,7–38,9)	33,7 (25,7–38,9)	33,2 (22,8–40,0)	33,1 (25,7–38,9)
Уровень ФСГ в сыворотке крови, МЕ/л	6,75 (2,0–28,8)	7,88 (3,42–15,0)	6,0 (2,3–18,4)	7,76 (2,0–28,8)	6,27 (3,4–15,4)
Диаметр ЭЯ, см	3,8 (2,0–9,0)	4,06 (2,0–8,6)	3,94 (3,1–8,7)	3,67 (3,7–9,0)	3,48 (3,5–9,0)
Уровень АМГ в сыворотке крови, нг/мл	3,11 (0,4–5,4)	3,95 (0,54–17,3)	3,72 (0,1–21,2)	3,84 (0,66–8,8)	3,79 (0,1–21,2)

**Примечание:** ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЭЯ — эндометриома яичника, АМГ — антимюллеров гормон, КОК — комбинированные оральные контрацептивы

**Таблица 2.** Оценка взаимосвязи интраоперационного гемостаза и различных групп препаратов

Метод интраоперационного гемостаза	Без гормонотерапии	Гормонотерапия			Кол-во пациенток
		трипторелин	диногест	КОК	
Коагуляция	11 (10,19%)	44 (40,74%)	36 (33,33%)	17 (15,74%)	n=108
Гемостатик	6 (9,38%)	38 (59,38%)	16 (25,00%)	4 (6,25%)	n=64
Кол-во	n=17	n=82	n=52	n=21	n=172

Примечание: КОК – комбинированные оральные контрацептивы

с подтверждением эндометриоза. В послеоперационном периоде, с 1–3-го дня следующего менструального цикла была назначена гормональная терапия на срок 24 нед. Трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней получали 82 пациентки; диногест в дозе 10 мг ежедневно в непрерывном режиме – 62 пациентки, КОК по схеме: 21 день приема, 7 дней перерыв – 21 пациентка; не принимали гормонотерапии 17 пациенток (контрольная группа 0). После окончания лечения, а у пациенток из группы контроля через 6 мес. после операции, на 2–5-й день следующего менструального цикла измеряли уровень АМГ, ФСГ, количество фолликулов в яичниках. В дальнейшем пациентки планировали беременность самостоятельно или по программе ВРТ. Было проанализировано количество наступивших беременностей (при наличии плодного яйца в полости матки методом УЗИ).

**Статистический анализ.** Качественные данные описывались с помощью частот и процентов. Анализ качественных данных проводился с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, или точного критерия Фишера в случае малого числа наблюдений. Количественные данные представлены с помощью среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), а также медианы и квантилей ( $Me (Q1:Q3)$ ). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовался критерий Шапиро–Уилкса, который показал, что все исследуемые показатели имеют распределение, отличное от нормального. Поэтому для анализа количественных данных применялись методы

непараметрической статистики: критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп и критерий Вилкоксона для оценки динамики исследуемых показателей. Используемый уровень значимости:  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

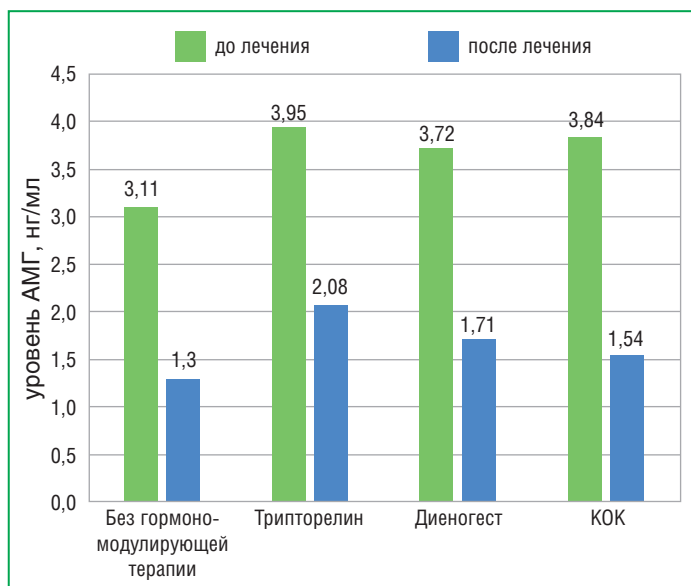
Группы были однородны по типу проведенных операций ( $p=0,08$ ). Данные по типу интраоперационного гемостаза и последующего гормонотерапии представлены в таблице 2.

Оценен овариальный резерв до и после лечения по уровню АМГ, ФСГ в сыворотке крови и подсчету количества фолликулов в яичниках по данным УЗИ. При анализе динамики исследуемых показателей обнаружено, что в контрольной группе больных отмечается наиболее выраженное среди всех групп снижение уровня АМГ, в среднем с 3,11 до 1,3 нг/мл ( $p=0,0003$ ), ФСГ увеличился с 7,01 до 9,4 МЕ/л ( $p=0,0008$ ), количество фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось в среднем с 5,76 до 4,35 ( $p=0,009$ ) и с 7,47 до 6,94 ( $p=0,22$ ) соответственно. В группе трипторелина уровень АМГ снизился наименее значимо среди всех 4-х групп, в среднем с 3,95 до 2,08 нг/мл ( $p<0,0001$ ), уровень ФСГ увеличился с 6,0 до 7,88 МЕ/л ( $p<0,0001$ ), число фолликулов в оперированном и интактном яичниках уменьшилось с 6,23 до 4,4 ( $p<0,0001$ ) и с 8,44 до 7,55 ( $p=0,0000005$ ) соответственно. Данные уровней АМГ, ФСГ, количества фолликулов в оперированном и интактном яичниках до и после лечения приведены в таблице 3.

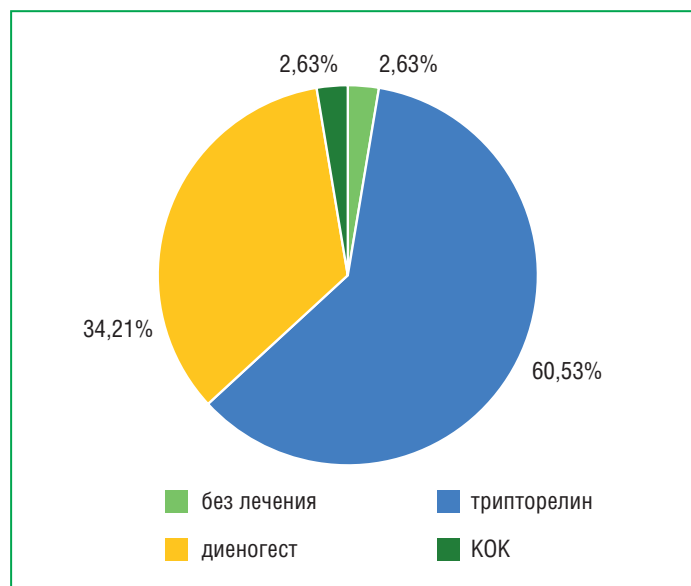
**Таблица 3.** Показатели овариального резерва в исследуемых группах до лечения и после лечения

Показатель		До лечения					После лечения					p-критерий Вилкоксона (для каждой группы)
		группа 0 n=17	группа 1 n=82	группа 2 n=55	группа 3 n=21	все группы N=172	группа 0 n=17	группа 1 n=82	группа 2 n=55	группа 3 n=21	все группы N=172	
АМГ	$M \pm m$	3,11±0,35	3,95±0,35	3,72±0,49	3,84±0,56	3,79±0,23	1,30±0,25	2,08±0,25	1,71±0,33	1,54±0,25	1,82±0,16	P0=0,0003 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,00006
	Me (Q1:Q3)	2,70 (2,3;4,1)	2,65 (1,36;6,3)	3,10 (0,95;5,6)	3,46 (1,82;5,4)	3,00 (1,34;5,65)	1,42 (0,4;1,70)	1,49 (0,76;2,34)	1,20 (0,36;2,3)	1,46 (0,5;2,32)	1,42 (0,5;2,16)	
ФСГ	$M \pm m$	7,88±0,87	6,00±0,38	7,76±0,80	6,27±0,62	6,75±0,33	11,96±1,45	7,88±0,48	10,18±1,03	8,82±0,69	9,10±0,43	P0=0,0008 P1<0,0001 P2=0,00002 P3=0,00013
	Me (Q1:Q3)	7,01 (5,4;9,8)	4,60 (3,4;7,8)	6,14 (6,14;8,6)	5,60 (4,8;6,7)	5,43 (4,05;8,1)	9,40 (8,1;16,3)	6,90 (4,6;8,9)	7,85 (5,84;12,05)	7,90 (7,0;11,9)	7,60 (5,5;10,59)	
Число фолликулов в ОЯ	$M \pm m$	5,76±0,54	6,23±0,20	5,77±0,26	6,05±0,33	6,02±0,14	4,35±0,46	4,40±0,25	3,92±0,28	4,81±0,43	4,30±0,16	P0=0,009 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,014
	Me (Q1:Q3)	5,00 (4,0;8,0)	6,00 (5,0;8,0)	6,00 (4,0;7,0)	6,00 (5,0;7,0)	6,00 (5,0;8,0)	4,00 (3,0;5,0)	4,00 (2,0;6,0)	4,00 (3,0;5,0)	4,00 (3,0;6,0)	4,00 (3,0;6,0)	
Число фолликулов в ИЯ	$M \pm m$	7,47±0,50	8,44±0,25	8,00±0,31	8,48±0,47	8,22±0,17	6,94±0,59	7,55±0,31	7,12±0,38	7,86±0,58	7,40±0,21	P0=0,22 P1<0,0001 P2<0,0001 P3=0,015
	Me (Q1:Q3)	7,00 (6,0;8,0)	8,00 (7,0;10,0)	7,50 (6,0;9,5)	9,00 (7,0;10,0)	8,00 (6,0;10,0)	7,00 (5,0;9,0)	7,00 (6,0;10,0)	7,00 (5,0;9,0)	8,00 (6,0;9,0)	7,00 (5,0;9,0)	

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон, ОЯ – оперированный яичник, ИЯ – интактный яичник



**Рис. 1.** Показатели уровня АМГ в сыворотке крови до и после оперативного и гормонального лечения при использовании различных видов гормономодулирующей терапии



**Рис. 2.** Количество пациенток с наступившей беременностью, получавших разные виды гормономодулирующей терапии и не получавших гормономодулирующей терапии

Менее значимое снижение уровня АМГ после лечения отмечено в группе трипторелина, большее — в группе диеногеста, еще более выраженное — в группе КОК и наибольшее — в группе пациенток, не получавших гормономодулирующей терапии. Средний уровень АМГ при различных видах гормономодулирующей терапии представлен на рисунке 1.

Практически по всем наблюдаемым параметрам, за исключением числа фолликулов в интактном яичнике, наблюдалась высокозначимая динамика. По количеству фолликулов в интактном яичнике исследуемые группы значимо не различались.

Из всех исследованных групп беременность (самостоятельная и после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)) на-

ступила в 27,4% случаев, в 72,6% — беременность не наступила. При сравнении данных пациенток, получавших различные гормономодулирующие препараты и не получавших гормономодулирующей терапии, были обнаружены статистически значимые различия. Из 65 пациенток, получавших трипторелин, беременность наступила у 23 (35%) (из них у 16 — с применением ЭКО). Из 17 пациенток, не получавших гормономодулирующей терапии, беременность наступила у 1 (5,9%) пациентки после ЭКО. Между этими группами обнаружено статистически значимое различие:  $p=0,03$  (точный двусторонний критерий Фишера). Из 40 пациенток, получавших диеногест, беременность наступила у 13 (32,5%), при сравнении этой группы с группой не получавших гормономодулирующей терапии

**Таблица 4.** Частота наступления беременности (самостоятельной и после ЭКО) в зависимости от вида лечения

Группа и вид лечения	Самостоятельная беременность	Беременность после ЭКО	Беременность не наступила	Всего наступивших беременностей
0 (без гормономодулирующего лечения)	0 (0,00%)	1 (6,67%)	14 (93,33%)	n=1
1 (трипторелин)	7 (10,77%)	16 (24,61%)	42 (64,62%)	n=23
2 (диеногест)	3 (7,50%)	10 (25,00%)	27 (67,50%)	n=13
3 (КОК)	0 (0,00%)	1 (5,26%)	18 (94,74%)	n=1
Всего	n=10	n=28	n=101	n=38

**Таблица 5.** Количество наступивших беременностей в зависимости от метода интраоперационного гемостаза и гормономодулирующей терапии

Метод интраоперационного гемостаза		Без лечения	Группа трипторелина	Группа диеногеста	Группа КОК	Всего беременностей	Всего операций
Коагуляция	Самостоятельная беременность, n	—	3 (2,8%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	6 (5,6%)	n=108
	ВРТ, n	1 (0,9%)	10 (9,3%)	9 (8,3%)	—	21 (19,4%)	
Гемостатик	Самостоятельная беременность, n	—	4 (6,25%)	1 (1,6%)	—	5 (7,8%)	n=64
	ВРТ, n	1 (1,6%)	6 (9,4%)	1 (1,6%)	—	8 (12,5%)	

Примечание: ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

выявлена тенденция к различию между группами ( $p=0,08$ ). Из 19 пациенток, получавших КОК, беременность наступила у 1 (5,26%), при сравнении этой группы с группой не получавших гормонотерапии выявлено, что группы не различаются ( $p=1,0$ ) (табл. 4).

Среди 38 пациенток с наступившей беременностью (27,4% от всех участвующих в исследовании) большинство принимали трипторелин (60,5%), меньшее число пациенток принимали диеногест (34,21%). У пациенток, принимавших КОК, была самая низкая частота наступления беременности — 2,63%, что сравнимо с группой не получавших гормонального лечения в послеоперационном периоде — 2,63% (рис. 2).

Проведен количественный анализ наступивших беременностей в зависимости от метода интраоперационного гемостаза и гормонотерапии. При использовании коагуляции во всех исследуемых группах беременность наступила в 27 (25%) случаях (в т. ч. с применением ВРТ — в 21 (77,7%) случае), при использовании гемостатических матриц — в 13 (20,3%) случаях (в т. ч. с применением ВРТ — в 8 (61,5%) случаях) (табл. 5).

Из таблицы видно, что наибольшее количество беременностей наступило при использовании препаратов АГтРГ и гестагенов. Значительно меньше беременностей наступило при использовании КОК (0,9%) — так же, как в группе пациенток, у которых гормональное лечение не проводилось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования можно заключить, что наиболее эффективными группами препаратов для комплексного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием являются препараты АГтРГ и прогестины. КОК не показали себя как препараты выбора при лечении бесплодия. Хотя КОК, эффективность которых была подтверждена исследованиями, многие годы использовались для лечения эндометриоза (особенно у женщин, не планирующих беременность [8]) и для уменьшения болевого синдрома [9], в современных условиях их нельзя рекомендовать в качестве препаратов выбора при лечении больных эндометриозом. Из группы гестагенов — производных 19-нортестостерона препарат 4-го поколения диеногест значительно уменьшает болевой синдром, связанный с эндометриозом [10–12]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее группу препаратов АГтРГ с диеногестом в сочетании с эстрадиолом в постхирургической терапии, сообщает, что обе группы увеличивают показатели качества жизни [13]. Известно, что для лечения эндометриоза при бесплодии препараты группы АГтРГ наиболее эффективны, но вызывают серьезный побочный эффект — снижают минеральную плотность костной ткани. Поэтому для профилактики остеопороза дополнительно необходимо использовать эстрогены [8, 14]. Эффективность АГтРГ в лечении бесплодия подтверждена рядом рандомизированных контролируемых исследований: у 165 женщин с эндометриозом показатели наступления беременности в циклах ЭКО увеличились в 4 раза при предварительном лечении препаратами АГтРГ в течение 3–6 мес. [15].

## Литература

- Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364(9447). P. 1789–1799.
- Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза // Фарматека. 2013. № 3(256). С. 48–51 [Jarmoлинskaja M.I., Bezhenar' V.F. Oпыt primenenija dienogesta v kombinirovannom lechenii genital'nogo jendometrioza // Farmateka. 2013. № 3(256). S. 48–51 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## Всероссийский конкурс клинических наблюдений

# «Применение препарата Галавит в практике врача акушера-гинеколога»

Под эгидой Российского общества  
акушеров-гинекологов (РОАГ)

## Прием работ



15 февраля – 15 июля 2018 г.  
на сайте [galavitkonkurs.ru](http://galavitkonkurs.ru)

## Денежные премии

**1-3 место 100 000 Р**

**4-6 место 80 000 Р**

**7-10 место 50 000 Р**

и другие призы для финалистов конкурса



Подробная информация на  
[galavitkonkurs.ru](http://galavitkonkurs.ru)

Бесплатная горячая линия

**8 800 707 71 81**

# Случай успешного хирургического лечения экстрагенитального эндометриоза

Т.В. Дресвянская<sup>1</sup>, И.А. Прусов<sup>1</sup>, А.П. Фокина<sup>1</sup>, к.м.н. Р.А. Бичурин<sup>1,2</sup>, В.Е. Надич<sup>1</sup>,  
О.Ф. Позднякова<sup>1</sup>, С.В. Ошуева<sup>1</sup>, И.А. Никитенко<sup>1</sup>, Н.И. Сафронова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.В. Серова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) – наиболее редкий вариант эндометриозной болезни, характеризующийся разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, в органах и тканях, не относящихся к репродуктивной системе. Частота ЭГЭ составляет 6–8% от числа всех случаев выявления эндометриозной болезни. В последнее время частота выявления эндометриоза возрастает. Описываемые в публикациях случаи нестандартны, проявления болезни стерты или имитируют другие заболевания. Пациентки с ЭГЭ часто попадают в непрофильные отделения, что сопровождается ошибками в тактике лечения. Правильный диагноз нередко устанавливается во время операции и подтверждается результатами гистологического исследования, а лечение часто требует участия специалистов других направлений. В статье представлен случай успешного хирургического лечения ЭГЭ редкой локализации. При хирургическом лечении эндометриоза, а также других хирургических вмешательствах, связанных со вскрытием полости матки (например, кесарево сечение), специалисту следует помнить о возможности имплантационного распространения эндометриозных гетеротопий и избегать контакта эндометрия либо тканей, пораженных эндометриозом, с брюшиной и операционной раной.

**Ключевые слова:** экстрагенитальный эндометриоз, хирургическое лечение, эндометрий, имплантационная теория.

**Для цитирования:** Дресвянская Т.В., Прусов И.А., Фокина А.П. и др. Случай успешного хирургического лечения экстрагенитального эндометриоза // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 70–72.

## ABSTRACT

A case of successful surgical treatment of extragenital endometriosis

Dresvyanskaya T. V.<sup>1</sup>, Prusov I. A.<sup>1</sup>, Fokina A. P.<sup>1</sup>, Bichurin R. A.<sup>1,2</sup>, Nadich V. E.<sup>1</sup>, Pozdnyakova O. F.<sup>1</sup>, Oshueva S. V.<sup>1</sup>, Nikitenko I. A.<sup>1</sup>, Safronova N. I.<sup>1</sup>, Serova E. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 4

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy

Extragenital endometriosis (EGE) is the most rare variant of endometriosis, characterized by the proliferation of tissue that is similar in morphology and function to the endometrium, in organs and tissues that are not related to the reproductive system. The frequency of EGE is 6–8% of all cases of endometriosis. The frequency of detection of endometriosis is increasing in recent years. The cases described in the publications are non-standard, manifestations of the disease are erased or similar to other diseases. Patients with EGE are often treated in non-specialized departments, which leads to the errors in the tactics of treatment. The correct diagnosis is often established during the operation and is confirmed by the results of histological examination, and treatment often requires the involvement of specialists from other areas. In this article, there is a case of successful surgical treatment of EGE of rare localization. In the surgical treatment of endometriosis, as well as in other surgical interventions associated with the opening of the uterine cavity (for example, caesarean section), a specialist should be aware of the possibility of implantation of endometrioid heterotopies and avoid contact of the endometrium or tissues of endometriosis with the peritoneum and operating wound.

**Key words:** extragenital endometriosis, surgical treatment, endometrium, implantation theory.

**For citation:** Dresvyanskaya T.V., Prusov I.A., Fokina A.P. et al. A case of successful surgical treatment of extragenital endometriosis // RMJ. 2018. № 2(1). P. 70–72.

Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) – наиболее редкий вариант эндометриозной болезни, характеризующийся разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, в органах и тканях, не относящихся к репродуктивной системе. Заболевание развивается на фоне иммунных, гормональных и генетических нарушений в организме женщины [1].

Эндометриоз – заболевание, не являющееся опухолевым процессом, но тем не менее обладающее некоторыми

характерными для него признаками: инфильтративным ростом, частичной автономией, способностью к метастазированию и др. [2].

Несмотря на большое число проведенных исследований и множество предложенных теорий, патогенез этого заболевания остается предметом дискуссий. Наиболее полно возникновение ЭГЭ объясняет имплантационная (метастатическая) теория, согласно которой фрагменты эндометрия вследствие ретроградной менструации контактным



либо лимфогенным или гематогенным путем проникают в отдаленные органы и ткани, имплантируются там, функционируют, образуя эндометриозные очаги [2].

Частота ЭГЭ составляет 6–8% от числа всех случаев выявления эндометриозной болезни. Необходимо отметить, что в последнее время частота выявления эндометриоза растет. Описываемые в публикациях случаи ЭГЭ нестандартны, проявления болезни стерты или симулируют другие заболевания. Пациентки с ЭГЭ часто попадают в непрофильные отделения, что сопровождается ошибками в тактике лечения. Правильный диагноз ЭГЭ нередко устанавливается во время операции и подтверждается результатами гистологического исследования, а лечение часто требует участия специалистов других направлений [1, 3].

## Клинический случай

Представляем случай успешного лечения пациентки с экстрагенитальным эндометриозом. В гинекологическом отделении № 2 КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» находилась на стационарном лечении больная О., 39 лет.

Больная поступила в стационар в плановом порядке по направлению из женской консультации с жалобами на боли в передней брюшной стенке справа от пупка, появляющиеся периодически за неделю до менструации, постепенно уменьшающие свою интенсивность в течение одной недели после менструации. Максимальная интенсивность боли в животе отмечалась непосредственно перед началом менструации, когда одновременно появлялось нарастание опухолевидной деформации брюшной стенки в месте наибольшей болезненности справа от пупка, также исчезающее после стихания боли через неделю после менструации. Из анамнеза выяснено, что в 1993 и 2003 г. больная перенесла кесарево сечение. Причем в 2003 г. операция проводилась в срочном порядке в связи с тяжелым состоянием пациентки на фоне резкого повышения артериального давления. До обращения в женскую консультацию больная проходила обследование в поликлинике по месту жительства у врача-хирурга: исключалась невраправимая послеоперационная вентральная грыжа и онкологическая патология. Из хронических заболеваний отмечает хронический цистит.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожный покров физиологичной окраски, нормальной влажности, оволосение по женскому типу. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка правильной формы. Молочные железы мягкоэластичной консистенции, пальпаторно опухолевидных образований не определяется. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям. ЧДД 16 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС 68 уд/мин, соответствует пульсу. АД 120/70 мм рт. ст. Костно-суставная система без видимой патологии, движения в суставах свободные, в полном объеме. Неврологический статус без особенностей. Стул регулярный. Дизурии нет.

Локально: Язык чистый, влажный. Живот не вздут, симметричный, не участвует в акте дыхания. Аускультативно перистальтика выслушивается хорошо. При пальпации печень и селезенка не увеличены, перкуторно печень – по краю реберной дуги, размеры селезенки не увеличены. Справа на 3 см латеральнее и на 3–4 см ниже пупка в проекции прямой мышцы живота пальпируется плотное, болезненное образование размером 4,0×5,0 см, которое не-

подвижно по отношению к коже и подкожной клетчатке. Кожа над образованием подвижна, визуально не изменена, локальной гипертермии нет.

Гинекологический статус: 24-й день менструального цикла. Наружные половые органы развиты правильно, клитор нормальной формы, размера. Слизистая влагалища не гиперемирована, нормальной складчатости. Шейка матки коническая, макроскопически не изменена, без воспалительных явлений. Матка не увеличена, плотная, безболезненная, придатки не увеличены с обеих сторон.

Ректально: наружные геморроидальные узлы не увеличены, тонус сфинктера сохранен, опухолевидных образований, нависания, болезненности стенок прямой кишки нет. Амбула прямой кишки свободна, на перчатке следы кала обычного цвета.

Данные инструментальных методов исследований: ультрасонография брюшной стенки, брюшной полости (21-й день менструального цикла): в мягких тканях передней брюшной стенки справа от пупка на глубине 2,1 см от поверхности кожи визуализируется гиперэхогенное умеренно неоднородной структуры образование с капсулой слабо выраженной эхогенности до 0,2 см. Заключение: Очаговое образование передней брюшной стенки. Эхопатологии печени, поджелудочной железы, почек и забрюшинного пространства не выявлено. Органы малого таза без патологии. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: диффузный поверхностный гастрит. Флюорография: сердце и легкие без патологии. Лабораторные показатели клинических и биохимических анализов в норме.

Учитывая анамнестические данные, данные ультразвукового исследования, объективного осмотра, лабораторные показатели, больной выставлен диагноз: экстрагенитальный эндометриоз с локализацией в передней брюшной стенке. Пациентке установлены показания к оперативному лечению на 25-й день менструального цикла в период наибольшей болезненности образования в брюшной стенке, совпадающей с увеличением размеров эндометриозного очага.

Под эндотрахеальным наркозом выполнена операция: нижнесрединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости эндометриозных очагов и какой-либо органической патологии не выявлено, спаечный процесс в брюшной полости умеренный. В проекции правой прямой мышцы живота пальпаторно определяется плотное, неподвижное образование размерами 6,0×4,0×4,0 см. Верхний край образования находится под пупком с распространением по прямой мышце. Лапаротомный разрез продлен вверх для более полноценной ревизии и оценки степени поражения и определения объема иссечения данного образования. Со стороны брюшины к образованию интимно подпаяна прядь большого сальника, которая резецирована на протяжении 5–6 см. Брюшина рассечена окаймляющим разрезом по границе опухолевидного образования в пределах здоровых тканей, вскрыто влагалище прямой мышцы живота латеральнее эндометриозного узла, мышца выделена в пределах неизмененных тканей с помощью электроножа. С соблюдением правилластики эндометриозный узел иссечен и направлен на срочное гистологическое исследование: злокачественного роста не выявлено. Учитывая значительный, на 2/3 ширины прямой мышцы живота дефект, произведена мышечно-апоневротическая пластика брюшной стенки местными тканями. Были вскрыты влагалища прямых мышц живота слева и справа. Раздельно сшиты внутренний листок *mm. recti abdominis* с обеих сторон, ушит дефект прямой мышцы живота справа с последующей фиксацией левой мышцы нитью ПГА 1,0. Отдельно

сопоставлен и сшит наружный листок *mm. recti abdominis*. Данный способ пластики позволил максимально восстановить и заместить иссеченный участок мышцы с наименьшим натяжением и деформацией брюшной стенки. Эндопротезирование брюшной стенки сетчатым эндопротезом решено не выполнять из-за возможного риска обширного обсеменения эндометриоидными очагами сетчатого эндопротеза и брюшной стенки, опасности увеличения зоны поражения в послеоперационном периоде эндометриоидными очагами, и крайне сложной в техническом плане возможной в будущем операции при рецидиве эндометриоза.

Макропрепарат: представлен участком мышечной ткани размером 6,0×4,0×4,0 см с участками фиброза. В центре препарата и меньше к периферии имеются множество полостей размерами от 0,1 до 1,0 см, заполненных гемолизированной кровью.

Диагноз после операции: экстрагенитальный эндометриоз с локализацией очага в прямой мышце живота справа.

Гистологическое заключение: в препаратах определяются фрагменты лимфоидной ткани. Определяется мышечная ткань с очагами кровоизлияния, очаговой лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией с наличием диффузных очагов эндометриоза с кистозным образованием желез. В резецированном сальнике полнокровные сосудов, кровоизлияния, очагов эндометриоза не обнаружено.

Послеоперационное течение гладкое, заживление послеоперационной раны первичным натяжением, кожные швы сняты на 8-е сутки. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога и хирурга в поликлинике по месту жительства. С противорецидивной

целью назначено комбинированное контрацептивное средство (этинилэстрадиол+диеногест) по контрацептивной схеме в течение одного года.

Пациентка один раз в 2 мес. в течение полугодия и далее раз в полгода в течение 1,5 лет осматривалась в нашей больнице оперировавшими хирургами: признаков рецидива эндометриоза, грыжи передней брюшной стенки не обнаружено. Пациентка работает, ведет активный образ жизни.

## Выводы

1. Описанный случай полностью объясняется имплантационной теорией возникновения ЭГЭ и свидетельствует в пользу ее состоятельности.
2. При хирургическом лечении эндометриоза, а также других хирургических вмешательств, связанных со вскрытием полости матки (например, кесарево сечение), специалисту следует помнить о возможности имплантационного распространения эндометриоидных гетеротопий и избегать контакта эндометрия либо тканей, пораженных эндометриозом, с брюшиной и операционной раной.
3. Специалистам, осуществляющим первичный осмотр пациенток с очаговыми образованиями, локализованными вне органов репродуктивной системы (хирургам, урологам, проктологам и др.), необходимо быть настороженными не только в отношении онкологической патологии, но и помнить о возможности возникновения очагов ЭГЭ.
4. Соблюдение принципов абластики в хирургическом лечении ЭГЭ снижает вероятность развития рецидива в отдаленном периоде.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



27–29 июня 2018 года

КЗЦ «Миллениум»  
г. Ярославль



РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ

Мать и Дитя

XI

Пленум Правления Российского  
общества акушеров-гинекологов

## Контактная информация

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

Участие в выставке  
Князева Анастасия  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)  
Моб.: +7 (926) 611-23-94  
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

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

Менеджер по работе  
с клиентами  
Гудзь Екатерина  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)  
Моб.: +7 (926) 612-91-28  
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,  
авиа и ж/д билетов  
Лазарева Елена  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
Моб.: +7 (926) 095-29-02  
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

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

# Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, 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 редколлекгией, 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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 [www.regmed.ru](http://www.regmed.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.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

**Заключение и/или выводы** работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. 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 быть транслитерированы. 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.

**Статья из журнала следует оформлять по образцу:**

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

**Вид документа** (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

**Например:**

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

**Например:**

Белосуд Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: [http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5\\_3\\_1.htm](http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm) (дата обращения: 15.12.2007).

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопроводить краткой подрисунковой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

III Общероссийский семинар  
«Репродуктивный  
потенциал России»



**Московские  
контраверсии»**  
29–31 марта 2018



Известное и неизвестное о репродуктивной функции вне и во время беременности • Преградная подготовка, беременность и роды • Будни эндокринной гинекологии • Болезни шейки матки • Управление перинатальным риском: не кесаревым единым • Эволюция репродуктивной инфектологии • Снижаем риски осложнений беременности • Гиперплазия эндометрия в практике клинициста. Чего опасаться? • Хирургия репродуктивных органов: версии и контраверсии • Надо ли корректировать биоценоз после БВ и ВВК? • Цервикальный скрининг в России • Эндометриоз: пересмотр идеологии

**Место проведения: гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, д. 2)**

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru). Сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru); группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens); группа в Фейсбуке: [facebook.com/stpraesens](https://facebook.com/stpraesens); профиль в Инстаграме: [instagram.com/statuspraesens](https://instagram.com/statuspraesens).

Только для медицинских работников