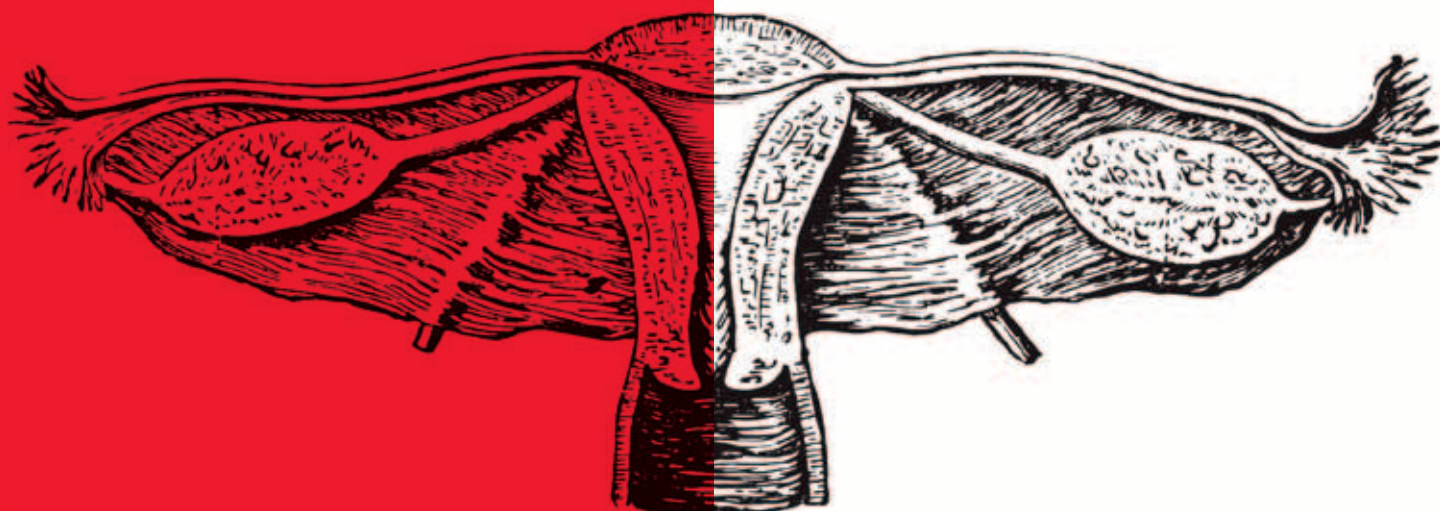


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

акушерство и гинекология №2, 2017



№

25

Дипиридамо́л  
в коррекции  
тромбофилических  
нарушений  
гемостаза во время  
беременности

14

Агрессивная  
антибиотикотерапия  
и нарушения сна  
как факторы риска  
заболеваний  
молочной железы

22

Локальная  
эстрогенотерапия  
при генитоуринарном  
синдроме

28



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

14-16 НОЯБРЯ 2017

**XXI**

**РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО  
[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)

**XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ**

Реклама



Эффективная  
фармакотерапия. 25/2017.  
Акушерство  
и гинекология. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

«Акушерство и гинекология»

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА,

В.Е. БАЛАН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,

О.А. ГРОМОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,

С.А. ЛЕВАКОВ, И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,

В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Н.А. ТАТАРОВА,

А.Л. ТИХОМИРОВ, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (e.koneva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 20 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Ки Кен До: «Южная Корея комплексно подходит к решению проблемы низкой рождаемости» 4

## Клинические исследования

В.О. АНДРЕЕВА  
Опыт применения препарата Мирамистин® в комплексе со специальной гинекологической насадкой в комплексном лечении вульвовагинального кандидоза 6

## Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА, Г.А. СУХАНОВА  
Возможности снижения перинатального и акушерского риска у женщин с тромбофилиями 14

Д.И. БУРЧАКОВ  
Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы 22

## Медицинский форум

Эстетическая гинекология. Сексуальность или функциональность? 28

Предменструальный синдром: заблуждения и реалии 34

Effective Pharmacotherapy. 2017.  
Issue 25. Obstetrics  
and Gynecology. Issue 2

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA,

V.Ye. BALAN, Yu.E. DOBROKHOTOVA,

O.A. GROMOVA, I.V. KUZNETSOVA,

S.A. LEVAKOV, I.B. MANUKHIN,

L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,

T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA,

O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA,

N.A. TATAROVA, A.L. TIKHOMIROV,

Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

Ye. KONEVA

e.koneva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

Professor Ki Kyung Do: 'South Korea has a Comprehensive Approach to Solution of Low Birth Rate Problem' 4

## Clinical Studies

V.O. ANDREYEVA  
Experience of the Drug Miramistin® Usage in the Set with Special Gynecological Nozzle in Complex Treatment of Vulvovaginal Candidiasis 6

## Clinical Lectures

I.V. KUZNETSOVA, G.A. SUKHANOVA  
Possibility of Reducing of Perinatal and Obstetric Risks in Women with Thrombophilia 14

D.I. BURCHAKOV  
New and Modifiable Risk Factors for Breast Cancer 22

## Medical Forum

Aesthetic Gynecology. Sexuality or Functionality? 28

Premenstrual Syndrome: Misconceptions and Realities 34



# II пленум правления

Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов



28–30 октября 2017 года

Отель Ренессанс Москва Монарх Центр

Москва,  
Ленинградский проспект,  
д. 31А, стр. 1

Онлайн-регистрация на сайте ассоциации  
[www.arfpoint.ru](http://www.arfpoint.ru)

тел. (926) 465-56-93  
e-mail: [teh@arfpoint.ru](mailto:teh@arfpoint.ru)

## Профессор Ки Кен До: «Южная Корея комплексно подходит к решению проблемы низкой рождаемости»

*Южная Корея придает первостепенное значение здоровью своих граждан. В рамках государственной программы медицинского страхования один раз в два года граждане старше 40 лет проходят бесплатную общую диспансеризацию. Кроме стандартного обследования, проводятся исследования на выявление онкологических заболеваний желудка, молочной железы, шейки матки, печени, кишечника. Серьезное внимание уделяется и женскому здоровью. О современных подходах к профилактике и лечению распространенных заболеваний женских половых органов, о демографической проблеме и путях ее решения – в беседе с профессором отделения гинекологии медицинского центра KUIMS, доктором медицинских наук Ки Кен До.*



**– Какие заболевания, оказывающие негативное влияние на женское здоровье, сейчас находятся в центре внимания южнокорейского здравоохранения?**

– Все чаще у молодых женщин выявляются доброкачественные опухоли матки и яичников. На фоне некоторого снижения заболеваемости раком шейки матки растет заболеваемость раком молочной железы и раком эндометрия. Это соответствует данным общемировой статистики. При этом рак яичников, как правило, развивается у женщин репродуктивного возраста, что диктует необходимость их регулярного обследования.

Еще одно заболевание, которое отличается сложностью и высокой частотой рецидива, – эндометриоз. Эндометриоз отрицательно сказывается на здоровье женщин, особенно в репродуктивном возрасте, может приводить к бесплодию. Несмотря на многочисленные научные изыскания, многие аспекты эндометриоза остаются неясными. Считается, что на развитие болезни влияет генетический фактор. На сегодняшний день основной метод лечения данного заболевания – хирургическое вмешательство, наряду с которым проводится поддерживающая гормональная терапия.

**– Какова демографическая ситуация в Южной Корее?**

– К сожалению, рождаемость в Южной Корее продолжает снижаться на фоне де-

мографического старения – увеличения доли пожилых людей в общей численности населения. В 2015 г. в стране родились 430 тыс. младенцев, коэффициент рождаемости на семью из двух супругов составил 1,23, что почти в два раза ниже простого воспроизводства населения. Демографическая ситуация, которую мы наблюдаем, не слишком отличается от того, что происходит в большинстве развитых стран. И низкий прирост населения дает основание прогнозировать уменьшение численности населения в будущем.

**– Каковы пути решения демографической проблемы?**

– Южная Корея комплексно подходит к решению проблемы низкой рождаемости. Для женщин репродуктивного возраста предусмотрены социальные поощрительные мероприятия. Сразу после подтверждения факта беременности женщине предоставляется материальная поддержка (открытие банковской карты Коунмам для покрытия дополнительных медицинских расходов), материальная помощь оказывается и при беременности с высоким риском. Кроме того, государство берет на себя расходы на образование ребенка.

**– Реализуется ли в стране программа оказания помощи бесплодным парам?**

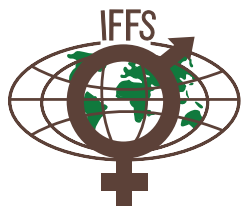
– В большинстве случаев точная причина бесплодия остается невыясненной, поэтому считается, что экстракорпоральное

оплодотворение – наилучшее решение данной проблемы. Часть расходов на проведение операции покрывается государственным медицинским страхованием.

**– Гормоны очень важны для женщины в течение всей жизни, а дефицит половых гормонов ассоциируется со вступлением в период зрелости. Какие методы позволяют замедлить процесс старения?**

– Возраст наступления менопаузы достаточно индивидуален, зависит от функционального состояния яичников и уровня половых гормонов. Немаловажную роль играет наследственный фактор. Самое важное – поддерживать здоровый образ жизни, адекватную физическую активность и сбалансированно питаться. В борьбе с процессом старения на помощь может прийти гормональная терапия.

Для того чтобы гормональное лечение было успешным, необходимо тщательно обследовать женщин, оценивать риск развития рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и т.д. При наступлении ранней менопаузы, например до 45 лет, гормональная терапия назначается в отсутствие каких-либо серьезных противопоказаний. Подробная консультация специалиста необходима и женщинам в постменопаузе, которым проводится обследование и при выявлении симптомов, связанных со снижением качества жизни или остеопорозом, назначается соответствующее лечение. 📌



6-9 СЕНТЯБРЯ 2017  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, "ЭКСПОФОРУМ"

# XXVII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ "РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА". СИМПОЗИУМ IFFS/RARЧ

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Новые протоколы стимуляции яичников
- Культивирование гамет и эмбрионов
- Селекция сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ, ПГД
- Донорство гамет и эмбрионов
- Суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- ВРТ у пациентов с онкологическими заболеваниями
- Сохранение фертильности мужчин и женщин
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Эндоскопия в лечении женского бесплодия
- Эндометриоз и бесплодие
- Риски и осложнения ВРТ
- Анестезия для ВРТ
- Психология и этика в репродуктивной медицине
- Контроль качества в сфере ВРТ
- Социальные и экономические аспекты лечения бесплодия
- Экология и репродуктивная функция
- Новые технологии в репродукции: от эксперимента к практике

[www.rahr.spb.ru](http://www.rahr.spb.ru)

Организаторы:



Российская ассоциация  
репродукции человека



Международная федерация  
обществ фертильности  
(IFFS)



Журнал  
«Проблемы репродукции»

Конгресс-оператор:



Екатерина Антонова  
Тел: +7 (495) 960-21-90, доб. 122  
E-mail: eantonova@ctogroup.ru

Реклама

# Опыт применения препарата Мирамистин® в комплекте со специальной гинекологической насадкой в комплексном лечении вульвовагинального кандидоза

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva@mail.ru

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности препарата Мирамистин® в лечении вульвовагинального кандидоза у подростков. Положительный эффект, согласно клинико-иммунологическим и лабораторным данным, был достигнут в 95% случаев, что указывает на выраженную терапевтическую активность препарата. Кроме того, препарат характеризовался хорошей переносимостью и безопасностью.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, девушки-подростки, Мирамистин

## Введение

В настоящее время вульвовагинальный кандидоз занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости и второе место среди инфекций влагалища, уступая лишь бактериальному вагинозу. Ежегодно в мире регистрируется около 2 млн случаев вульвовагинального кандидоза, который поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, но может встречаться также у детей, молодых девушек и женщин в постменопаузе. Новые схемы лечения и четкие знания этиологии и патогенеза данного заболевания не привели к снижению заболеваемости. В связи с этим

поиск новых и оптимизация имеющихся схем и способов лечения по-прежнему актуальны. Вульвовагинальный кандидоз – инфекционное заболевание, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*, насчитывающими более 170 видов. Только 20 штаммов относятся к истинным возбудителям вагинального кандидоза, среди которых лидирует *Candida albicans*, на долю этого штамма приходится 80–90% случаев кандидоза [1]. Второй по распространенности штамм – *Candida glabrata* [2]. Вульвовагинальный кандидоз, вызванный данным возбудителем, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме.

Кроме того, *Candida glabrata* значительно чаще выделяется при вульвовагинальном кандидозе на фоне сахарного диабета и ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что в 7% случаев *Candida glabrata* устойчива к препаратам имидазолового ряда, применяемым местно [2]. Остальные случаи вульвовагинального кандидоза вызваны преимущественно *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*.

К особенностям вульвовагинального кандидоза относятся частые рецидивы, возможность генерализации процесса, развитие резистентности к терапии антимикотиками, а также ограниченные возможности терапии беременных и новорожденных.

Среди факторов риска развития вульвовагинального кандидоза – иррациональная антибиотикотерапия (зачастую длительный и бесконтрольный прием антибиотиков), а также прием гормональных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенного компонента. Эстрогены повышают способность связывания дрожжеподобных грибов с эпителиальными клетками влагалища с последующим размножением гриба и развитием заболевания [3].





У 75% женщин наблюдается по крайней мере один эпизод вульвовагинального кандидоза в течение жизни. Каждая вторая пациентка переносит заболевание не менее двух раз, у 10–20% отмечаются рецидивы, в половине случаев каждые два-три месяца [4]. Одна из причин рецидивов – устойчивость бактерий к антибактериальным и антимикотическим препаратам вследствие способности бактерий образовывать биопленку – трехмерную упорядоченную структуру, которая препятствует доступу антисептиков к нижним слоям клеток микроорганизмов, снижая эффективность терапии. Результаты бактериологического исследования вагинального отделяемого пациенток, страдающих хроническим вульвовагинитом и воспалительными заболеваниями органов малого таза, свидетельствуют о том, что слизистая влагалища колонизирована анаэробными и аэробными микроорганизмами, включая возбудителей вульвовагинального кандидоза, объединенными в биопленки.

Микробные биопленки – это сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют специализацию, контактируют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и ограничены от окружающей среды дополнительными оболочками [5]. Бактерии в биопленке устойчивы к факторам иммунной системы хозяина, вырабатывают и освобождают в матрикс биопленок и во внешнюю среду эндотоксины, интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости [5]. Для многих бактерий и грибов в составе биопленок показана выживаемость в присутствии антибиотиков в количествах в 5000 раз больших, чем их минимальная подавляющая концентрация. Известно, что бактерии и грибы биопленок в определенной фазе своего жизненного цикла нахо-

дятся в состоянии полной фармакологической невосприимчивости практически ко всем антибактериальным препаратам [5]. Термин «чувствительность микроорганизмов к антибиотикам» в настоящее время устарел, так как эффективность антибактериальной терапии определяется не антибиотикочувствительностью/резистентностью отдельного микроорганизма, а способностью препарата действовать на бактерии, находящиеся в составе биопленок, что может происходить только в случае проникновения препарата сквозь поверхностную оболочку и внеклеточный матрикс сообщества [5]. Биопленки, как правило, состоят из микроорганизмов разных видов, что осложняет выбор эффективного антисептика и антибиотика. Важное требование к антибиотикам и антисептикам – конечный результат противомикробного действия, который может быть бактерицидным и бактериостатическим. При лечении хронических инфекций, связанных с формированием микробных биопленок, необходимо использовать препараты с бактерицидным и фунгицидным действием, так как иммунная система не в состоянии справиться с биопленкой и полностью ее элиминировать.

По мнению некоторых авторов [4], недостаточная эффективность терапии объясняется тем, что у акушеров-гинекологов не хватает фармакологических знаний о взаимодействии лекарственных средств и грибов *in vivo*. Разработка новых эффективных и удобных схем терапии, способных не только обеспечить эрадикацию грибов, но и предупредить возникновение рецидивов, – одно из приоритетных направлений развития современной фармацевтической науки.

### **Вульвовагинальный кандидоз у подростков**

Среди гинекологических заболеваний подросткового возраста хронический вульвовагинит

Описаны высокая антимикробная активность и широкий спектр действия препарата Мирамистин®. Препарат характеризуется выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам

занимает одно из лидирующих мест, так как обнаруживается у 60–70% девочек, особенно у сексуально активных, обращающихся к гинекологам [6]. Изменение состава нормальной вагинальной микрофлоры у подростков может быть обусловлено влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, включающих иммунодефицитные состояния, иррациональную антибиотикотерапию, санитарно-гигиенические погрешности или инфекции, передаваемые половым путем [7]. В течение многих лет клиницисты, занимающиеся проблемой неспецифических вульвовагинитов, высказывали различные мнения об этиологии и микробиологической характеристике данного заболевания, что отразилось на методах лечения, иногда включающих системную антибиотикотерапию [8]. Однако и в этом случае частота рецидивов достигала 40–65% [4], а в 20% случаев развивался вульвовагинальный кандидоз.

Вульвовагинальный кандидоз характеризуется рецидивирующим течением, тенденцией к возрастанию этиологической роли грибов, не относящихся к виду *Candida albicans*, сочетанием кандидозной инфекции с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем [9]. Антибиотики широкого спектра действия элиминируют нормальную влагалищную флору, которая обеспечивает резис-



Мирамистин® демонстрирует эффективность в отношении аскомицетов рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевых и дрожжеподобных грибов, дерматофитов, а также других патогенных грибов в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам

тентность вагинального биотопа благодаря конкуренции за питательные субстраты и подавлению лактобактериями прикрепления *Candida* к клеткам эпителия и их размножения. В настоящее время показано, что к вульвовагинальному кандидозу предрасполагают не только пероральные антибиотики, но и препараты местного действия, содержащие йод, метронидазол и др. [3].

Эффективность существующих схем лечения крайне низка (38–55%), рецидив заболевания отмечается в каждом третьем случае [6]. В стандарт специализированной медицинской помощи детям при воспалении вульвы и влагалища [10] в качестве системной терапии входят производные триазола (флуконазол) и 5-нитроимидазола (метронидазол), пенициллины широкого спектра действия (амоксциллин), цефалоспорины второго поколения (цефуроксим) и интерфероны (интерферон альфа). Местная терапия представлена только одним препаратом из группы бигуанидов и амидинов – хлоргексидином, одним из представителей группы катионных антисептиков [11]. Следует отметить еще одного представителя данной группы антисептиков – отечественный лекарственный препарат Мирамистин® (производимый ООО «Инфамед», Россия), действующим веществом которого является бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорид моногидрат.

Мирамистин – катионное поверхностно-активное вещество. К катионным антисептикам относятся химические соединения разной природы, имеющие в своей структуре сильно основные функциональные группы, среди которых важную роль играют свободные или замещенные аминогруппы, иминогруппа, гуанидиновая группировка [11]. Основные группы этих антисептиков в слабощелочной среде приобретают положительный заряд и, взаимодействуя с отрицательно заряженными цитоплазматическими мембранами бактерий, вызывают их повреждение и последующую гибель [12].

### Мирамистин® в лечении вульвовагинального кандидоза

В многочисленных научных статьях описаны эффективность применения препарата Мирамистин®, его высокая антимикробная активность и широкий спектр действия. Препарат характеризуется выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), аэробных и анаэробных бактерий, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Мирамистин® оказывает противогрибковое действие, демонстрируя эффективность в отношении аскомицетов рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевых (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata* и т.д.) и дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare* и т.д.), дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и т.д.), а также других патогенных грибов в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам [13].

У большинства госпитальных штаммов нет резистентности к Мирамистину. Он стимулирует репаративные процессы, а в малых концентрациях обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием, которое обуславливает дополнительный положительный терапевтический эффект при урогенитальных инфекциях [14]. Кроме этого Мирамистин® способен повышать чувствительность микробных агентов к действию антибактериальных и антимикотических препаратов.

### Цель исследования

Изучение возможности повышения эффективности и безопасности лечения вульвовагинального кандидоза у подростков путем применения 0,01%-ного раствора бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрата (Мирамистин®), флаконы 50 мл в комплекте с гинекологической насадкой, в комплексном лечении данного заболевания.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 72 девочки в возрасте от 16 до 19 лет, обратившиеся в гинекологическое отделение Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии по поводу хронического вульвовагинального кандидоза и имеющих не менее четырех эпизодов обострения в течение одного года. Хотя жалобы пациенток (зуд, жжение, творожистые выделения, дизурические явления, диспареуния) и клинические проявления вульвовагинального кандидоза (отечность, гиперемия слизистых оболочек экто- и эндоцервикса, уретры, эрозии и трещины, дерматит перигенитальной области) весьма характерны, диагноз ставился только после получения результатов лабораторной диагностики. При первом визите (до назначения лечения) проводилось бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинального



отделяемого. Через две недели после окончания лечения (второй визит) проводился бактериологический контроль. Воспалительную реакцию слизистых оболочек влагалища оценивали по количеству лейкоцитов. Качественная и количественная оценка всех ассоциантов микробиоценоза генитального тракта осуществлялась с использованием бактериологического и бактериоскопического исследований, иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Видовую идентификацию облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов, включая генитальные микоплазмы, гарднереллы, грибы и трихомонады, проводили с помощью компьютерной программы и идентификационных наборов фирмы Becton Dickinson BBL Crystal System. С помощью полимеразной цепной реакции выявляли хламидии, трихомонады, вирусы, гонококки, иммуноферментного анализа – антигены возбудителя хламидиоза. Данные исследования проводились для верификации диагноза и формирования клинически однородной группы.

При микроскопии нативного или окрашенного по Граму материала, полученного путем мазков со слизистой оболочки влагалища, обнаруживались дрожжевые почкующиеся клетки и/или псевдомицелий и мицелий *Candida* spp. Во всех случаях проводилась видовая идентификация возбудителя.

Для лечения острого вульвовагинального кандидоза использовались системные антимикотические препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол). В качестве местной терапии – раствор бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида моногидрата (Мирамистин®), вводимый интравагинально при помощи гинекологической насадки (первая группа, n=38) в объеме 10 мл на одну процедуру один раз в сутки в течение десяти дней (в соответствии с инструкцией к препарату), или

полиеновые препараты для местного (интравагинального) применения (пимафуцин) в виде вагинальных свечей (вторая группа, n=34).

В настоящем исследовании нами апробирована новая форма выпуска препарата Мирамистин® – флаконы емкостью 50 мл в комплекте с гинекологической насадкой. Данная форма предлагается для проведения профилактических и лечебных процедур в форме влагалищных орошений. Насадка изготовлена из мягкого пластика, удобна и создает минимум неприятных ощущений для пациентки. Благодаря специальной конструкции и боковым отверстиям лекарственный раствор равномерно распределяется не только в верхней части, но и по всей длине насадки, что обеспечивает удобное проведение и эффективность лечебной процедуры.

Результаты исследований пациенток первой и второй клинических групп сравнивались с показателями 20 здоровых пациенток аналогичного возраста (средний возраст 17,8 (16,1–18,9) года), составивших контрольную группу.

### Результаты и их обсуждение

До начала лечения (первый визит) при бактериоскопическом исследовании вагинального отделяемого у пациенток первой группы обнаруживались повышенное количество лейкоцитов, смешанная кокко-бациллярная микрофлора и споры грибка *Candida albicans*.

По данным сравнительного анализа выявленных дисбиотических изменений, в обеих группах нарушения микробиоценоза носили преимущественно воспалительный характер, были связаны с угнетением облигатной микрофлоры, активным размножением анаэробов и не имели межгрупповых различий. Изучение этиологической структуры микробиоценоза показало, что в группе контроля возбудители специфических инфекций и вирусы не регистрировались (табл. 1). Структура микробиоценоза влагалища до

лечения в первой и второй группах не различалась и характеризовалась снижением численности облигатных микроорганизмов во влагалищном биотопе по сравнению со здоровыми пациентками в группе контроля (см. табл. 1).

Угнетение облигатного компонента микробиоценоза сопровождалось интенсивной колонизацией влагалищного биотопа условно патогенными микроорганизмами. Отличительной особенностью микробиоценоза влагалища пациенток первой и второй групп явилось превалирование в его составе облигатных анаэробов. Удельный вес этих микроорганизмов в общем биоценозе составил 60,5% в первой группе и 64,7% во второй, что превышало показатели контрольной группы в 12 и 13 раз соответственно ( $p < 0,05$ ). На этом фоне частота встречаемости энтерококков и представителей семейства *Enterobacteriaceae* значительно превосходила показатели контрольной группы (см. табл. 1). В исследуемых образцах первой и второй групп, кроме дрожжеподобных грибов, в три раза чаще, чем в группе контроля, отмечены случаи выделения стрептококков (см. табл. 1).

Сравнительная оценка интенсивности колонизации генитального тракта у пациенток первой группы выявила изменение количественного соотношения облигатной и факультативной микрофлоры по сравнению

Мирамистин® в комплекте с гинекологической насадкой предлагается для влагалищных орошений. Благодаря специальной конструкции и боковым отверстиям лекарственный раствор равномерно распределяется не только в верхней части, но и по всей длине насадки, что обеспечивает удобное проведение и эффективность лечебной процедуры

**Таблица 1. Этиологическая структура микробиоценоза влагалища пациенток первой, второй групп и группы контроля**

Микроорганизмы	Первая группа (n = 38)		Вторая группа (n = 34)		Контроль (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Lactobacillus</i> spp.	1	2,6	1	2,9	18	90
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2	5,3	1	2,9	16	80
<i>Corynebacterium</i> spp.	6 <sup>1</sup>	15,8 <sup>1</sup>	7 <sup>1</sup>	20,6 <sup>1</sup>	1	5
<i>Staphylococcus</i> spp.	6 <sup>1</sup>	15,8 <sup>1</sup>	5 <sup>1</sup>	14,7 <sup>1</sup>	2	10
<i>Enterococcus</i> spp.	12 <sup>1</sup>	31,6 <sup>1</sup>	11 <sup>1</sup>	32,4 <sup>1</sup>	2	10
<i>Streptococcus</i> spp.	11 <sup>1</sup>	29 <sup>1</sup>	12 <sup>1</sup>	35,3 <sup>1</sup>	2	10
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	11 <sup>1</sup>	29 <sup>1</sup>	13 <sup>1</sup>	38,2 <sup>1</sup>	3	15
<i>Candida</i> spp.	4 <sup>1</sup>	10,5 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	11,8 <sup>1</sup>	1	5
<i>Candida albicans</i>	38 <sup>1</sup>	100 <sup>1</sup>	34 <sup>1</sup>	100 <sup>1</sup>	1	5
<i>Candida krusei</i>	7 <sup>1</sup>	18,4 <sup>1</sup>	6 <sup>1</sup>	17,6 <sup>1</sup>	1	5
<i>Candida glabrata</i>	5 <sup>1</sup>	13,2 <sup>1</sup>	5 <sup>1</sup>	14,7 <sup>1</sup>	0	0
Облигатные анаэробы	23 <sup>1</sup>	60,5 <sup>1</sup>	22 <sup>1</sup>	64,7 <sup>1</sup>	1	5

<sup>1</sup> Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

**Таблица 2. Количественная характеристика микрофлоры влагалища пациенток первой, второй групп и группы контроля**

Микроорганизмы (lg КОЕ/мл)	Первая группа (n = 38)		Вторая группа (n = 34)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Условно патогенные	6,7 ± 0,11 <sup>1</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>1,2,3</sup>	7,2 ± 0,12 <sup>1</sup>	4,1 ± 0,11 <sup>1,2</sup>	2,1 ± 0,17
<i>Lactobacillus</i> spp.	2,71 ± 0,9 <sup>1</sup>	3,8 ± 0,13 <sup>2,3</sup>	2,9 ± 0,21 <sup>1</sup>	4,7 ± 0,13 <sup>2</sup>	4,7 ± 0,3
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2,1 ± 0,13 <sup>1</sup>	3,4 ± 0,11 <sup>2,3</sup>	1,8 ± 0,12 <sup>1</sup>	2,3 ± 0,2 <sup>1,2</sup>	3,1 ± 0,2
<i>Candida albicans</i>	6,7 ± 0,12 <sup>1</sup>	1,8 ± 0,12 <sup>2,3</sup>	6,11 ± 0,2 <sup>1</sup>	5,1 ± 0,13 <sup>1</sup>	2,4 ± 0,17
<i>Candida krusei</i>	4,7 ± 0,9 <sup>1</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>2,3</sup>	5,4 ± 0,1 <sup>1</sup>	2,3 ± 0,2 <sup>2</sup>	2,1 ± 0,12
<i>Candida glabrata</i>	5,1 ± 0,12 <sup>1</sup>	1,7 ± 0,11 <sup>2,3</sup>	4,9 ± 0,2 <sup>1</sup>	3,1 ± 0,11 <sup>1,2</sup>	2,3 ± 0,11

<sup>1</sup> Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

<sup>2</sup> Различия достоверны по сравнению с показателями до лечения.

<sup>3</sup> Различия достоверны по сравнению с показателями второй группы.

**Таблица 3. Этиологическая структура возбудителей вульвовагинального кандидоза у пациенток первой и второй групп**

Виды грибов	Первая группа (n = 38)		Вторая группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Candida albicans</i>	25	65,7	23	67,6
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida krusei</i>	6	15,8	6	17,7
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i>	5	13,2	4	11,8
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida krusei</i> + <i>Candida glabrata</i>	2	5,3	1	2,9
Итого	38	100	34	100

с данными, полученными при обследовании пациенток контрольной группы (табл. 2).

По данным культурального исследования, *Candida albicans* была возбудителем заболевания у 65,7% больных первой группы и у 67,6% больных второй группы. Наряду с *Candida albicans* выявлялись также другие виды дрожжеподобных грибов: *Candida albicans* + *Candida krusei* – в 15,8 и 17,7% случаев соответственно, *Candida albicans* + *Candida glabrata* – в 13,2 и 11,8%, *Candida albicans* + *Candida krusei* + *Candida glabrata* – в 5,3 и 2,9% случаев соответственно (табл. 3).

После проведенного лечения (второй визит) изменилась количественная характеристика микрофлоры влагалища в виде уменьшения условно патогенных микроорганизмов и элиминации грибов, более выраженных в первой группе (см. табл. 2). Важно отметить, что во второй группе интенсивность колонизации *Candida albicans* после лечения практически не изменилась, тогда как в первой группе после лечения *Candida albicans* не обнаруживалась. По данным клинко-лабораторного исследования, эффективность терапии Мирамистином составила 95%, что проявлялось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, субъективным и объективным улучшением, которое характеризовалось исчезновением или уменьшением выделений из половых путей.

Как показал анализ результатов бактериологического исследования, проведенного через 14 дней после окончания лечения, введение Мирамистина с помощью гинекологической насадки способствует более выраженному уменьшению признаков воспалительной реакции, верифицируемого нормализацией показателей микробиоценоза, в сравнении со стандартной терапией, а именно интравагинальным применением полиеновых препаратов. В некоторой степени это связано с тем, что Мирамистин наряду с антибактериальным действием обладает противовоспалительным

# МИРАМИСТИН®

## для лечения и профилактики

БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ  
В ОТНОШЕНИИ Г+ И Г-  
БАКТЕРИЙ, ВКЛЮЧАЯ  
УСТОЙЧИВЫЕ ГОСПИТАЛЬНЫЕ  
ШТАММЫ, ХЛАМИДИИ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ (ВИРУСЫ ГЕРПЕСА,  
АДЕНОВИРУСЫ)

ДЕЙСТВУЕТ ПРОТИВ  
ПРОСТЕЙШИХ  
(ТРИХОМОНАДЫ,  
АКАНТАМЕБЫ И Т.Д.)

ПОВЫШАЕТ  
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ  
БАКТЕРИЙ, ГРИБОВ  
И ПРОСТЕЙШИХ  
К ДЕЙСТВИЮ  
АНТИБИОТИКОВ

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ДРОЖЖЕВЫЕ  
И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ (CANDIDA ALBICANS, CANDIDA  
TROPICALIS, CANDIDA KRUSEI И Т.Д.), ДЕРМАТОФИТЫ (TRICHOPHYTON  
VERRUCOSUM, EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM, MICROSPORUM  
CANIS И Т.Д.), ВКЛЮЧАЯ ФЛОРУ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ  
К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ  
И НЕ ОБЛАДАЕТ  
МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩИМ  
И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИМ  
ДЕЙСТВИЕМ НА СЛИЗИСТЫЕ  
ОБОЛОЧКИ И КОЖНЫЕ  
ПОКРОВЫ

СТИМУЛИРУЕТ  
ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ  
И РЕПАРАТИВНЫЕ  
ПРОЦЕССЫ В РАНЕ,  
УСКОРЯЕТ  
ЗАЖИВЛЕНИЕ



## ПОКАЗАНИЯ

### Акушерство, гинекология

- ✓ Профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций.
- ✓ Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических операций и диагностических манипуляций.
- ✓ Лечение воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии (вагинит, вульвовагинит, эндометрит, цервицит и др.)

### Урология

- ✓ Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).
- ✓ Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит, простатит, уретропростатит, баланопостит и др.).
- ✓ Профилактика инфицирования при диагностических манипуляциях, а также при длительной катетеризации.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Производитель – компания «Инфамед», 123056, Москва, а/я 46.  
Тел./факс: (495) 775-83-21 E-mail: infamed@infamed.ru

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



PN.001926/01 от 13.12.2007.

Реклама

тельной и иммуномодулирующей активностью за счет подавления деятельности провоспалительных цитокинов. Это подтверждается клиническими данными, результатами бактериоскопического, бактериологического, иммунологического исследований. Использование специальной насадки обеспечивает хорошие санирующие свойства. Гинекологическая насадка способствует равномерному распределению лечебного препарата по всей поверхности слизистой оболочки

влагалища, что, на наш взгляд, физиологически обоснованно.

### Заключение

Положительный эффект, согласно клинико-иммунологическим и лабораторным критериям, при использовании Мирамистина достигнут у 95% пациенток с хроническим вульвовагинитом, что указывает на выраженную терапевтическую активность препарата. Отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и статистически

достоверных изменений в анализах крови и мочи у пациенток исследуемых групп за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата. Считаем, что включение Мирамистина в терапию данной категории пациенток, а также использование специальной гинекологической насадки позволяет оптимизировать лечение вульвовагинального кандидоза, в том числе у сексуально активных подростков, и значительно улучшить результаты терапии. ♡

### Литература

1. Белобородова Н.В., Архипова Ж.И. Кандидоз и этиотропная терапия // Медицина для всех. 1998. № 5. С. 29–32.
2. Brunke S., Hube B. Two unlike cousins: *C. albicans* and *C. glabrata* infection strategies // Cell. Microbiol. 2013. Vol. 15. № 5. P. 701–708.
3. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР, 2010.
4. Соловьева А.В., Плаксина Н.Д., Сильвестрова Г.А. и др. Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов. Клиническая лекция / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013.
5. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 4. С. 60–64.
6. Миронова А.В., Кутушева Г.Ф. Возможности использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 23. Акушерство и гинекология. № 2. С. 44–49.
7. Андреева В.О., Болотова Н.В., Владимировна Е.В., Райгородский Ю.М. Динамическая магнитотерапия в комплексном восстановительном лечении бактериального вагиноза у девочек из группы часто болеющих детей // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 50–54.
8. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х., Муравьева В.В. и др. Возрастные особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза в детском и подростковом возрасте // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 4. С. 57–61.
9. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога // Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6. № 3. С. 18–24.
10. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1557н «Стандарт специализированной медицинской помощи детям при воспалении вульвы и влагалища».
11. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия. М.: Мир, 1984.
12. Блатун Л.А. Мирамистин в комплексной программе борьбы с госпитальной инфекцией в хирургическом стационаре // Мирамистин. Сборник трудов / под ред. Ю.С. Кривошеина. М., 2004. С. 27–33.
13. Мирамистин: Инструкция по применению // [www.miramistin.ru/consumer/instruktsiya](http://www.miramistin.ru/consumer/instruktsiya).
14. Кириченко И.М. Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с применением препарата Мирамистин® // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 8. Дерматология и дерматокосметология. № 1. С. 28–31.

### Experience of the Drug Miramistin® Usage in the Set with Special Gynecological Nozzle in Complex Treatment of Vulvovaginal Candidiasis

V.O. Andreyeva

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva@mail.ru

*The results are presented of a study of the drug Miramistin® efficiency and safety in the treatment of vulvovaginal candidiasis in adolescents. The positive effect, according to clinical, immunological and laboratory data, was achieved in 95% of cases, which indicates the manifested therapeutic activity of the drug. Furthermore, the drug showed significant tolerability and safety.*

**Key words:** vulvovaginal candidiasis, teenage girls, Miramistin

# DISCOVERYMED

XII междисциплинарная  
научно-практическая конференция  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»

(инфекции, доброкачественные  
и злокачественные новообразования,  
мочекаменная болезнь и др.)



17 ноября 2017 г.

с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс  
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

круглый стол

практикум  
амбулаторного  
уролога и гинеколога

- Спорные вопросы репродуктологии
- Профилактика, лечение и метафилактика мочекаменной болезни
- Особенности ведения пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы
- Современные подходы к гормональной контрацепции

!!! Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»  
Издательский Дом «Терра Медика»  
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22  
e-mail: expo@terramedica.spb.ru  
<http://www.discoverymed.ru>



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова

## Возможности снижения перинатального и акушерского риска у женщин с тромбофилиями

И.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Г.А. Суханова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms\_smith@list.ru

*Снижение акушерского и перинатального риска остается актуальной медицинской проблемой. Известно, что среди ведущих причин акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов – первичные или вторичные нарушения гемостаза, связанные с тромбофилией. Терапия нарушений свертываемости крови – один из важнейших компонентов профилактики привычной потери беременности, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития и других осложнений, серьезноотягчающих исходы беременности. Женщинам с высоким риском гестационных осложнений показана различная медикаментозная терапия. На примере антиагрегантов, в частности дипиридамола, обсуждаются возможности применения в акушерской практике препаратов, влияющих на микроциркуляцию и систему гемостаза.*

**Ключевые слова:** *тромбофилия, преэклампсия, синдром привычной потери беременности, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные заболевания, антиагреганты, дипиридамола*

Вопросы подготовки к беременности и ее ведения сегодня рассматриваются в контексте максимального снижения перинатального и акушерского риска. Перинатальный риск трактуется как вероятность смерти или болезни новорожденного в перинатальном периоде, акушерский риск – как вероятность негативных последствий для жизни и здоровья новорожденного и матери при беременности, в родах и послеродовом периоде [1]. Стратегия снижения перинатального и акушерского риска подразумевает не только ликвидацию неблагоприятных факторов, но и предупреждение их воздействия. В основе важнейших осложнений беременности, таких как синдром

привычной потери беременности, синдром задержки роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, лежат фетоплацентарная недостаточность и нарушение маточно-плацентарного и/или плодового кровотока. Концепция, предполагающая, что тромбофилические состояния имеют особое значение в патогенезе этих гестационных осложнений, позволила обосновать подходы к их эффективной профилактике [2–5]. Следует подчеркнуть, что превентивные мероприятия необходимо проводить начиная с прегравидарного этапа и ранних сроков гестации. Это связано с тем, что патогенетические эффекты генетической или приобретенной тромбофилии

(антифосфолипидный синдром – АФС) начинают реализовываться еще до клинического подтверждения беременности с момента имплантации, инвазии трофобласта и в дальнейшем плацентации [2–5]. Во время имплантации прогестерон индуцирует децидуализацию подготовленных эстрадиолом стромальных клеток эндометрия, которая предотвращает вероятность капиллярного кровотечения при инвазии цитотрофобласта [6]. Одновременно активируются факторы гемостаза и ингибируется фибринолиз, что при повышенной склонности к тромбообразованию может вызвать локальный тромбоз в месте имплантации и нарушить инвазию материнских сосудов в синцитиотрофобласт. В этих условиях крайне важны адекватная функция сосудов, обеспечивающая их дилатацию, антиагрегантный эффект и нормальная вязкость крови. Это состояние поддерживается рядом факторов, в том числе простаглицлином и оксидом азота, продуцируемыми сосудами эндометрия и впоследствии формирующейся и сформировавшейся плаценты [7]. Простаглицлин (простаглицлин I<sub>2</sub>) – высокоактивный метаболит арахидоновой кислоты, вместе с простаглицлинами и тромбоксанами относится к классу простаноидов. Простаглицлин синтезируется преимущественно в эндотелии кровеносных сосудов, где действует как антагонист тромбоксана A<sub>2</sub>, вызывая вазодилатацию, усиливая антикоагулянтный эффект гепарина, а также выступает как антиагрегант, активирующий





аденилатциклазу и повышающий уровень циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах.

Оксид азота, также вырабатываемый эндотелием сосудов, – важный регулятор сосудистого тонуса, кровотока, тканевой перфузии [8]. В эксперименте дефицит синтазы оксида азота повышает системное артериальное давление и увеличивает размеры инфарктов миокарда и головного мозга вследствие ишемического повреждения.

При нормально протекающей беременности оксид азота и простаглицлин обеспечивают оптимальную функцию эндотелия, тонус сосудов, предупреждают тромбообразование в условиях повышенной активности коагуляционного звена на протяжении всего процесса гестации, регулируют системное артериальное давление, кровоток в плаценте, способствуя тем самым достаточному кровоснабжению плода и поступлению к нему питательных веществ – глюкозы, аминокислот, липидов, витаминов и минералов, а также кислорода [9]. Возникновение дефицита кровообращения по разным причинам (от первичной избыточной коагуляционной и/или тромбоцитической активности и/или нарушения функции сосудистой стенки до вторичных расстройств, связанных с инфекцией, аутоиммунным воспалением и др.) последовательно ведет к нарушению инвазии трофобласта, отслойке хориона и фетоплацентарной недостаточности. Клинически это выражается в бесплодии, привычном невынашивании беременности, поздних гестационных осложнениях и ассоциируется с нарушением развития эмбриона/плода и повышением риска неблагоприятных перинатальных исходов. Реализация микроциркуляторных осложнений идет разными путями в зависимости от характера базового патологического процесса. Ряд заболеваний в числе прочего связан с повышенной активностью тромбоцитарного звена гемостаза и сосудистой дисфункцией.

Наиболее типичный представитель такого комплексного патогенеза осложнений гестации – АФС.

Это аутоиммунное тромбофилическое состояние, при котором в крови присутствуют антитела, распознающие и атакующие фосфолипид-связанные протеины (быстрее, чем сами фосфолипиды). В основе патогенеза АФС – образование в организме аутоантител, взаимодействующих с антигеном на поверхности клеточных мембран, что во время беременности может стать причиной тромбозов, инфарктов плаценты, отслойки плаценты, плацентарной недостаточности и ранней преэклампсии. Распространенность АФС в популяции оценивается в 5–14%, причем у женщин он встречается в семь – девять раз чаще, чем у мужчин, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женского пола к системным заболеваниям соединительной ткани. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности распространенность АФС составляет 27–42% [10]. Без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 85–90% женщин, имеющих антитела к фосфолипидам.

АФС представляет собой симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные: антифосфолипидные антитела в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами, синдромом потери беременности, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. Лабораторная диагностика проводится при подозрении на АФС по данным личного анамнеза и включает несколько популяций антител: антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и др.) и/или волчаночный антикоагулянт. Кроме того, при АФС часто обнаруживаются антитела к аннексину V, протромбину, протеинам С и S, тромбомодулину и другим белкам. Установлено, что особое значение в процессе взаимодействия антифосфолипидных антител с эндотелием имеет бета-2-гликопротеин 1 – кофактор для связывания антител с фосфолипидами эндотелия, реакции, уве-

личивающей прокоагулянтную активность эндотелия. Антитела к бета-2-гликопротеину 1 наиболее специфичны для АФС.

Клинически АФС проявляется венозными и артериальными тромбозами, цереброваскулярными расстройствами (ранними инсультами), тромбозом вен сетчатки глаза, почек, печени, кишечника, коронарных сосудов (ранними инфарктами), тромбоэмболией легочной артерии, синдромом Снедона (ранней деменцией), микротромбозами сосудов плаценты и как следствие синдромом задержки роста плода, внутриутробной гипоксией или даже внутриутробной гибелью плода. Диагноз устанавливается как минимум при одном клиническом и одном лабораторном критерии.

Антифосфолипидные антитела направлены против фосфолипидов сосудистой стенки и фосфолипидной части протромбинактивирующего комплекса (фактор Ха, фактор V, кальций). Кроме того, они ингибируют высвобождение простаглицлина. Поскольку простаглицлин – основной защитный механизм от внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, то его недостаточное образование ведет к тромбозам. В ранние сроки беременности АФС характеризуют сосудистая дисфункция и повышение функциональной активности тромбоцитов. Вследствие разрушения тромбоцитов вторично возникает тромбоцитопения. При пролонгировании беременности на фоне АФС развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, снижается белоксинтезирующая функция плаценты. В отсутствие лечения или при его недостаточной эффективности в патогенез включается гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, в результате чего нарастают микроциркуляторные нарушения. Следствием повышенной вязкости крови, микротромбирования сосудов за счет гиперкоагуляции и повышения агрегационной функции тромбоцитов [3, 4] становится плацентарная недостаточность, приводящая к хронической гипоксии

акушерство

и в наихудшем варианте развития событий – к гибели плода.

Лечение АФС основано на применении антиагрегантов, антикоагулянтов и глюкокортикостероидов (мнения исследователей и клиницистов о целесообразности использования глюкокортикостероидов расходятся) [11]. Улучшение кровотока и обменных процессов в системе «плацента – плод», которое достигается в результате приема перечисленных препаратов, позволяет снизить риск акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов [2–4]. Среди антиагрегантов в комплексной терапии АФС используют ацетилсалициловую кислоту (АСК) и дипиридамола. Эти средства нельзя считать эквивалентными. АСК оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегантное действие. Дипиридамола, помимо антиагрегантного эффекта, имеет свойства вазодилатора и ангиопротектора [12]. Подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола предотвращает конверсию циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанинмонофосфата в аденозинмонофосфат и гуанинмонофосфат соответственно, что способствует внутриклеточному накоплению указанных циклических нуклеотидов. Этот эффект в тромбоцитах ведет к обратимому ингибированию агрегации и с клинической точки зрения – профилактике тромбоза, опосредованного тромбоцитарным звеном гемостаза. Будучи конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамола препятствует его захвату форменными элементами крови, в том числе эритроцитами, в результате чего увеличивается плазменная концентрация аденозина и стимулируется активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Положительным результатом указанных процессов становится усиление сосудорасширяющего эффекта простаглицина и аналогичного эффекта оксида азота, опосредованного стимулирующей гуанилилциклазы.

Не менее важное свойство дипиридамола – способность повышать пластичность эритроцитов.

В результате они лучше меняют форму, приспособившись к микроциркуляторному руслу, и это в свою очередь улучшает реологические свойства крови. Действие дипиридамола крайне важно не только в отношении клеток крови, но и применительно к сосудистой стенке. Препарат подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и предотвращает эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие – данные эффекты опосредуются оксидом азота. Более того, дипиридамола повышает продукцию оксида азота в эндотелии, что приводит к активации артериогенеза и перфузии крови. При этом дипиридамола реализует действие в условиях ишемии и затрудненного кровотока. Этот эффект позволяет рассчитывать на терапевтическое воздействие даже в условиях сформировавшейся фетоплацентарной недостаточности [13]. Дипиридамола также увеличивает локальную концентрацию аденозина и простаглицина, которые позитивно влияют на сосудистый тонус и купируют воспаление. Наконец, дипиридамола обладает антиоксидантными свойствами, стабилизируя сосудистые мембраны, а также предохраняет от окисления липопротеины низкой плотности. Таким образом, применение данного лекарственного средства улучшает метаболические характеристики тромбоцитов, функциональные свойства эритроцитов, способствует адаптации форменных клеток крови к изменяющимся условиям, стимулирует рост новых сосудов и положительно воздействует на сосудистую стенку. Плейотропные свойства дипиридамола позволяют рассматривать его в более широком аспекте клинического применения, нежели антиагрегант.

Фармакодинамическая особенность дипиридамола – управляемая инактивация тромбоцитов (в отличие от неуправляемой активации, индуцируемой АСК). Прямое действие дипиридамола на сосуды позволяет добиться дополнительного улучшения микроциркуляции и соответственно плацентарного кровотока. В то же время АСК вли-

яет на данные показатели только опосредованно через антиагрегантный эффект. Снижение агрегации тромбоцитов под воздействием АСК сопровождается подавлением синтеза простаглицина в результате ингибирования циклооксигеназы. У дипиридамола эффект антиагрегации, напротив, дополняется повышением синтеза простаглицина, осуществляющим вазодилатацию и стимуляцию роста сосудов плаценты.

Перечисленные особенности фармакодинамики обуславливают клинически значимые эффекты АСК и дипиридамола и обозначают точки приложения антиагрегантов. АСК – антиагрегант и противовоспалительное средство – используется в низких дозах наряду с низкомолекулярными гепаринами в лечении и профилактике тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Однако АСК не оказывает прямого положительного действия на функции сосудистой стенки, артериогенез, синтез вазодилаторов. Дипиридамола – антиагрегант и ангиопротектор – прямо действует на сосудистую стенку и особенно полезен в тех ситуациях, когда в процесс тромботических осложнений вовлекается сосудистое русло, что наблюдается при АФС. Эффективность обоих антиагрегантов в профилактике венозных тромбозов, возникающих в результате повышения активности плазменного звена гемостаза при генетически обусловленных тромбофилиях, сомнительна.

К дополнительным преимуществам дипиридамола относится отсутствие лекарственного взаимодействия (у АСК – множественные перекрестные реакции), возможность индивидуального дозирования и хорошая переносимость. В отличие от АСК, ингибитора циклооксигеназы, дипиридамола не повреждает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, применение АСК разрешено только во втором триместре беременности по строгим показаниям. Дипиридамола может применяться на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности.



Использование дипиридамола на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности у пациенток с АФС необходимо и оправданно по причине активного антиагрегантного действия препарата, а также смещения баланса соотношения «простациклин/тромбоксан А<sub>2</sub>» в пользу простациклина в результате подавления тромбоксансинтетазы и прямой стимуляции синтеза простациклина.

Нарушение функции фетоплацентарного комплекса наблюдается при ряде экстрагенитальных заболеваний. Среди них особое место занимают системные заболевания соединительной ткани, в том числе их самый яркий и опасный представитель – системная красная волчанка. Большинство женщин с системной красной волчанкой могут благополучно забеременеть. Однако беременность у этой категории женщин связана с высокими рисками: повышенной частотой оперативного родоразрешения (48 против 21% в общей популяции), материнской смерти, преэклампсии, преждевременных родов (36 против 18% в популяции), тромбозов, инфекций и гематологических осложнений на протяжении гестации. У женщин, страдающих системной красной волчанкой, 10–35% беременностей завершаются самопроизвольными выкидышами, 10–66% беременностей сопровождаются синдромом задержки роста плода. Частота перинатальной смертности также повышена. Тяжелые поражения почек, легких и сердца, ассоциированные с системной красной волчанкой, угрожают жизни пациентки, и перед наступлением беременности они должны проходить прегравидарную подготовку. Высокие риски материнской и детской заболеваемости и смертности обуславливают необходимость тщательного мониторинга состояния женщины совместными усилиями акушеров, ревматологов (терапевтов) и проведения дополнительных мероприятий во время беременности.

Глюкокортикостероиды – обязательный компонент подготовки и ведения беременности у больных системной красной волчан-

кой. Комплекс остальных лечебных мероприятий направлен на улучшение микроциркуляторного кровообращения.

Системная красная волчанка рассматривается как показание к назначению антиагрегантов. Среди них безопасными во время беременности признаются низкие дозы АСК (согласно действующей инструкции по применению лекарственный препарат Тромбо АСС разрешен только во втором триместре) и дипиридамола (разрешен в течение всей беременности) [14–17].

Беременность, развивающаяся на фоне экстрагенитальных заболеваний, в патогенез которых вовлечено микроциркуляторное русло (хронического гломерулонефрита, гипертонической болезни), часто осложняется нарушением функции фетоплацентарной системы. Ведущим механизмом нарушений гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» становится повышение агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов, то есть вязкости крови на фоне прогрессирующей сосудистой дисфункции. В таких ситуациях применение дипиридамола также обоснованно и несет в себе не только лечебный, но и профилактический потенциал, улучшая микроциркуляцию, реологические свойства крови и расширяя сосуды, что в конечном итоге снижает риск развития плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность, обусловленная дефектной имплантацией и другими первичными и вторичными причинами, лежит в основе развития частого и грозного осложнения гестации – преэклампсии. В результате гипоксического повреждения плаценты в материнский кровоток высвобождаются факторы, активирующие тромбоциты и свертывающую систему крови [18–20]. Повышенная тромбоцитарная активность может возникать до появления симптомов преэклампсии и сочетаться с недостаточным уровнем простациклина и избыточной продукцией тромбоксана, стимулирующего агрегацию тромбоцитов и обладающего вазоконстриктор-

ными свойствами. Роль тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе преэклампсии предполагает возможность применения с терапевтической целью антиагрегантов, включая АСК и дипиридамола [21]. В систематизированном обзоре 59 рандомизированных контролируемых исследований сравнивалась эффективность антиагрегантов (низкодозированной АСК или дипиридамола) с плацебо или отсутствием терапии у женщин с риском развития преэклампсии [22]. Оба антиагреганта продемонстрировали достоверное снижение риска преэклампсии: относительный риск (ОР) 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,89). Более значимая редукция была показана в группе высокого риска по сравнению с группой умеренного риска: разница риска 5,2 против 0,84% соответственно. Риск преэклампсии снижался с повышением дозы антиагрегантов, а также при их сочетанном применении. Назначение низкой дозы АСК вместе со средней терапевтической дозой дипиридамола уменьшало риск преэклампсии на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,15–0,60). Применение антиагрегантов способствовало статистически достоверной редукции ОР преждевременных родов (на 8%), перинатальной смертности (14%) и маловесности новорожденных (10%) [22]. Дополнительное преимущество дипиридамола может быть связано с его антиоксидантным эффектом: в эксперименте была продемонстрирована способность дипиридамола противодействовать ишемическому повреждению мозга в неонатальном периоде развития и индуцировать процесс ремиелинизации [23].

Метаанализ индивидуальных данных 32 217 женщин и 32 819 их детей подтвердил снижение риска преэклампсии, преждевременных родов в сроке беременности до 34 недель (ОР 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98) и серьезных неблагоприятных исходов беременности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,96) при использовании антиагрегантов [24].

Таким образом, применение антиагрегантов как средства профилак-

тики преэклампсии в группах высокого риска имеет доказательную базу. Это соответствует концепции развития заболевания в результате микроциркуляторных нарушений в плаценте. Прямое сравнение АСК и дипиридамола не проводилось, но результаты рандомизированных контролируемых исследований с применением каждого из антиагрегантов сравнимы. Преимущества дипиридамола связаны с возможностью его раннего назначения в период имплантации и первом триместре беременности. Совместное использование АСК и дипиридамола в группах высокого риска, по-видимому, может принести дополнительную пользу [22], но исследования в этой области единичны. Высокий риск развития преэклампсии фактически означает высокий риск фетоплацентарной недостаточности. Однако фетоплацентарная недостаточность проявляется не только симптомами преэклампсии, но и другими осложнениями гестации. Неадекватная имплантация уже в первом триместре беременности может стать причиной неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, а в дальнейшем – привычного невынашивания беременности. Поэтому пациентки с привычной потерей беременности входят в группу высокого риска развития преэклампсии. С целью профилактики преэклампсии у пациенток с привычной потерей беременности дипиридамола может назначаться курсами по три недели начиная с 16-й недели беременности, далее с 23–24-й недели беременности и заключительный курс с 32-й недели беременности [25].

У пациенток, принимавших дипиридамола по такой схеме, удалось снизить частоту развития эклампсии в три раза по сравнению с пациентками, не получавшими терапии, и избежать формирования ранней преэклампсии и ее тяжелых форм.

Можно предположить, что применение дипиридамола у пациенток с привычным невынашиванием беременности не только снизит риск поздних гестационных осложнений, но и обеспечит лучшие условия для сохранения беременности в первом триместре. Таким пациенткам целесообразно назначать дипиридамола во время прегравидарной подготовки. Вероятно, раннее назначение дипиридамола будет также полезно и в отношении профилактики поздних гестационных осложнений. Так, применение антиагрегантов в группах риска, начатое до 16-й недели беременности, по данным систематизированного обзора, снижало риск преэклампсии на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34–0,65) [26]. Время инициации терапии, как и дозу, можно индивидуализировать. Возможности воздействия на сформировавшийся дефицитный плацентарный кровоток невелики (не по причине недостаточного эффекта дипиридамола, а по причине нехватки времени), и при неполноценно завершившейся плацентации сложно улучшить прогноз беременности. В этой связи женщинам с установленным АФС, системными заболеваниями соединительной ткани, экстрагенитальной патологией, ассоциированной с микроциркуляторными расстройствами, и другими

факторами высокого риска преэклампсии рекомендуется назначать дипиридамола на этапе прегравидарной подготовки. Далее следует продолжать периодически применять препарат трехнедельными курсами на протяжении всей беременности вплоть до 36–37-й недели, пользуясь его безопасностью и статусом лекарственного средства, разрешенного к применению начиная с первого триместра гестации.

Дипиридамола можно сочетать с другими препаратами, влияющими на тромбообразование: низкомолекулярными гепаринами или сулодексидом. При одновременном назначении дипиридамола и гепарина возрастает риск возникновения кровотечения, поэтому такую лечебную тактику надо применять с осторожностью.

В целом дипиридамола занимает прочные позиции в акушерстве благодаря эффективной коррекции нарушений системы гемостаза, безопасности для матери, плода и новорожденного, достаточно широкому диапазону доз и вследствие этого управляемости его концентрации в крови, а также доступности для пациенток. Препарат может использоваться в программах прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с АФС, системной красной волчанкой и другими системными заболеваниями соединительной ткани, при экстрагенитальных заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском микроциркуляторных осложнений, а также высоким риске преэклампсии. ❧

## Литература

1. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА, 2006.
3. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В., Тамразян А.А. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 4. С. 4–7.
4. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике: клинические аспекты, диагностика, тактика ведения, подходы к терапии. Руководство для врачей. Новосибирск: СОБА, 2011.
5. Bates Sh.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. e691S–e736S.
6. Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. № 3. P. 522–529.



# Балтийский медицинский форум

27–28  
сентября  
2017

## Приглашаем вас принять участие в IV межрегиональном Всероссийском конгрессе «Балтийский медицинский форум 2017»

**27-28 сентября 2017 года, Санкт-Петербург, «Парк Инн Пулковская»**

Целевая аудитория конгресса – врачи различных терапевтических специальностей, клинические фармакологи Санкт-Петербурга и регионов России. Количество участников конгресса – более 1000 специалистов здравоохранения.

Тематика конгресса посвящена актуальным проблемам кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, ревматологии, нефрологии, а также клинической фармакологии, реабилитологии и коморбидности в клинике внутренних болезней. Наряду с этим будут освещены вопросы организации медицинской помощи населению, оценки качества медицинской помощи и преемственности в лечении пациентов терапевтического профиля в амбулаторно-поликлиническом звене и стационарах ЛПУ. Подробную тематику конгресса вы можете найти на сайте [www.baltmedforum.ru](http://www.baltmedforum.ru).

Конгресс будет подан на аккредитацию в системе НМО с начислением 12 образовательных кредитов за два дня работы конгресса по ряду специальностей: основной – "терапия", дополнительным – "семейная медицина", "кардиология", "пульмонология", "гастроэнтерология", "эндокринология", "ревматология".

Зарегистрироваться и получить индивидуальный QR-код можно в разделе "Личный кабинет": <http://baltmedforum.ru/login.html>.

Организатор и технический оператор конгресса – АНО ИКМЦ «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИИ».

Тезисы к публикации принимаются не позднее 25 августа по адресу: [evgeniy.trofimov@szgmu.ru](mailto:evgeniy.trofimov@szgmu.ru).



АНО «МЕДИЦИНСКИЕ  
НАУКИ  
И ТЕХНОЛОГИИ»

[baltmedforum.ru](http://baltmedforum.ru)

Реклама

7. Zhang S., Lin H., Kong S. et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation // Mol. Aspects Med. 2013. Vol. 34. № 5. P. 939–980.
8. Krause B.J., Hanson M.A., Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function // Placenta. 2011. Vol. 32. № 11. P. 797–805.
9. Majed B.H., Khalil R.A. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64. № 3. P. 540–582.
10. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Вып. 2 / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
11. Arachillage D.R., Machin S.J., Mackie I.G., Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome // Thromb. Haemost. 2015. Vol. 113. № 1. P. 13–19.
12. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. № 3. P. s39–s42.
13. Venkatesh P.K., Pattillo Ch.B., Branch B. et al. Dipyridamole enhances ischaemia-induced arteriogenesis through an endocrine nitrite/nitric oxide-dependent pathway // Cardiovasc. Res. 2010. Vol. 85. № 4. P. 661–670.
14. Lozza I., Cianci S., Di Natale A. et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy // J. Prenat. Med. 2010. Vol. 4. № 4. P. 67–73.
15. Тромбо АСС: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=bcdc0423-70d4-4de8-b551-514aeb3adb15&t.
16. Курантил® N 25: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=edc00f3-6e83-42d9-b2be-18472d0ad33c&t.
17. Курантил® N 75: официальная инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=d7bae52f-0af6-4431-ae4f-249928e67711&t.
18. Anton L., Brosnihan K.B. Systemic and uteroplacental renin-angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 2. № 5. P. 349–362.
19. Burton G.J., Yung H.W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia // Placenta. 2009. Vol. 30. Suppl. A. P. S43–S48.
20. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 6. № 10. P. 1367–1377.
21. Browne J.L., Klipstein-Grobusch K., Franx A., Grobbee D.E. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy: a novel application of the polypill concept // Curr. Cardiol. Rep. 2016. Vol. 18. № 6. ID 59.
22. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. CD004659.
23. Sameshima H., Ikenoue T. Hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy: animal experiments for neuroprotective therapies // Stroke Res. Treat. 2013. Vol. 2013. ID 659374.
24. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.J., Stewart L.A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9575. P. 1791–1798.
25. Макаров И.О., Шешукова Н.А. Профилактика и терапия фетоплацентарной недостаточности у беременных с привычной потерей беременности // Гинекология. 2011. № 3. С. 59–62.
26. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 2. Pt. 1. P. 402–414.

### Possibility of Reducing of Perinatal and Obstetric Risks in Women with Thrombophilia

I.V. Kuznetsova<sup>1</sup>, G.A. Sukhanova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms\_smith@list.ru

*The decrease of the obstetric and perinatal risk remains an urgent medical problem. It is known that among the leading causes of obstetric complications and unwanted perinatal outcomes – the primary or secondary hemostatic disorders associated with the thrombophilia. The therapy of the coagulation disorders is one of the most important components of the habitual loss of the pregnancy prevention, the preeclampsia, the premature detachment of the normally situated placenta, the intrauterine growth retardation and other complications, seriously aggravating the pregnancy outcomes. The women with the high risk of gestational complications are often being treated with the different drug therapy. On the example of antiplatelet drugs, particularly dipyridamole, the possibility of using the drugs affecting the microcirculation and hemostasis system in the obstetric practice is discussed.*

**Key words:** thrombophilia, preeclampsia, syndrome of habitual pregnancy loss, antiphospholipid syndrome, autoimmune diseases, antiplatelet agents, dipyridamole



# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11–13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –  
междисциплинарная площадка для общения  
медицинского сообщества

**8000 СЛУШАТЕЛЕЙ**

**БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ**  
российских и иностранных

**БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –**  
ведущих российских и зарубежных производителей  
и поставщиков лабораторного оборудования и расходных  
материалов

**50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

## КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»
- «Клиническая и санитарная микробиология»
- «Бактериофаги для дезинфекции»
- «Клиническая цитология»
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

## ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

## II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

## III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

## ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

## ДЕНЬ КИТАЯ

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом  
организации лабораторного обследования» и культурная  
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха»

## ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

**ГАЛЕРЕЯ ART LAB** – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)

**ФОТОВЫСТАВКА** по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,  
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи

**МУЗЫКА И ИСКУССТВО** – «Джаз в городе»

**КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»**



**ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА**

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53

[congress@fedlab.ru](mailto:congress@fedlab.ru)

[www.congress.fedlab.ru](http://www.congress.fedlab.ru)

# Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы

Д.И. Бурчаков

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

В статье отмечается, что эстрогены и катехоловые метаболиты эстрогенов в молочной железе обладают канцерогенной активностью. В цикл метаболизма эстрогенов включены специальные защитные механизмы, но при воздействии дополнительных факторов риска (агрессивной антибиотикотерапии и нарушений сна) их оказывается недостаточно. Подчеркивается необходимость проведения рациональной антибиотикотерапии во избежание развития резистентности и дисбиотических осложнений, а также коррекции нарушений сна с целью стабилизации работы иммунной и нервной систем.

**Ключевые слова:** эстрогены, рак молочной железы, антибактериальные препараты, нарушения сна

## Введение

Молочная железа очень чувствительна к эстрогенам, содержание которых в ее ткани намного превышает содержание в крови. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия молочной железы, воздействуя на рецепторы и в обход рецепторов, модулируют синтез факторов роста, увеличивают васкуляризацию и гидратацию ткани. Нарушение локального гормонального баланса, который строится на антагонизме эстрогенов (и активных метаболитов эстрогенов) и прогестерона, определяет возникновение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы.

Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы возникают, развиваются и рецидивируют, когда запускается активная эстрогензависимая пролиферация тканей, в которых накоплены ошибки в ДНК. Генетические повреждения обусловлены в том числе токсичными метаболитами эстрогенов. В цикл метаболизма эстрогенов включены специальные защитные механизмы (в частности, метоксилирование), но при воздействии дополнительных факторов риска

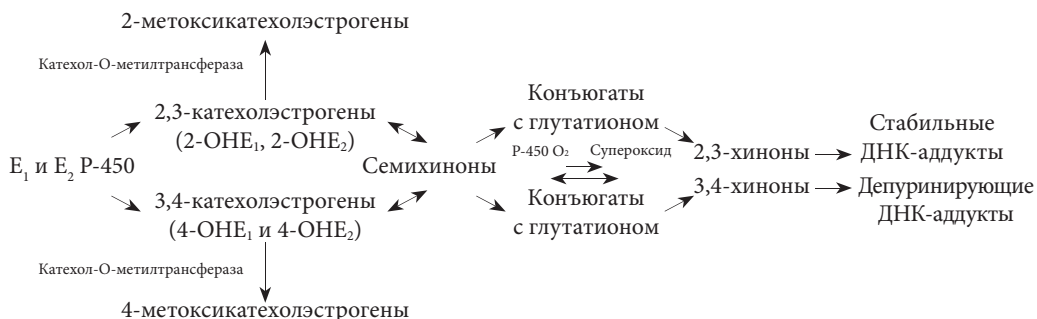


Рисунок. Катехоловый путь метаболизма эстрогенов

оказывается недостаточно. К этим факторам риска относятся, как стало известно из недавних исследований, нарушения сна [1] и агрессивная антибиотикотерапия [2]. Практическому врачу имеет смысл учитывать эти данные в своей работе.

## Метаболизм эстрогенов

Фундаментальные исследования показали, что эстрогены и катехоловые метаболиты эстрогенов в некоторых тканях, в том числе в молочной железе, обладают канцерогенной активностью. Она реализуется через геномные, негеномные и митохондриальные эффекты взаимодействия с рецептором, а также через влияние метаболитов на ДНК. В патогенезе рака молочной железы эти два пути дополняют друг друга. Опишем метаболизм эстрогенов по катехоловому пути. В тканях-мишенях эстрон и эстрадиол под воздействием ферментов цитохрома P450 гидроксилируются в катехолэстрогены (2-ОНЕ<sub>1</sub>, 2-ОНЕ<sub>2</sub>, 4-ОНЕ<sub>1</sub> и 4-ОНЕ<sub>2</sub>). Они в свою очередь в присутствии липидных перекисей вовлекаются в процесс образования сначала семихинонов, а потом 2,3- и 3,4-хинонов (рисунок) [4]. Эти хиноны могут связываться с ДНК. 2,3-хиноны образуют с ДНК стабильные аддукты и сохраняются в молекуле вплоть до репарации. Намного опаснее 3,4-хиноны: они образуют депурирующие аддукты и оставляют после себя беспуриновые участки, которые не восстанавливаются при репарации. Так закрепляется генотоксическое повреждение [3]. Хиноны также могут быть обратно восстановлены до семихинонов и катехолэстрогенов. Для этого они взаимодействуют





с молекулярным кислородом, образуя супероксидные радикалы. Эти радикалы восстанавливаются до перекиси водорода. Таким образом, одним из результатов метаболизма эстрогенов становится повышение уровня активных форм кислорода. В итоге ДНК повреждается одновременно за счет ковалентной модификации, связывания с хинонами и прямого воздействия радикалов.

2- и 4-катехолэстрогены обладают высокой (100 и 150%-ной соответственно) аффинностью к рецепторам эстрогена и запускают эстроген-зависимую пролиферацию. Кроме того, для 4-ОНЕ<sub>2</sub> описан высокоаффинный цитозольный рецептор, который дает ему возможность действовать в обход рецепторов эстрогена альфа и бета [5]. Следовательно, высокие уровни 4-ОНЕ<sub>2</sub> и 4-ОНЕ<sub>1</sub> в тканях способствуют активной пролиферации клеток с необратимо поврежденной ДНК. Еще один агонист рецепторов эстрогена и мощный митоген – метаболит 16-альфа-гидроксиэстрон (16-альфа-ОНЕ<sub>1</sub>). Благодаря низкой аффинности к глобулину, связывающему половые стероиды, он легко проникает в ткани, способствует синтезу ДНК, пролиферации и росту клеток. Показано, что степень его активирующего воздействия сопоставима с таковой 7,12-диметилбензатрацена, известного канцерогена [6].

В тканях-мишенях существуют защитные механизмы инактивации (детоксикации) катехолэстрогенов. Во-первых, конъюгаты хинонов с глутатионом обладают меньшей способностью связываться с рецепторами или ДНК. Затем их катаболизируют в конъюгаты цистеина и N-ацетилцистеина, который к тому же оказывает антиоксидантное и антимуtagenное действие [7]. Во-вторых, катехолэстрогены метоксилируются за счет фермента катехол-О-метилтрансферазы, который участвует в распаде катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина). Интересно, что 2-метоксиэстрадиол, образующийся соответственно из 2-гидроксиэстрадиола (2-ОНЕ<sub>2</sub>), обладает противоопухолевой активностью [8]. Так, здоровая клетка превращает токсичные

метаболиты эстрогенов в защитные молекулы. Отметим, что 2-катехолэстрогены (2-ОНЕ<sub>1</sub>, 2-ОНЕ<sub>2</sub>) являются, с одной стороны, наименее токсичными производными гидроксирования эстрадиола и эстрона, а с другой – предшественниками антионкогенных молекул.

О справедливости этой концепции свидетельствуют результаты крупного эпидемиологического исследования. Авторы получили доступ к пробам крови и мочи женщин, принимавших участие в четырех крупных когортных наблюдательных исследованиях. Из более чем 130 тыс. проб отобрали пробы 1298 женщин, у которых в ходе наблюдения развился рак молочной железы, и 1524 контрольных комплекта. Медиана времени от момента взятия пробы до постановки диагноза составила от 4,4 до 12,7 года. С помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии оценили уровень 15 различных форм эстрогенов и метаболитов эстрогенов в крови и моче. Как и в предыдущих исследованиях, удалось выявить сильную положительную взаимосвязь высокого уровня эстрогенов с риском развития рака молочной железы. Относительное повышение уровня 2-катехолэстрогенов и повышение соотношения 2-метаболитов к 16-метаболитам ассоциировалось со снижением заболеваемости раком. Эта зависимость была максимальной у женщин с наиболее высоким общим уровнем эстрогенов. Авторы пришли к выводу о том, что, смещая метаболизм эстрогенов в пользу 2-ОНЕ<sub>2</sub> и 2-ОНЕ<sub>1</sub>, можно ожидать и снижения риска развития рака молочной железы [9]. Добиться такого смещения можно за счет индукции цитохрома CYP1A1, который гидроксилует атом углерода в молекуле эстрона во втором положении. Так образуется 2-ОНЕ<sub>1</sub>, позитивные эффекты которого описаны выше. Эта индукция опосредуется рецептором ариловых углеводородов – арилгидрокарбионовым рецептором (AhR). В природе существует несколько его индукторов. С клинической точки зрения представляет интерес Мастопол®, гомео-

патическое лекарственное средство, комбинация трех растительных и одного минерального компонентов. В клинических исследованиях Мастопол® нормализовал соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16-ОНЕ<sub>1</sub>. Так, в проспективном когортном исследовании 137 женщин репродуктивного возраста после различных хирургических вмешательств, в частности тотальной гистероэктомии и химиолучевой супрессии яичников, получали заместительную гормональную терапию и Мастопол®. 2-ОНЕ<sub>1</sub> увеличился в 1,5–1,9 раза, а соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16-ОНЕ<sub>1</sub> выросло с 0,7 до 1,5 ( $p < 0,001$ ). На фоне приема средства Мастопол® также снизилась выраженность болевого синдрома, изменились эхографические показатели состояния молочной железы. Железистый компонент уменьшился с  $21,3 \pm 2,8$  до  $10,8 \pm 2,6$  мм, протоковый компонент – с  $1,7 \pm 1,0$  до  $0,8 \pm 0,4$  мм ( $p < 0,001$ ) [10]. Мастопол® применяется по одной таблетке три раза в день за полчаса до еды или через час после еды сублингвально. Курс лечения составляет не менее восьми недель, эмпирически установлена оптимальная длительность в 12 недель [11].

### Микробиота молочной железы в норме и патологии

В одном исследовании сравнили состав микробиома у женщин с доброкачественными ( $n = 13$ ) и злокачественными ( $n = 45$ ) заболеваниями молочной железы, а также у здоровых женщин, которым выполнялись эстетические операции ( $n = 23$ ). Образцы для анализа брали из зоны вокруг очага заболевания, но не из самой опухолевой ткани. После специальной обработки образцов проводились ПЦР-диагностика и секвенирование бактериального генома. В ткани молочной железы женщин, больных раком, намного шире были представлены бактерии таксонов *Staphylococcus* и *Enterobacteriaceae*. В рамках дополнительного эксперимента выяснилось, что продукты деятельности этих бактерий вызывают двунигетовые разрывы цепочки ДНК. Это опасный вид дефекта ДНК, поскольку механизм его починки (соединение негомологичных концов)

гинекология

часто срабатывает с ошибкой [12]. В итоге некоторые основания в месте повреждения могут исчезнуть, что при накоплении таких ошибок делает геном менее стабильным и повышает вероятность развития рака, особенно в условиях активной эстрогензависимой пролиферации. Во взятых образцах ткани также широко были представлены бактерии *Bacillus*. Они не разрушают ДНК, но, в частности, *Bacillus cereus* метаболизирует прогестерон в 5-альфа-прегнан-3,20-дион. Известно, что уровень этого метаболита в тканях рака молочной железы выше, чем в здоровой ткани. Предполагается, что он оказывает пролиферативный эффект, то есть дополнительно нарушает баланс эстрогенов/прогестерона [13]. Авторы также предположили, что некоторые бактерии и пробиотики обладают протективным эффектом, однако делать выводы еще рано [14].

С. Хуан и соавт. (2014) сравнили микробиоту молочной железы в норме и при раке молочной железы. Оказалось, что в злокачественно перерожденной ткани бактерий существенно меньше, чем в здоровой ткани. Полученные результаты соответствуют результатам других исследований, в которых было показано, что на фоне применения антибиотиков повышается риск возникновения и прогрессирования опухоли. Эффект дозозависимый: чем дольше применяются антибиотики и чем больше их доза, тем выше относительный риск развития рака (1,50, 1,63, 1,71 и 1,79 для четырех квартилей,  $p$ -тренд = 0,0001). Видимо, это обусловлено снижением количества бактерий, стимулирующих резидентные иммунные клетки. Само по себе это не вызывает рака, но создает благоприятные условия для онкогенеза. Следовательно, женщин из групп риска по патологии молочной железы необходимо предупреждать о вреде необоснованного приема антибиотиков и тщательно обосновывать их назначение.

### Нарушения сна и рак молочной железы

В исследовании типа «случай – контроль» проанализировали 68 422 слу-

чая рака и 136 844 сопоставимых контрольных случая. Исследователи изучили распространенность различных нарушений сна и установили, что инсомнии, парасомнии и синдром апноэ сна повышали риск развития рака соответственно до 1,73 (95% ДИ 1,57–1,90), 2,76 (95% ДИ 1,53–5,00) и 2,10 (95% ДИ 1,16–3,80). По мнению авторов, такой эффект связан с иммуносупрессией, часто сопровождающей расстройством сна. Возможны и другие механизмы. В частности, при синдроме обструктивного апноэ сна повторяются эпизоды обструкции верхних дыхательных путей. Возникает удушье, и сначала развивается гипоксия, а потом, когда мозг дает сигнал об активации мышц и дыхание восстанавливается, происходит реоксигенация. Этот мощный стресс для тканей организма сопровождается выбросом свободных радикалов, нарушениями клеточного дыхания и избыточным поступлением в кровь адреналина и норадреналина [15]. Последние, возможно, перегружают метоксилирующие защитные ферменты, необходимые для детоксикации эстрогеновых метаболитов. Следует подчеркнуть, что синдром апноэ сна затрагивает до 12% взрослых женщин, особенно страдающих ожирением, причем риск развития синдрома резко повышается в перименопаузе. Помимо метаболических последствий, синдром апноэ сна в пять раз повышает риск инфаркта миокарда и инсульта [16]. Практическому врачу полезно обращать внимание на типичные признаки синдрома апноэ сна: ночной храп, дневную сонливость и вялость, ожирение, резистентную к терапии артериальную гипертензию. При подозрении на эти состояния следует отправлять пациентку к профильному специалисту (сомнологу, неврологу, пульмонологу).

Инсомния, как оказалось, тоже является фактором риска развития рака молочной железы. Для инсомнии характерны повторяющиеся нарушения засыпания, ночные и утренние пробуждения. Они возникают, несмотря на достаточное время для сна, и нарушают дневную активность женщины. Оценка распро-

странности инсомнии зависит от используемых критериев диагностики [17], но даже по самым строгим подсчетам частота инсомнии составляет не меньше 6%. В перименопаузе инсомния и нарушения сна в составе климактерического синдрома встречаются гораздо чаще. Несмотря на то что нарушения сна относятся к сфере неврологии и психиатрии, акушеру-гинекологу следует обращать на них внимание, особенно если у женщины есть другие факторы риска развития рака молочной железы.

Если женщина уже больна раком молочной железы, она еще больше нуждается в нормальном сне. O. Palesh и соавт. (2014) установили, что продолжительность жизни у больных раком женщин с некачественным и неглубоким сном приблизительно в два раза меньше, чем у больных раком женщин, не имеющих нарушений сна [18].

Таким образом, нарушения сна – один из дополнительных факторов риска развития заболеваний молочной железы, поэтому очень важно нормализовать сон. Базовые рекомендации очень просты: следует ложиться спать примерно в одно и то же время, избегать вечером просмотра телевизора и работы с компьютером, спать в прохладе, а также организовать себе ритуал отхода ко сну. Если же нарушения сна у женщины возникли вследствие острого стресса и, закрепившись, стали хроническими, следует направить женщину к специалисту-сомнологу, который подберет фармакотерапию (каталог сомнологических центров России доступен на сайте [rossleep.ru](http://rossleep.ru)). Однако в любом случае нужно предупредить пациентку, чтобы она не принимала бензодиазепины (клоназепам, феназепам). Эти устаревшие лекарственные средства не подходят для лечения нарушений сна и даже вызывают зависимость.

### Заключение

Акушер-гинеколог как специалист не только по репродуктивной функции, но и по женскому здоровью в целом должен обращать внимание на самые разнообразные аспекты самочувствия женщины.

# Кристаллы гармонии



Негормональное лечение  
мастопатии и масталгии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Забота о рациональной антибиотикотерапии поможет избежать резистентности и дисбиотических осложнений. Повышение качества сна улучшит прогноз течения забо-

леваний, стабилизирует работу иммунной и нервной систем. Наконец, внимание к заболеваниям молочной железы (мастодинии, мастопатии) даст возможность своевремен-

но начать профилактику и терапию в щадящем режиме. Все вместе эти действия защитят женщину от рака молочной железы, повысят качество ее жизни. ☺

## Литература

1. Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D. et al. Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study // J. Cancer. 2015. Vol. 6. № 1. P. 1140–1147.
2. Xuan C., Shamonki J.M., Chung A. et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e83744.
3. Cavalieri E.L., Stack D.E., Devanesan P.D. et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. № 20. P. 10937–10942.
4. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 3. P. 270–282.
5. Philips B.J., Ansell P.J., Newton L.G. et al. Estrogen receptor-independent catechol estrogen binding activity: protein binding studies in wild-type, Estrogen receptor-alpha KO, and aromatase KO mice tissues // Biochemistry. 2004. Vol. 43. № 21. P. 6698–6708.
6. Telang N.T., Suto A., Wong G.Y. et al. Induction by estrogen metabolite 16 alpha-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // J. Natl. Cancer Inst. 1992. Vol. 84. № 8. P. 634–638.
7. Cao K., Stack D.E., Ramanathan R. et al. Synthesis and structure elucidation of estrogen quinones conjugated with cysteine, N-acetylcysteine, and glutathione // Chem. Res. Toxicol. 1998. Vol. 11. № 8. P. 909–916.
8. Schumacher G., Neuhaus P. The physiological estrogen metabolite 2-methoxyestradiol reduces tumor growth and induces apoptosis in human solid tumors // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2001. Vol. 127. № 7. P. 405–410.
9. Sampson J.N., Falk R.T., Schairer C. et al. Association of estrogen metabolism with breast cancer risk in different cohorts of postmenopausal women // Cancer Res. 2017. Vol. 77. № 4. P. 918–925.
10. Покуль Л.В. Природные и растительные биологически активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 16–22.
11. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 31. Акушерство и гинекология. № 4. С. 12–18.
12. Lees-Miller S.P., Meek K. Repair of DNA double strand breaks by non-homologous end joining // Biochimie. 2003. Vol. 85. № 11. P. 1161–1173.
13. Wiebe J.P., Muzia D., Hu J. et al. The 4-pregnene and 5alpha-pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast cell proliferation and adhesion // Cancer Res. 2000. Vol. 60. № 4. P. 936–943.
14. Urbaniak C., Gloor G.B., Brackstone M. et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer // Appl. Environ. Microbiol. 2016. Vol. 82. № 16. P. 5039–5048.
15. Кузнецов Д.И., Кузнецова И.В. Синдром обструктивного апноэ во сне и менопаузальный переход // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 6. С. 18–24.
16. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // Sleep. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1071–1078.
17. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 6. С. 64–67.
18. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M. et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer // Sleep. 2014. Vol. 37. № 5. P. 837–842.

## New and Modifiable Risk Factors for Breast Cancer

D.I. Burchakov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

*In the article it is noted that estrogens and catecholamine metabolites of estrogens in the mammary gland have carcinogenic activity. The cycle of estrogen metabolism includes special protective mechanisms, but when exposed to additional risk factors (aggressive antibiotic therapy and sleep disorders) they are insufficient. In this connection, the necessity of rational antibiotic therapy for avoidance of resistance and dysbiotic complications is stressed as well as the correction of sleep disorders in order to stabilize the immune and nervous system.*

**Key words:** estrogens, antibacterial medication, sleep disorders, breast cancer

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов  
для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей  
различных  
специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал  
для провизоров  
и фармацевтов**



**Журнал  
для организаторов  
здравоохранения**

# Эстетическая гинекология. Сексуальность или функциональность?

*Эстетическая гинекология предоставляет широкие возможности для коррекции различных нарушений урогенитального тракта (генитоуринарного синдрома, недержания мочи, сексуальной дисфункции и др.). При этом предусматривается не только эстетическая коррекция, но и сохранение или восстановление нормального функционирования женских половых органов. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Аспен», обсуждались функциональные аспекты эстетической гинекологии, наиболее оптимальные подходы к диагностике и лечению заболеваний вульвы, повышению сексуальности и достижению гармонии в семье.*



Д.м.н., профессор  
И.А. Аполихина

**К**ак отметила Инна Анатольевна АПОЛИХИНА, д.м.н., профессор, руководитель первого в России отделения эстетической гинекологии и реабилитации, которое начало работу в 2016 г. на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (НЦАГиП) им. акад. В.И. Кулакова, в эстетической гинекологии применяются как инвазивные, так и неинвазивные и малоинвазивные методы, причем предпочтение отдается наиболее щадящим способам лечения. Среди них такие малоинвазивные технологии, как тренировки мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи, PRP-технологии, введение филлеров на основе гиалуроновой кислоты, RF-лифтинг, экстракорпоральная магнитная стимуляция и т.д.

## Функциональные аспекты в эстетической гинекологии

Все большее распространение получают лазерные технологии. Они с успехом используются для реабилитации женщин после родов и гинекологических операций, при генитоуринарном синдроме в менопаузе, пролапсе гениталий, недержании мочи, гиперпигментации, рубцовой деформации промежности и др. С помощью лазера проводят эстетическую коррекцию больших и малых половых губ. Действие лазерного луча разнообразно и зависит от характеристики и длины волны лазера. По словам профессора И.А. Аполихиной, наиболее часто в отделении эстетической гинекологии НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова применяется метод фототермической реконструкции тканей. После термического повреждения фиброзных нитей образуются белки теплового шока и запускаются реакции клеточного иммунитета. Развивается асептическое воспаление, что приводит к синтезу фибробластов и активации формирования волокон коллагена и эластина. Поскольку продолжительность реакции клеточного иммунитета составляет 21 день, а первые волокна коллагена формируются к 24-м суткам, дальнейшие процедуры следует проводить

не ранее, чем через три недели. Оптимальный срок – через месяц. Атрофические процессы влагалища и вульвы развиваются, как правило, вследствие недостаточной выработки эстрогенов. Для восстановления соединительной ткани и слизистых оболочек при заболеваниях вульвы, влагалища и шейки матки в постменопаузе, улучшения их трофики используют гормональную терапию. Эстрогеновые рецепторы расположены в уретре, треугольнике Льево, влагалище, мышцах тазового дна и связочном аппарате тазового дна. Эстрогены контролируют синтез и разрушение коллагена, механизм удержания мочи, увеличивают давление в уретре за счет перипуэртарального кровоснабжения и расслабляют гладкие мышцы мочевого пузыря. Изменение гормонального фона в постменопаузе затрагивает все органы и системы и может приводить к развитию генитоуринарного синдрома. Новый термин «генитоуринарный синдром в менопаузе» пришел на замену общепринятому термину «вульвовагинальная атрофия» в 2013 г. Согласно современным представлениям, генитоуринарный синдром в менопаузе – это симпто-



## Сателлитный симпозиум компании «Аспен»

мокомплекс. Он включает в себя физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Со стороны половых органов синдром проявляется сухостью, зудом, повышенной чувствительностью, а также атрофическим цистоуретритом, недержанием мочи, рецидивирующими инфекциями мочеполювых путей, цисталгией, ноктурией, ургентностью. Страдает и сексуальная жизнь женщины, что приводит к конфликтам в семье.

При генитоуринарном синдроме происходит уплощение сосочков слизистой, она становится гладкой и тонкой, почти исчезает ее складчатость. В области наружных половых органов уменьшаются и фактически исчезают малые половые губы, полностью трансформируются в большие. Толщина эпителия уменьшается практически до нескольких клеток. Снижение уровня эстрогена в периуретральных тканях тазового дна приводит к прогрессирующему снижению кровотока, гиалинизации коллагеновых и фрагментации эластических волокон.

Следствием дефицита эстрогена становятся истончение слизистой, ухудшение кровоснабжения, фрагментация эластических волокон и в итоге атрофия слизистой. Изменяется микробиоценоз влагалища – снижается уровень гликогена и лактобактерий, pH повышается до 5,5–6,8. Изменения сопровождаются ростом патогенной и условно патогенной микрофлоры, инфицированием истонченных атрофических тканей, что может стать причиной развития патологии влагалища и шейки матки

в виде атрофического вагинита, цервицита, стеноза цервикального канала и серозометры.

Для восстановления соединительной ткани и слизистых оболочек при заболеваниях вульвы, влагалища и шейки матки в постменопаузе, улучшения их трофики назначают гормональную терапию. Данные 19 рандомизированных исследований с участием более 4 тыс. пациенток с вульвовагинальной атрофией продемонстрировали абсолютную эффективность локальной эстрогенотерапии<sup>1</sup>. Доказан положительный эффект локальной эстрогенотерапии в лечении недержания мочи как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной менопаузальной гормональной терапией. Однако на сегодняшний день системная гормональная терапия не рекомендуется при урогенитальных расстройствах.

Для лечения патологии вульвы, влагалища и шейки матки в постменопаузе используется локальная терапия эстриолом. Эстриол – гормон короткого действия, поскольку он связывается с эстрогеновыми рецепторами в течение двух – четырех часов после интравагинального введения. Эстриол характеризуется самой низкой биологической активностью среди натуральных эстрогенов, селективностью в отношении эпителия шейки матки, влагалища и вульвы, при этом он не вызывает пролиферацию эндометрия. Лечебные эффекты эстриола заключаются в активации пролиферации эпителия влагалища, шейки матки, уретры и шейки мочевого пузыря, восстановлении эпителия при его атрофических изменениях в постменопаузе. Именно эстриол повышает резистентность вла-

галища шейки матки и мочевого пузыря к инфекциям, нормализует pH и микрофлору влагалища, улучшает кровоснабжение нижних отделов половых путей, повышает тонус сосудов и мышц, предотвращает недержание мочи. В постменопаузе локальная терапия эстриолом способствует купированию симптомов гиперактивности мочевого пузыря и стрессового недержания мочи, не приводя к развитию побочных эффектов, возникающих, например, при приеме М-холиноблокаторов. Эстриол после slingовой уретропексии снижает частоту ургентности, которая, по оценкам, в среднем составляет 6%<sup>2</sup>.

В основе локальной терапии эстрогенами при урогинекологических заболеваниях в постменопаузе – солидная доказательная база. Вагинальные эстрогены показаны после оперативного вмешательства (уровень доказательности 2C), при гиперактивности мочевого пузыря (2C) и наряду с кремом с эстриолом при ургентном недержании мочи (2D)<sup>1</sup>. Вагинальные эстрогены, в отличие от пероральных эстрогенов, снижают выраженность симптомов недержания мочи (уровень доказательности 1A). Международное общество по менопаузе (International Menopause Society) в качестве первой линии фармакотерапии у женщин при генитоуринарном синдроме и гиперактивности мочевого пузыря рекомендует назначать препараты антимускаринового действия в комбинации с локальными эстрогенами (уровень рекомендации А)<sup>3</sup>.

Как долго можно проводить менопаузальную локальную гормонотерапию? В настоящее время Национальный институт здоровья и клинического совер-

<sup>1</sup> Weber M.A., Kleijn M.H., Langendam M. et al. Local oestrogen for pelvic floor disorders: a systematic review // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 9. ID e0136265.

<sup>2</sup> Rahn D.D., Ward R.M., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines // Int. Urogynecol. J. 2015. Vol. 26. № 1. P. 3–13.

<sup>3</sup> Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

шенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) рекомендует использовать низкодозированные вагинальные эстрогены женщинам при генитоуринарном синдроме (в том числе тем, кто получает системную менопаузальную гормональную терапию) столько, сколько это будет необходимо для снижения симптомов и профилактики их возникновения в будущем. Это обусловлено тем, что риск возникновения неблагоприятных эффектов на фоне низкодозированных вагинальных эстрогенов близок к среднепопуляционному<sup>4</sup>.

Таким образом, терапию локальными формами эстриола следует назначать женщинам в возрасте 45–55 лет при первых признаках атрофии в зеркалах на осмотре. Для купирования симптомов генитоуринарного синдрома эстриол (Овестин) применяется по стандартной схеме: 0,5 мг (оптимальная доза) на ночь в течение 14 дней. При местном применении эстрогенов быстро наступает созревание эпителия слизистой влагалища. Через две недели лечения состояние генитального тракта приближается к пременопаузальному. Далее переходят на поддерживающую профилак-

тическую схему – 0,5 мг на ночь два раза в неделю до следующего планового осмотра гинекологом через год. Как правило, женщины нуждаются в длительном, часто пожизненном применении эстриола.

Одновременно с менопаузальной локальной гормональной терапией необходимо тренировать мышцы тазового дна, чтобы повысить тонус и трофику мышц тазового дна, подвижность суставов тазового пояса и уменьшить недержание мочи. Новая парадигма современной урогинекологии – это тренировка мышц тазового дна в течение всей жизни.



К.м.н.  
А.С. Саидова

**Б**олее подробно вопросы диагностики и лечения пациенток с генитоуринарным синдромом рассмотрела Айна Салавдиновна САИДОВА, к.м.н., сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова. Со стороны вульвы генитоуринарный синдром проявляется потерей волос в области наружных половых органов, уменьшением объема подкожной жировой клетчатки, снижением и потерей дефиниции между большими и малыми половыми губами, укорочением крайней плоти и избыточным обнажением клитора либо его атрофией, сужением входа во

#### Заболевания вульвы в векторе эстетической гинекологии: от программы обследования к действию

влагалище. Со стороны влагалища – сухостью и недостаточным увлажнением, истончением и потерей эластичности слизистой, уменьшением складчатости слизистой влагалища и уменьшением размеров шейки мочевого пузыря. Со стороны уретры – атрофическими изменениями эпителия уретры и выворотом уретры. Генитоуринарный синдром чреват увеличением риска вагинальных инфекций и возникновения язв, дизурическими проявлениями в виде поллакиурии, ноктурии, гиперактивного мочевого пузыря. Пациентки с генитоуринарным синдромом жалуются на сухость, жжение, постоянный зуд в области наружных половых органов, частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, кровянистые выделения после полового акта, укорочение и сужение входа во влагалище. В таких случаях необходим тщательный осмотр наружных половых органов методом вульвоскопии. При этом следует оценить не только состояние слизистой оболочки, представленной многослойным плоским эпители-

ем, но и степень опущения или выпадения половых органов.

В ходе комплексной оценки функции тазовых органов также выполняются проба Вальсальвы и кашлевая проба, проводятся Q-tip тест и рН-метрия. Кроме того, оцениваются тонус мышц таза, исследуются бульбокавернозный и анальный рефлексы, сексуальная функция с помощью валидизированных опросников, анализируются данные дневника мочеиспускания. Еще один инструмент диагностики – индекс вагинального здоровья, который позволяет оценить пять параметров влагалища: объем секреции, уровень рН, эластичность мягких тканей, целостность эпителия, увлажненность стенок.

Достоверным методом оценки морфологического состава тканей считается гистологическое исследование биоптата вульвы и слизистой преддверия влагалища. По мнению А.С. Саидовой, можно назвать уникальным такой метод диагностики, как ультразвуковое сканирование кожи, благодаря которому можно выполнить

<sup>4</sup> Menopause: diagnosis and management. NICE guideline, 2015 // [www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413).



морфофункциональную оценку структуры эпидермиса, дермы, подкожной жировой клетчатки, а также придатков кожи. Патологические участки помогают определить спектры индуцированной лазером аутофлуоресценции слизистой оболочки влагалища.

Особого внимания в терапии генитоуринарного синдрома заслуживают малоинвазивные методы, прежде всего лазерные технологии. Эффективность процедуры зависит в том числе и от адекватности обезболивания.

Перед процедурами на органах малого таза, в частности перед сеансом лазерной терапии, проводится местная или аппликационная поверхностная анестезия. С этой целью используется крем ЭМЛА (лидокаин и прилокаин), который наносится на поверхность наружных половых органов или влагалища толстым слоем, покрывается окклюзионной повязкой и выдерживается пять – десять минут на слизистой половых органов либо 60 минут на коже. Крем ЭМЛА также применяется при удалении остроконечных кондилом вульвы и влагалища. Аппликационная поверхностная анестезия с помощью крема ЭМЛА помогает повысить комфортность проведения процедуры, уменьшает негативную реакцию пациенток на болезненность процедуры, снижает риск возможных осложнений по сравнению с введением анестетиков парентеральным путем. Крем ЭМЛА соответствует всем

требованиям, предъявляемым к топическим анестетикам, поскольку обладает высокой концентрацией, низкой токсичностью, обратимостью действия, быстро впитывается в слизистую и обеспечивает высокий анестезирующий эффект. Кроме того, крем ЭМЛА широко применяется при пластике больших и малых половых губ, влагалища, хирургических операциях при недержании мочи, аугментации точки G, при филлингах, липофиллингах, гиенопластике, лазерных процедурах и т.д.

А.С. Саидова привела несколько клинических примеров успешного лечения обратившихся в НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова пациенток со склероатрофическим лишаем и генитоуринарным синдромом.

Пациентка А., 40 лет. Жалобы на сильный зуд в области наружных половых органов, от которого страдала в течение пяти лет. При первичном осмотре половых органов выявлена гиперемия слизистой влагалища и малых половых губ. Предварительный диагноз – склероатрофический лишай – подтвердило гистологическое исследование биоптата. В отделении эстетической медицины и реабилитации пациентке были проведены два сеанса CO<sub>2</sub>-лазера. Уже после первого сеанса уменьшилась выраженность симптомов и отсутствовала гиперемия. После лазерных процедур пациентке, несмотря на молодой возраст, была назначена локальная эстрогенотерапия кремом Овестин

(эстриол), по окончании которой запланирован курс инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы. А.С. Саидова напомнила схему применения препарата Овестин. При склероатрофическом лишае крем Овестин назначают по одной дозе крема до красной отметки аппликатора каждый день на ночь в течение двух недель, затем по одной дозе на ночь два раза в неделю в течение трех – шести месяцев. Свечи Овестин – по одной свече ежедневно во влагалище один раз в день на ночь в течение одной недели, далее – через день в течение двух недель, затем – два раза в неделю в течение трех – шести месяцев. Пациентка А., 30 лет. На фоне генитоуринарного синдрома у пациентки часто образовывались трещинки в области малой половой губы справа. Пациентке была назначена локальная терапия Овестином для купирования гормонального дефицита и выполнены три сеанса эрбиевым лазером. Лечение позволило предотвратить дальнейшее образование трещин и существенно повысить качество жизни пациентки. При вульвовагинальной атрофии обычно рекомендуется проводить полный курс из трех сеансов лазеротерапии с интервалом 30–60 дней. Однако количество сеансов может меняться в зависимости от степени вагинальной атрофии, наиболее подходящий терапевтический план можно установить с помощью тщательного гинекологического обследования.

гинекология

### Эстетическая гинекология – путь к сексуальности и гармонии в отношениях

Лариса Николаевна ШТАРК, к.м.н., психиатр, сексолог, психотерапевт, определила несколько признаков сексуально зрелой женщины. Один из них заключается в том, что сексуально зрелая женщина хорошо знает свое тело и любит его, легко позволяя партнеру дотрагиваться, целовать и ласкать себя, полностью отдаваясь ощущениям и не

думая при этом о своих недостатках. К сожалению, когда женщина вступает в период перименопаузы, возрастные изменения могут негативно сказаться на ее восприятии себя, уверенности, снизить самооценку, что отразится на сексуальной функции.

В копулятивном цикле женщины выделяют четыре основные стадии: нейрогумораль-



К.м.н.  
Л.Н. Штарк

Эстетические гинекологи помогают решить не только эстетические, но и функциональные проблемы, сохраняют и продлевают молодость женщине, обеспечивают ей психологический комфорт. Предлагаются различные способы лечения, при этом предпочтение отдается не инвазивным вмешательствам, а малоинвазивным и консервативным методам: лазерным технологиям, гормональной терапии, введению филлеров и т.п.

ную, психическую, сенсорную и секреторную.

Крайне важна предварительная нейрогуморальная готовность женщины к половому акту. Половая конституция женщины зависит от содержания уровня гормонов, в основном тестостерона. У женщины с эндокринными проблемами, в том числе с пониженным уровнем эстрогенов, влечение изначально будет снижено. Психическая составляющая включается непосредственно к моменту полового взаимодействия. Женщина должна захотеть близости с конкретным мужчиной и быть готовой к половому акту. Для нее важно состояние здоровья половых органов. Та реактивная депрессия, которая может развиваться в результате негативных ощущений, вызванных нарушением мочеиспускания, генитоуринарным синдромом и т.п., может привести к тому, что женщина будет не готова принять ласки и вступить в половую близость.

Психическая стадия уступает место сенсорной, характеризующейся постепенным возбуждением и смазкой влагалища, с последующей секреторной стадией. Однако вследствие генитоуринарного синдрома и других нарушений процесс смазки может быть нарушен. Если половой акт произойдет, женщина будет испытывать болезненные ощущения, которые могут


зафиксироваться в памяти, и в дальнейшем женщина будет испытывать страх перед половой близостью. Даже в том случае, если женщине удастся, например, с помощью лубриканта, избежать боли и достигнуть копулятивной стадии, из-за атрофических изменений в половых органах она не сможет получить полное удовлетворение от полового акта, поскольку у нее не сформируется оргастическая манжетка. Как происходит изменение гениталий в норме при копулятивном цикле? При возбуждении мышцы преддверия влагалища приходят в тонус, половые губы набухают, клитор увеличивается, происходит элевация матки, расширяется задняя часть влагалища и за счет усиления кровенаполнения образуется оргастическая манжетка, которая при наступлении оргазма ритмично сокращается. В случае атрофических изменений этот механизм может быть нарушен.

Сексуальная функция – парная функция. От нелеченых возрастных изменений будет страдать не только женщина, но и мужчина ввиду отсутствия желания у женщины половых контактов с партнером. Кроме того, если мужчина уже вступает в период инволюции, для него перерыв в половых отношениях может оказаться роковым. Это можно объяснить феноменом Н.А. Белова, в основе которого лежит

простато-тестикулярное взаимодействие. Отсутствие опорожнения простаты, уменьшение ее активности как железы с внешней секрецией приводит к подавлению тестикулярной активности, снижению внутрисекреторной активности яичек, что в свою очередь уменьшает выработку секрета в предстательной железе. В молодом возрасте организм с этим справится, но в зрелом возрасте после длительного перерыва восстановить сексуальную функцию мужчины может оказаться затруднительным.

«Таким образом, от гинекологического здоровья женщины и ее психологического самочувствия зависят сексуальное здоровье мужчины и гармония в семье», – констатировала Л.Н. Штарк, завершая выступление.

### Заключение

Опущение и выпадение тазовых органов, подтекание мочи при физических нагрузках, кашле, смехе, гиперактивный мочевого пузыря, хроническая изнуряющая тазовая боль – вот неполный перечень тех вопросов, с которыми пациентки обращаются к эстетическим гинекологам. Специалисты помогают решить не только эстетические, но и функциональные проблемы, сохраняют и продлевают молодость женщине, обеспечивают ей психологический комфорт. Гинекологическое здоровье женщины возвращает сексуальную гармонию в семью. Современная эстетическая гинекология предлагает различные способы лечения заболеваний женской половой сферы, при этом предпочтение отдается не инвазивным вмешательствам, а малоинвазивным и консервативным методам: лазерным технологиям, гормональной терапии, введению филлеров, PRP-технологиям, RF-лифтингу и т.п. 

# ЭМЛА®

(лидокаин+прилокаин)

## ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ КОЖИ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ<sup>1,2</sup>

- Крем ЭМЛА® позволяет врачу уверенно провести болезненную процедуру с комфортом для пациента.<sup>4</sup>
- В отличие от косметических средств, производителем ЭМЛА® ведётся постоянный мониторинг безопасности препарата.<sup>6</sup>
  - В формулу ЭМЛА® не входят консерванты.<sup>1</sup>
  - Крем разрешен для применения от 0 мес.<sup>1</sup>

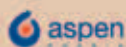
### ПРИ КАКИХ ПРОЦЕДУРАХ ПРИМЕНЯЕТСЯ ЭМЛА®<sup>3,5</sup>

- БИОРЕВИТАЛИЗАЦИЯ ● МЕЗОТЕРАПИЯ ● ЭПИЛЯЦИЯ
- ПИЛИНГ ● ЛАЗЕРНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ● БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ● ПЕРМАНЕНТНЫЙ МАКИЯЖ



#### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЭМЛА® крем для местного и наружного применения (изменение №3 от 13.01.2015). Регистрационное удостоверение лекарственного средства П N014033301
2. Е.А. Раннева. Применение крема ЭМЛА® 5% в практике дерматокосметолога. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2009, №2: 44-49
3. Е.А. Раннева. Применение крема ЭМЛА® в комплексной коррекции косметических недостатков. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2010, №2: 48-53.
4. В.Г. Лебедев с соавт. Анестезия в дерматокосметологии. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2010, №5: 36-41.
5. Robert A. Koppeil et al. The Efficacy of EMLA® versus ELA-Max for Pain Relief in Medium-Depth Chemical Peeling: A Clinical and Histopathologic Evaluation, Dermatol Surg 2000, 26:61-64.
6. Клинический обзор: клиническое документальное подтверждение по переклассификации ЭМЛА® крем 5% и ЭМЛА® пластырь 5% из рецептурных в нераспорядочные препараты. 14 декабря 2011 (Clinical Overview: Clinical Documentation for Reclassification of EMLA® Cream 5% and EMLA® Patch from Medical Prescription Products to Non-prescription Products, 14 December 2011)



ЭМЛА® товарный знак – собственность компании АстраЗинекс. ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва, Преображенский наб., д. 6, стр.2, Бизнес-Центр «Империум Тауэр», 31 этаж, телефон/факс: +7 (495) 969-20-51, [aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

# Предменструальный синдром: заблуждения и реалии

В рамках Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» состоялась панельная дискуссия о ведении пациенток с таким распространенным в клинической практике состоянием, как предменструальный синдром. В дискуссии приняли участие ведущие отечественные специалисты – профессор В.Н. Прилепская, профессор Н.М. Подзолкова, к.м.н. Э.Р. Довлетханова. Рассматривались этиология, патогенез, методы диагностики и лечения предменструального синдрома, в частности таких его проявлений, как нервно-психические, вегетососудистые, обменно-эндокринные нарушения. Особое внимание было уделено качеству жизни женщины, страдающей предменструальным синдромом.



Д.м.н., профессор  
В.Н. Прилепская

Открывая симпозиум, заместитель директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ отметила, что предменструальный синдром (ПМС), который еще называют синдромом предменструального напряжения, рассматривается как сложный патологический симптомокомплекс.

## Предменструальный синдром и качество жизни современной женщины

Некоторые исследователи считают, что ПМС возникает почти у каждой женщины и проявляется легкими симптомами, которые женщина не расценивает как болезненное состояние. В целом от 25 до 90% женщин страдают ПМС, в том числе от 2 до 19% – тяжелыми формами. Частота встречаемости ПМС зависит от возраста. У женщин до 30 лет признаки ПМС наблюдаются в 20% случаев, после 30 лет проявления ПМС отмечают практически половина женщин, после 40 лет – 55%<sup>1</sup>. Есть данные, что ПМС подвержены эмоционально лабильные пациентки астенического телосложения, с дефицитом массы тела, а также женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом. Качество жизни – показатель, интегрирующий физические, психологические, эмоциональные и социальные характеристики человека, что в целом отражает его способность адаптироваться к проявлениям болезни, в том

числе не связанным со здоровьем. У женщин с ПМС способность адаптироваться к проявлениям болезни и социальной деятельности (на работе, в жизни) существенно нарушена. Для них характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессия<sup>2</sup>. Все это значительно снижает качество жизни женщины. Многие пациентки, страдающие ПМС, с ужасом ожидают наступления второй фазы цикла, понимая, что их поведение в этот период не будет соответствовать истинным характерологическим особенностям. Среди факторов риска ПМС выделяют наследственность, острый или хронический эмоциональный стресс, предшествующие гинекологические заболевания, психические заболевания, умственное и эмоциональное напряжение и др. Существует несколько теорий, представляющих этиопатогенетические механизмы возникновения ПМС: гормональная, аллергичес-

<sup>1</sup> Свидиная Е.А., Есина Е.В. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Тайм Фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома // РМЖ. 2015. Т. 23. № 14. С. 825–829.

<sup>2</sup> Ледина А.В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.

кая, теория «водной интоксикации», гипердренокортикальной активности и увеличения альдостерона, психосоматическая теория. Однако вне зависимости от теоретического обоснования при ПМС всегда нарушена секреция основных гормонов: эстрогена, прогестерона, серотонина в лютеиновую фазу менструального цикла. Типичные признаки ПМС хорошо известны: тянущие боли внизу живота, нагрубание молочных желез, отеки, головные боли, раздражительность и пр. В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных проявлений можно выделить четыре формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую (рис. 1). Среди основных принципов и методов лечения ПМС – соблюдение режима труда и отдыха, регулярные занятия спортом, рациональное питание, хороший сон.

Симптоматическая терапия, которая может быть назначена лечащим врачом, включает седативные препараты, антидепрессанты, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, при аллергических реакциях – антигистаминные, сосудистые препараты для улучшения кровообращения в центральной нервной системе, мочегонные при отечной форме, гормональные средства (гормональные контрацептивы). В основном это содержащие дроспиренон препараты, которые обладают целым рядом положительных свойств. Предпочтительнее назначать препараты в пролонгированном режиме.

Для коррекции психических расстройств при ПМС в качестве первой линии предлагается использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам. Лечение прерывистыми курсами или в постоянном режиме дает высокий эффект. Но при выраженных психических рас-



Рис. 1. Клиническая картина ПМС

стройствах, в том числе при депрессии, женщине настоятельно рекомендуется проконсультироваться у психиатра или психоневролога. Важную роль в лечении ПМС играет фитотерапия – применение лекарственных препаратов на растительной основе. Поскольку фитопрепараты – это лекарственные средства, созданные из экстрактов растений, состоящих в свою очередь из растительных клеток, то по структуре они имеют много общего с веществами, образующимися в клетках животных и человека. Переносимость этих веществ гораздо лучше, чем имеющих химическую основу. Кроме того, побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются реже, часто они не столь значимы и менее выражены. Фитопрепараты имеют значительно меньше противопоказаний. Эффект фитопрепаратов наступает медленнее, но он более стойкий и продолжительный, чем у синтетических препаратов. Национальная ассоциация по лечению ПМС США представила

в 2016 г. обновленное руководство, в котором отмечает эффективность фитопрепарата, созданного на основе плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) (уровень рекомендации В)<sup>3</sup>. Витекс священный известен во всем мире и используется с древних времен. Он обладает допаминергическими свойствами, избирательно блокирует синтез пролактина, снижает уровень фолликулостимулирующего гормона, способствует устранению дисбаланса половых гормонов, проявляет антиоксидантный эффект, воздействует на опиоидные рецепторы. Экстракт витекса священного, который входит в состав препаратов Циклодинон® и Мастодион®, эффективно снижает проявления ПМС. Были получены статистически достоверные изменения средних показателей ПМС-опросников после трех менструальных циклов лечения по сравнению с исходными данными. При этом побочные реакции не возникли ни у одной пациентки на фоне приема препарата, содержащего витекс священный<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Guidelines on premenstrual syndrom / National Association for Premenstrual Syndrome // [www.pms.org.uk/assets/files/guidelinesfinal60210.pdf](http://www.pms.org.uk/assets/files/guidelinesfinal60210.pdf).

<sup>4</sup> Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта авраамова дерева // Проблемы репродукции. 2007. № 2. С. 30–36.

Было изучено качество жизни пациенток с ПМС средней и тяжелой степени тяжести до и после лечения фитопрепаратом на основе витекса священного и комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режиме «24+4». В результате лечения улучшилось состояние пациенток, качество их жизни. Более выраженный эффект отмечен в отношении об-

менно-эндокринных и физических проявлений ПМС (снижения аппетита, вздутия живота, мастодинии, масталгии и болевых проявлений)<sup>5</sup>. Заканчивая выступление, профессор В.Н. Прилепская еще раз напомнила, что ПМС – это патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Его этиология и патогенез до настоящего времени изучены недостаточно, но

определены направления в диагностике, лечении и профилактике, которым необходимо следовать. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывать состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС, переносимость терапии и т.д. Своевременно назначенное лечение позволит предотвратить переход легкой формы ПМС в тяжелую.



К.м.н.  
Э.Р. Довлетханова

**Д**оклад ведущего научного сотрудника Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, к.м.н. Эльмиры Робертовны ДОВЛЕТХАНОВОЙ был посвящен клиническим и лечебным аспектам ПМС.

Все множество симптомов ПМС можно разделить на поведенческие и физические. К поведенческим относятся усталость, раздражительность, забывчивость, нарушение сна, лабильное настроение, интенсивный гнев, конфликтность, снижение интереса к обычной деятельности, социальная изоляция, трудности с концентрацией. К физическим – нарушение аппетита, различные желудочно-кишечные расстройства, вплоть до тошноты и рвоты, повышенная чувствительность груди – масталгия, мышечные и головные боли, повышение температуры,

### Клинические проявления и лечение предменструального синдрома

отечность, прибавка в весе и т.д. Обилие проявлений – на сегодня известно более 200 симптомов – обусловлено сложной этиологией ПМС.

Достоверные и общедоступные критерии диагностики ПМС отсутствуют. Необходимо опираться в первую очередь на тщательно собранный анамнез и характерные клинические симптомы (психоэмоциональные, обменно-эндокринные и др.), цикличность их проявления (до менструации) и исчезновения (после нее). Диагноз ПМС устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10, при наличии одного или нескольких симптомов и периодичности (симптомы беспокоят женщину только в лютеиновой фазе менструального цикла).

Дифференциальную диагностику ПМС в первую очередь проводят с различными психическими заболеваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные болезни. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и др.

Перед назначением лечения требуется комплексное обследование, направленное на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При необходимости для консультации привлекаются смежные специалисты: психоневролог, гастроэнтеролог, терапевт. Женщин с тяжелой формой ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования, возможно для выполнения молекулярно-генетического исследования. Получены данные, которые свидетельствуют об ассоциации полиморфизма ряда генов с клиническими симптомами заболевания. Лечение ПМС достаточно разнообразно, поскольку требуется нивелировать все проявления и симптомы, которые беспокоят женщину. Назначаются гормональные препараты, антидепрессанты, диуретики, различные витаминные препараты и микроэлементы, польза от которых подтверждена рядом исследований, противовоспалительные средства, рекомендуется изменить рацион питания и регулярно выполнять физические упражнения, при необходимости проводится психотерапия.

В качестве гормональной терапии используются комбинированные оральные контрацептивы, гестагенные препараты.

<sup>5</sup> Ледина А.В., Прилепская В.Н. Качество жизни женщин с предменструальным синдромом в динамике лечения негормональными и гормональными препаратами // Гинекология. 2014. Т. 16. № 3. С. 28–31.

В большом количестве публикаций говорится об успешном применении при ПМС витаминов и микроэлементов.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) – кофактор, необходимый для синтеза катехоламинов и дофамина. Витамин осуществляет коррекцию обмена в нейротрансмиттерах, что обосновывает его применение при депрессивных состояниях, раздражительности, отеках, головной боли, метеоризме. Ранее пиридоксин назначали в достаточно больших дозах – до 500 мг, но на сегодняшний день считаются эффективными небольшие дозы (от 50 до 200 мг на протяжении всего менструального цикла или с 16-го по 28-й день на протяжении трех месяцев).

Витамин Е облегчает масталгию и может быть назначен в течение всего менструального цикла, но лучше – в лютеиновую фазу.

Дефицит магния может привести к симптомам ПМС. Женщины, которые получали содержащие магний препараты, отмечали улучшение состояния. Уменьшить уровень усталости и выраженность депрессии у женщин с ПМС возможно с помощью приема препаратов кальция.

В 2016 г. Королевская коллегия акушеров и гинекологов Великобритании представила руководство по ведению женщин с ПМС, в котором рекомендует использовать, помимо витаминных препаратов, растительные экстракты: гинкго билобу, шафран и витекс священный<sup>6</sup>.

Витекс священный проявляет целый ряд эффектов, оказывая влияние на патогенетические механизмы развития ПМС: секрецию пролактина, гонадотропного рилинг-гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Э.Р. Довлетханова выделила два препарата, содержащих витекс свя-

щенный, – Мастодинон® и Циклодинон®. Циклодинон® представляет собой лекарственный растительный монопрепарат. Его назначают для лечения нарушения менструального цикла, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы. Препарат также влияет на симптомы ПМС, устраняя головную боль, отеки, нормализуя психическую лабильность, масталгию. Курс лечения составляет не менее трех месяцев, без перерывов на время менструации и при необходимости может быть продлен.

Проведенное в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова исследование подтвердило эффективность применения Циклодинона у женщин с ПМС средней тяжести и тяжелыми формами. Были отмечены достоверное уменьшение проявлений ПМС, улучшение качества жизни (рис. 2)<sup>7</sup>.

Мастодинон® – комбинированный лекарственный фитопрепарат. Наибольшую эффективность препарат продемонстрировал в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, синдрома мастодинии, а также ПМС. Длительность курса лечения составляет не менее трех месяцев без перерыва на время менструации.

В целом ряде исследований было доказано, что Мастодинон® нормализует состояние вегетативной нервной системы при ПМС и купирует болезненные состояния в молочных железах. Одно из исследований показало положительную динамику индекса Кердо, который отражает наличие и степень вегетативного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, на фоне лечения Мастодиномом<sup>8</sup>. У пациенток после терапии Мастодиномом наблюдалась нормализация

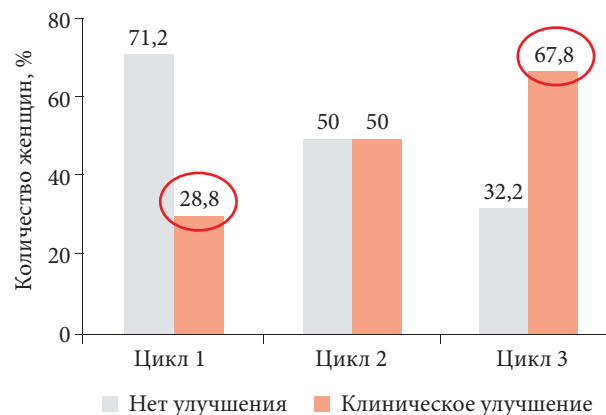


Рис. 2. Выраженность симптомов у женщин с ПМС на фоне приема Циклодинона в течение трех месяцев (данные ПМС-опросников)

функционального состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

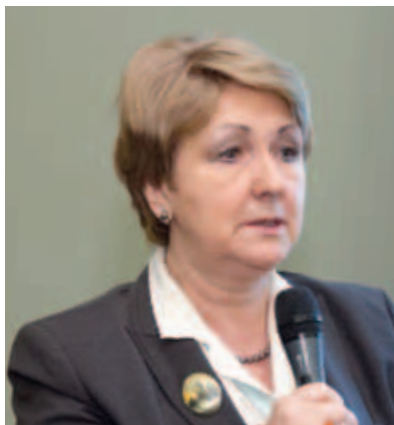
В заключение Э.Р. Довлетханова отметила ряд преимуществ фитопрепаратов перед синтетическими средствами: широкий терапевтический спектр действия, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов. Кроме того, фитопрепараты могут использоваться столь длительно, сколько это необходимо. И что немаловажно, применять фитопрепараты могут женщины, имеющие противопоказания к гормональной терапии.

Таким образом, тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцирована с учетом тяжести течения. Важную роль играют профилактические меры, направленные на улучшение физического и психоэмоционального состояния женщины с помощью диеты, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок, коррекции образа жизни, физических упражнений и, возможно, физиотерапевтического лечения.

<sup>6</sup> Management of premenstrual syndrome: green-top guideline No. 48 // BJOG. 2017. Vol. 124. № 3. P. e73–e105.

<sup>7</sup> Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagiyeva A.V., Revazova F.S. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // Maturit. 2006. Vol. 55. Suppl. 1. P. S55–S63.

<sup>8</sup> Сотникова Л.С., Удут Е.В., Федосова Л.Н., Драничникова О.С. Роль вегетативной регуляции в патогенезе диффузной дисплазии молочных желез // Акушерство и гинекология. 2013. № 11. С. 53–58.



Д.м.н., профессор  
Н.М. Подзолкова

Неотъемлемой составляющей женской репродуктивной системы являются молочные железы. Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна ПОДЗОЛКОВА напомнила, что молочные железы подвержены влиянию множества гормонов, в том числе гормонов щитовидной железы, надпочечников, а также поджелудочной железы. Основную роль в регуляции процессов в молочной железе играют эстрогены, прогестерон, андрогены и пролактин. Их нормальное соотношение – залог здоровья молочной железы. При нарушении физиологического гормонального равновесия могут возникать различные патологические состояния. В репродуктивном периоде синтез эстрогенов осуществляется в яичниках, в постменопаузе – внегонадно (в печени, жировой и мышечной ткани, ткани молочной железы). Эстрогены усиливают васкуляризацию (отек соединительной ткани), стимулируют гипертрофию междольковой соединительной ткани (вызывают фиброзные изменения), усиливают синтез ДНК и митотическую активность в эпителии протоков (гиперпролиферация и форми-

### Молочные железы и гормоны

рование кист). Не случайно ряд факторов риска развития рака молочной железы связан с воздействием эстрогенов. Это и возраст менархе, и время наступления менопаузы, и индекс массы тела, и время назначения менопаузальной гормональной терапии. На взаимодействии эстрогенов и прогестерона строится гормональный баланс, который определяет здоровье молочной железы. Прогестерон блокирует рецепторы эстрогена, что приводит к уменьшению всасывания жидкости и соответственно уменьшению отека и боли, а также стимулирует продукцию ферментов, метаболизирующих эстрадиол. За счет подавления пролиферации и уменьшения сдавления млечных протоков происходит уменьшение фиброза и размеров кист. Как было показано в исследованиях, циркулирующие в крови различные концентрации свободного эстрадиола и эстрогена не влияют на риск возникновения рака молочной железы. Изменение концентрации гестагенов в крови также практически не оказывает влияния на злокачественные новообразования. Таким образом, концентрация половых гормонов в крови не так важна, но происходящее на уровне органа-мишени (местный уровень гормонов) имеет первостепенное значение. Локальная гиперэстрогения – причина доброкачественных заболеваний молочных желез: циклической мастодинии, фиброаденомы (четко ограниченной доброкачественной опухоли), кист, доброкачественной дисплазии молочных желез. Основные симптомы доброкачественной дисплазии молочной железы, или мастопатии, – болезненные ощущения в молочных железах различного характера и интенсивности (масталгия или

мастодиния), усиливающиеся в предменструальные дни, ощущение увеличения объема молочных желез, уплотнения, обнаруживаемые и самой женщиной при самоосмотре. В то же время мастопатия может протекать и бессимптомно. Следовательно, циклическая мастодиния – повод для того, чтобы тщательно проверить молочные железы у пациентки.

Особое внимание необходимо обратить на увеличение плотности молочной железы, что наблюдается у 20% женщин в раннем репродуктивном периоде. В старшем возрасте гормональные заболевания начинают конкурировать по частоте с раком молочной железы. И чем больше плотность молочной железы, тем выше вероятность злокачественных новообразований. В 2006 г. во Франции была опубликована статья, которая выделила циклическую масталгию как фактор возможной патологии молочной железы<sup>9</sup>. На сегодняшний день считается, что это один из клинических маркеров рака молочной железы.

Еще один важный гормон – пролактин, который в основном вырабатывается в аденогипофизе. Основным регулятором выработки пролактина – дофамин, но есть еще источники внегипофизарной продукции пролактина, в том числе эпителий молочной железы. Наиболее характерное проявление гиперпролактинемии – симптомокомплекс, возникающего на фоне повышенного содержания пролактина в крови, – нарушение функции репродуктивной системы. Однако однозначное мнение о том, имеет ли отношение пролактин к формированию доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, еще не сложилось. Одни исследова-

<sup>9</sup> *Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 6. P. 1229–1231.*





Bionorica®

# Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

# Мастодинон®

Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



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



## Природа. Наука. Здоровье.

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

РЕКЛАМА



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стеблелист василистник



Лилия тигровая



Чилибуха игнация

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ния корреляцию не выявляют<sup>10</sup>, результаты других подтверждают эту связь<sup>11</sup>.

На сегодняшний день признана роль пролактина в развитии дисгормональных заболеваний молочной железы и рака молочной железы при повышенном локальном синтезе пролактина маммарным эпителием. Под влиянием высокой локальной концентрации пролактина повышаются клеточная пролиферация, подвижность клеток, васкуляризация опухоли. Высокая локальная концентрация пролактина приводит к 60%-ному росту риска ER+ рака, снижению эффективности лечения рака молочной железы с увеличением вероятности рецидивов, а также развитию гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии, сходных с *in situ*<sup>12</sup>. Предполагается вклад пролактина и в развитие рака простаты, языка, колоректального рака и рака матки и яич-

ников. Это обусловлено тем, что пролактин-индуцированный белок, экспрессия которого регулируется пролактином, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и повышает их способность к инвазии. Если у женщины на протяжении длительного периода времени наблюдается гиперпролактинемия, не исключено, что у нее может развиться рак молочной железы<sup>13</sup>.

Особенности патогенеза ПМС обусловили новые направления в лечении пациенток с проявлениями данного синдрома, а также с гиперпролактинемией, используемые в настоящее время – каберголин и Мастодион® и перспективные – моноклональные антитела, которые блокируют экстрацеллюлярную часть пролактиновых рецепторов, то есть затрудняют реализацию проканцерогенного эффекта пролактина (сейчас проходят первую фазу клинических исследований).

В России зарегистрированы три препарата, показанные при мастодинии. С одной стороны, важно привести в равновесие соотношение эстрогенов и прогестерона на уровне клетки – так действует Прожестожель. С другой стороны, необходимо нормализовать метаболизм – таков механизм Индинола форте и фитопрепарата Мастодион®. Важно отметить, что Мастодион® оказывает дофаминергическое действие, влияя на содержание пролактина. Нормализация соотношения гормонов на уровне органов-мишеней уменьшает риск возникновения доброкачественных изменений молочной железы. Исследования демонстрируют эффективность лечения масталгии при использовании Мастодиона. Более чем 70% пациенток, принимавших Мастодион® в течение трех месяцев, отмечали снижение интенсивности масталгии.

### Заключение

В ходе симпозиума было отмечено, что тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной. Лечение проводится в основном в условиях диспансерного наблюдения, а выбор метода и длительность лечения зависят от тяжести течения синдрома, состояния здоровья женщины, гинекологического статуса результатов обследования. Женщин с тяжелыми формами ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования. Эксперты сделали акцент на возможностях фармакотерапии ПМС, отмечая эффективность и безопас-

ность применения фитопрепаратов Циклодинон® и Мастодион® («Бионорика»).

Мастодион® – растительный негормональный препарат для лечения диффузных форм мастопатии, мастодинии и ПМС. Прием препарата способствует нормализации гормонального фона, устраняет боли в молочных железах, улучшает самочувствие во время менструации. Применяется при ПМС, фиброзно-кистозной мастопатии, нарушении менструального цикла и/или бесплодии. Циклодинон® – растительный негормональный препарат для лечения нарушений менструального цикла, ПМС и мастодинии.

Применяется при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы, масталгии и ПМС. Удобен благодаря однократному суточному приему. Хотя фармакологические эффекты витекса священного были известны в течение длительного времени и использовались в лечении различных нарушений, фармакологические механизмы были уточнены компанией «Бионорика» в ходе научных исследований. Высококачественный экстракт витекса священного, который является компонентом растительных препаратов Мастодион® и Циклодинон®, создается по запатентованной методике, благодаря чему сохраняются все лечебные свойства растения. ♡

<sup>10</sup> Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Bush T.L. et al. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer // Cancer Detect. Prev. 1994. Vol. 18. № 2. P. 79–85.

<sup>11</sup> Tworoger S.S., Eliassen A.H., Sluss P., Hankinson S.E. A prospective study of plasma prolactin concentration and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 12. P. 1482–1488.

<sup>12</sup> Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective // J. Gland. Biol. Neoplasia. 2008. Vol. 13. № 1. P. 41–53.

<sup>13</sup> Tikk K., Sookthai D., Johnson T. et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25. № 7. P. 1422–1428.



# III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

**12 октября 2017 | Москва**

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»  
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»  
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко  
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»  
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов


## **В ПРОГРАММЕ:**



- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,  
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО!**

*Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2017*

Реклама

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)  
+7 916 785 93 86

 [doc@mrt24.ru](mailto:doc@mrt24.ru)  
 [www.neurology-msk.ru](http://www.neurology-msk.ru)

# Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

**Антиагрегант<sup>1</sup>**

**Вазодилатирующее средство<sup>1</sup>**

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120<sup>1</sup>

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40<sup>1</sup>

- **Улучшает микроциркуляцию<sup>1</sup>**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов<sup>1</sup>**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами<sup>1</sup>**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилаторами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000-1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 - 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225-450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)  
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**