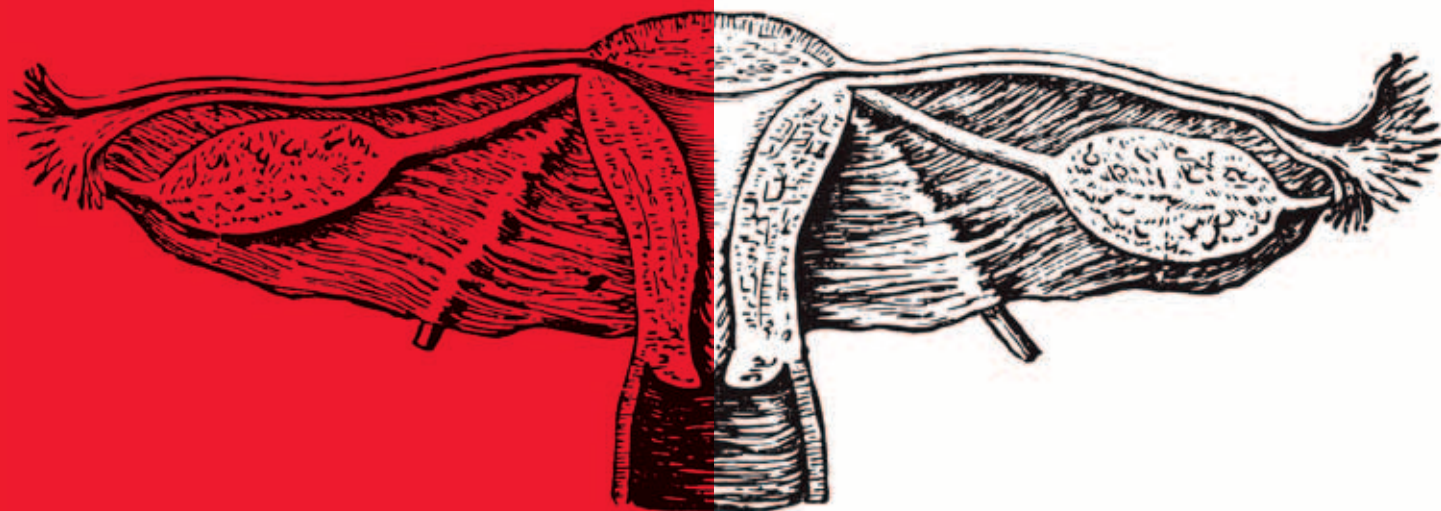


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

акушерство и гинекология №3–4, 2018



№

37

Репродуктивные
и перинатальные
риски у беременных
с аутоиммунным
тиреоидитом

4

Эпигенетическая терапия
при воспалительных
заболеваниях шейки
матки

20

Комбинированные
противомикробные
препараты в лечении
вагинальных инфекций

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Инновации
для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Выпускается с удобным аппликатором



www.esparma-gmbh.ru

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015.
КЛОТРИМАЗОЛ 2% Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017.
Реклама.

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

Эффективная
фармакотерапия. 37/2018.
Акушерство
и гинекология. № 3—4

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.В. БАДЮКИН

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

докт. мед. наук, проф. Д.С. БОРДИН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. БУЛАНОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук Ю.Ю. КИРЯЧКОВ

докт. мед. наук, проф. Г.Г. КРИБОБОРОДОВ

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 М.В. ПЕТРОВА

докт. мед. наук, проф. Н.А. ПЕТУНИНА

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

докт. мед. наук, проф. В.И. РУДЕНКО

докт. мед. наук Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

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

докт. мед. наук, проф. О.М. СМЕРНОВА

докт. мед. наук, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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. ЛЕВАНОВ, 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. СИНИЧКИН

Руководитель проекта «Акушерство и гинекология»

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

Выпускающий редактор А. КЯЖИНА

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.umedr.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.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Клинические исследования

- Н.А. ТАТАРОВА, С.В. ПЕТРОВА, М.С. АЙРАПЕТАН
Осложнения беременности на фоне аутоиммунного тиреоидита 4

Лекции для врачей

- Н.И. ЧЕРНОВА, Т.Н. БЕБНЕВА
Возможности диагностики и лечения кандидозного вульвовагинита
на современном этапе 12

Медицинский форум

- Акция «Волна здоровья» взяла курс на Черное море 16
Дисплазии шейки матки.
Открываем новые горизонты профилактики и лечения 20
Место комбинированных препаратов в лечении вагинальных инфекций 28
Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика 36
Эндометриоз: на пути к решению проблемы 46

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 37. Obstetrics
and Gynecology. Issue 3–4

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.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci

G.G. KRIVOBORODOV, 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.

M.V. PETROVA, MD, DMSci

N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.

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

V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.

Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci

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

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

O.M. SMIRNOVA, 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

Clinical Studies

- N.A. TATAROVA, S.V. PETROVA, M.S. AYRAPETYAN
Complications of Pregnancy on the Background of Autoimmune Thyroiditis 4

Clinical Lectures

- N.I. CHERNOVA, T.N. BEBNEVA
Possibilities of Diagnosis and Treatment of Candidal Vulvovaginitis
at the Present Stage 12

Medical Forum

- Action 'Health Wave' Headed for the Black Sea 16
Cervical Dysplasia. We Opening Up New Horizons in the Prevention and Treatment 20
Place of Combination Drugs in Vaginal Infections Treatment 28
Folate Contraception and Real Clinical Practice 36
Endometriosis: on the Way to the Problem Solution 46

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Предрак шейки матки (неинвазивная диагностика, неинвазивная терапия, принципы реабилитации)
- Рак и беременность
- Рак и репродуктивная медицина
- Возможности современной радиологии в лечении опухолей и рецидивов РРО
- Лучевая и ядерная диагностика при заболеваниях РО

ОРГАНИЗАТОРЫ



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Российское общество
специалистов по
профилактике и лечению
опухолей репродуктивной
системы (РОСОРС)



Российское общество
акушеров-гинекологов
(РОАГ)



Министерство
промышленности и торговли
Российской Федерации

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России



МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи»



НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова

КОНТАКТЫ

За информацией по научной программе обращайтесь:

Ашрафян Лев Андреевич

Тел.: +7 (495) 531 44 44, доб. 2020

e-mail: levaa2004@yahoo.com

За информацией по поводу участия обращайтесь:

Марина Иванова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 207

Моб.: +7 (926) 698-15-40

e-mail: m.ivanova@ctogroup.ru

Осложнения беременности на фоне аутоиммунного тиреоидита

Н.А. Татарова^{1,2}, С.В. Петрова², М.С. Айрапетян^{1,2}

Адрес для переписки: Нина Александровна Татарова, nina-tatarova@yandex.ru

В статье приведены результаты изучения репродуктивных потерь и перинатальных осложнений у женщин с аутоиммунным тиреоидитом, в соответствии с которыми определены факторы риска развития гипотиреоза при беременности.

Ключевые слова: беременность, осложнения, аутоиммунный тиреоидит

Введение

Распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста составляет 10–26% [1–3]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – основная причина первичного гипотиреоза (частота манифестного гипотиреоза у женщин составляет 3–6%, субклинического – 7–10%) [4–6].

Среди тиреоид-специфических генов ответственными за развитие аутоиммунных нарушений щитовидной железы признаются ген тиреоглобулина и ген рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) [7]. Предполагается, что эти гены помимо участия в развитии функциональных нарушений щитовидной железы играют ключевую роль в выработке антител к ней [5, 8, 9]. Наличие анти тиреоидных антител ассоциируется с повышенным риском невынашивания беременности, привычного невынашивания и преждевременных родов [6]. По данным A. Stagnaro-Green и соавт., риск самопроизвольного аборта в первом триместре беременности у женщин с бессимптомным АИТ в два – четыре раза выше, чем у женщин без тиреоидной патологии [8]. Беременность и роды на фоне АИТ осложняются ранним токсикозом, железодефи-

цитной анемией, преэклампсией, хронической внутриутробной гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода [4, 10]. Важнейшая функция тиреоидных гормонов состоит в обеспечении развития большинства органов и систем на протяжении всего эмбриогенеза, начиная с первых недель беременности. Именно дисбалансу тиреоидных гормонов матери во время беременности отводится ведущая роль в нарушении психоневрологического развития детей [3, 7–9, 11]. У детей, рожденных от матерей с патологией щитовидной железы, высока частота перинатальной энцефалопатии, анемии, врожденных пороков развития с поражением центральной нервной системы (гидроцефалии, микроцефалии) и эндокринной системы (врожденного гипотиреоза, тиреотоксикоза) [5, 9].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные профилактике и лечению репродуктивных нарушений у женщин с АИТ, вопросы тактики ведения этой категории пациенток крайне противоречивы [2]. Не ясно, требуется ли лечение при эутиреоидном варианте АИТ с высоким титром антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Отсутствует единая схема замести-

тельной терапии левотироксином (L-тироксинам) с отменой препарата на различных сроках гестации. Четко не определены факторы включения пациенток с АИТ в группу риска развития гипотиреоза при последующей беременности.

Цель исследования

Изучить репродуктивные и перинатальные риски у женщин с АИТ, разработать эффективные методы профилактики и лечения осложнений беременности и родов.

Материал и методы

После иммуноферментного и ультразвукового исследования щитовидной железы 119 беременных были разделены на две группы в зависимости от показателей активности щитовидной железы (уровней ТТГ, свободного тироксина (св. Т₄), АТ-ТПО) и результатов ультразвукового исследования. В основную группу вошли 66 беременных с признаками АИТ, в контрольную – 53 беременные без признаков АИТ. Группу сравнения составила 161 женщина 26–28 лет с репродуктивными потерями в анамнезе на различных сроках гестации:

- первая подгруппа – 129 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе до 15-й недели беременности;
- вторая подгруппа – 22 женщины с самопроизвольным прерыванием беременности и очень ранними преждевременными родами во втором триместре (на сроке 16–27 недель);
- третья подгруппа – десять женщин с преждевременными родами на сроке 28–37 недель.



Таблица 1. Репродуктивные потери у женщин группы сравнения на разных сроках гестации, абс. (%)

Показатель	Срок прерывания беременности			Всего
	до 15 недель (первая подгруппа)	16–27 недель (вторая подгруппа)	28–37 недель (третья подгруппа)	
Замершая (неразвивающаяся) беременность	69 (53,5)*	2 (9,1)*	0 (0,0)	71 (44,1)
Самопроизвольный аборт	43 (33,3)*	16 (72,8)*	1 (10,0)*	60 (37,3)
Внематочная беременность	16 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (9,9)
Аntenатальная гибель плода	0 (0,0)	3 (13,6)*	6 (60,0)*	9 (5,6)
Врожденный порок развития плода	1 (0,8)*	1 (4,5)	3 (30,0)*	5 (3,1)

* $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Проводилась оценка гинекологической патологии с целью выявления гормонально-зависимых заболеваний. В первую очередь учитывались симптоматические проявления со стороны эндокринной системы, отягощение наследственности по заболеваниям щитовидной железы. Особое внимание уделялось малым симптомам, характеризующим снижение функции щитовидной железы: склонности к запорам, сухости кожи, выпадению волос, ломкости ногтей, сонливости, нарушению сна, вялости, апатичности, эмоциональной лабильности.

Ведение беременных по триместрам осуществлялось в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. В течение настоящей беременности оценивались такие особенности, как симптомы токсикоза первой половины беременности, гестоз, частота угрозы прерывания беременности, анемия беременных.

Анализировались исходы родов: срок гестации, особенности течения, длительность родового акта и безводного периода. Состояние новорожденных оценивалось по таким параметрам, как случаи гипоксии плода, баллы по шкале Апгар, антропометрические показатели, неонатальный скрининг на наследственные заболевания (врожденный гипотиреоз). Все женщины прошли общее клинико-лабораторное обследование:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- определение содержания в сыворотке крови ТТГ, св. T_4 , АТ-ТПО (методом иммуноферментного анализа);

- анализ на хроническую урогенитальную инфекцию.

Всем пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы и скрининг на 12–14-й, 22–24-й и 32–34-й неделях гестации (использовался ультразвуковой аппарат Siemens Sonolini G-40). Особое внимание уделялось исследованию головного мозга плода, поскольку именно врожденные пороки развития головного мозга чаще всего формируются при патологии щитовидной железы у матери.

При статистической обработке данных наличие или отсутствие различий в показателях устанавливалось дифференцированно в основной группе, группе сравнения и контрольной группе. Достоверность различных показателей анализировалась с помощью критерия знаков, парного Т-критерия Вилкоксона, парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий определяли с доверительным интервалом более 95% (p – для t-критерия и p – для Т-критерия). Статистически материал обрабатывался с помощью параметрических и непараметрических методов, реализованных в пакете программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft).

Результаты и их обсуждение

Анализ репродуктивных потерь у женщин с АИТ показал, что наибольшее число неблагоприятных исходов беременности (129 случаев, 80,1%) пришлось на первый триместр (до 15-й недели гестации). В этот период прерывание беременности происходило, как правило, по типу неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта (табл. 1).

Среди причин репродуктивных потерь одно из ведущих мест принадлежало эндокринной патологии. На это указывала отягощенность анамнеза по заболеваниям щитовидной железы у 16,7% женщин в подгруппе с репродуктивными потерями до 15-й недели гестации, которая отсутствовала в двух других подгруппах. Кроме того, в этой подгруппе чаще отмечалось отклонение массы тела от нормальных значений в сторону как дефицита, так и избытка.

Среднее значение объема щитовидной железы у женщин в группе сравнения ($20,9 \pm 0,2$ мл) незначительно превышало нормальный объем. При этом у всех пациенток зафиксировано снижение экзогенности ткани щитовидной железы (косвенный признак АИТ). Исследование функции щитовидной железы проводилось сразу после прерывания беременности.

На рис. 1 обращает на себя внимание повышенное среднее значение ТТГ ($2,1 \pm 0,2$ мМЕ/л) в подгруппе с прерыванием беременности до 15 недель. Однако именно в этот период гестации с учетом стимулирующих щитовидную железу факторов уровень ТТГ должен был достичь нижней границы нормы. Показательно, что самое низкое среднее значение св. T_4 наблюдалось во второй подгруппе (прерывание беременности на 16–27-й неделе), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии гипотироксинемии на исход беременности (рис. 2).

Среднее значение АТ-ТПО у женщин с репродуктивными потерями на разных сроках беременности составило $66,6 \pm 13,9$ мЕд/л

акушерство

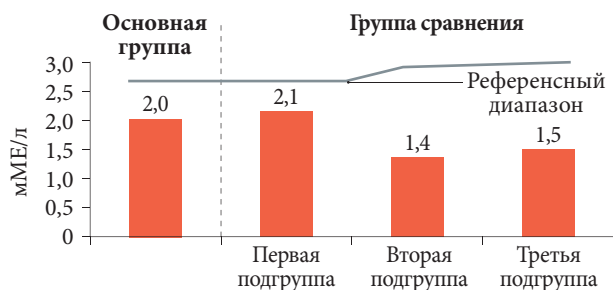


Рис. 1. Уровень ТТГ у женщин основной группы и группы сравнения

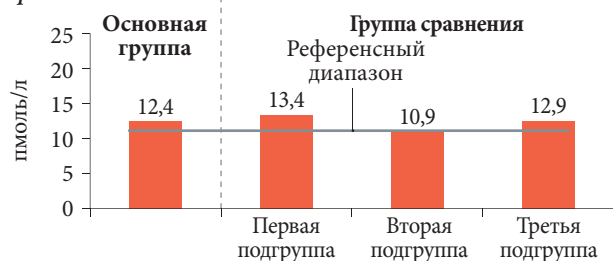


Рис. 2. Уровень св. Т₄ у женщин основной группы и группы сравнения

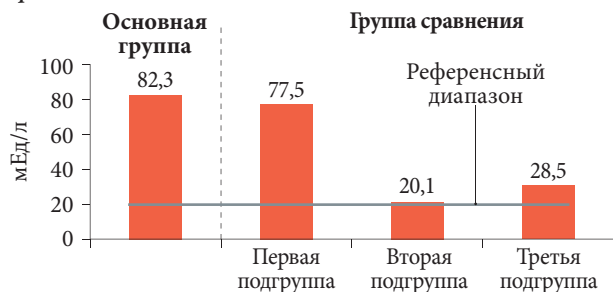


Рис. 3. Уровень АТ-ТПО у женщин основной группы и группы сравнения

(рис. 3). Наиболее высокий уровень АТ-ТПО ($77,5 \pm 17,1$ мЕд/л) определялся у пациенток в подгруппе с прерыванием беременности в первом триместре. Тиреоидный статус в подгруппах различался. В первой подгруппе (прерывание беременности на сроке до 15 недель) при высокономальном значении ТТГ и низкономальном значении св. Т₄ наблюдались наиболее высокие показатели титра АТ-ТПО. В подгруппах с более поздними сроками прерывания беременности при самых низких средних значениях всех оцениваемых показателей на неблагоприятный исход беременности повлияла только гипотироксинемия. Анализ данных тиреоидного статуса в зависимости от причины прерывания беременности представлен в табл. 2 и 3. Для случаев замершей (неразвивающейся) беременности характерно сочетание высокономального значения ТТГ и низкономального св. Т₄ на фоне высоких значений титра АТ-ТПО. При самопроизвольном аборте достоверных различий в уровнях ТТГ и св. Т₄ не выявлено, но среднее значение АТ-ТПО оказалось значительно ниже, чем при замершей беременнос-

ти. Тиреоидный статус у женщин с внематочной беременностью имел следующие особенности: титр АТ-ТПО был самым высоким и сочетался с высокой частотой манифестного гипотиреоза и гипотироксинемией. У женщин с антенатальной гибелью плода были самые низкие средние значения всех оцениваемых показателей. На неблагоприятный исход беременности повлияла гипотироксинемия. Таким образом, прогностически неблагоприятным для дальнейшего развития беременности в первом триместре следует считать тиреоидный статус: ТТГ $\geq 2,0$ мМЕ/л, св. Т₄ $\leq 13,0$ пмоль/л и титр АТ-ТПО > 30 мЕд/л. Проведена сравнительная оценка тиреоидного статуса женщин с репродуктивными потерями в первом триместре (первая подгруппа группы сравнения), впервые обследованных после прекращения развития эмбриона/плода, и беременных основной группы, обследованных при первом посещении врача на сроке восемь-девять недель. Группы были статистически однородны по возрасту и соматической патологии. На наследственнуюотягощенность по заболеваниям щитовид-

Таблица 2. Уровень тиреоидных гормонов у женщин группы сравнения при различных причинах прерывания беременности

Показатель	Значение	В норме, абс. (%)	Выше нормы, абс. (%)	Ниже нормы, абс. (%)	Всего, абс. (%)
ТТГ (норма для первого триместра – 0,2–2,5 мМЕ/л, для второго-третьего триместров – 0,3–3,0 мМЕ/л)					
Замершая беременность	$2,1 \pm 0,4^*$	49 (69,0)	22 (31,0)	0 (0,0)	71 (100,0)
Самопроизвольный аборт	$2,0 \pm 0,2^*$	35 (58,3)	25 (41,7)	0 (0,0)	60 (100,0)
Внематочная беременность	$1,9 \pm 0,4^*$	10 (62,5)	6 (37,5)	0 (0,0)	16 (100,0)
Антенатальная гибель плода	$1,4 \pm 0,3^*$	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (100,0)
св. Т ₄ (норма – 10,2–23,0 пмоль/л)					
Замершая беременность	$13,5 \pm 0,4^*$	67 (94,4)	1 (1,4)	3 (4,2)	71 (100,0)
Самопроизвольный аборт	$12,4 \pm 0,4^*$	50 (83,3)	0 (0,0)	10 (16,7)	60 (100,0)
Внематочная беременность	$13,9 \pm 1,2^*$	9 (56,3)	1 (6,3)	6 (37,5)	16 (100,0)
Антенатальная гибель плода	$11,8 \pm 1,3^*$	5 (55,6)	0 (0,0)	4 (44,4)	9 (100,0)
АТ-ТПО (норма – 0–30 мЕд/л)					
Замершая беременность	$91,4 \pm 27,6$ (11,2 [2,5–43,0])**	50 (70,4)	21 (29,6)	–	71 (100,0)
Самопроизвольный аборт	$37,5 \pm 8,5$ (18,1 [0,9–46,0])**	38 (63,3)	22 (36,7)	–	60 (100,0)
Внематочная беременность	$103,0 \pm 55,9$ (21,0 [5,3–44,2])**	10 (62,5)	6 (37,5)	–	16 (100,0)
Антенатальная гибель плода	$22,4 \pm 7,0$ (21,6 [2,2–39,0])**	6 (66,7)	3 (33,3)	–	9 (100,0)

* Данные представлены в виде $M \pm m$.

** Данные представлены в виде $M \pm m$ (Me [Q25%–Q75%]).



ной железы указали 16,7% женщин основной группы и 16,3% женщин с репродуктивными потерями. На долю гормонально-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы в основной группе пришлось 42,4%, а в первой подгруппе группы сравнения – 38,0%.

Выполнен анализ менструальной функции как качественного показателя функциональной активности репродуктивной системы: отклонения от нормальных значений чаще встречались у женщин с репродуктивными потерями в первом триместре беременности.

Из табл. 4 видно, что общее число репродуктивных потерь в первой подгруппе группы сравнения в 1,6 раза превышало таковые в основной группе. В большинстве случаев прерывание беременности происходило по типу замершей беременности и самопроизвольного аборта (рис. 4). На долю внематочной беременности пришлось 7,4% случаев (относительно общего числа беременностей в группе), что превысило среднюю популяционную частоту в 5,7 раза. Частота преждевременных родов в основной группе составила 11,1%, в первой подгруппе группы сравнения – 7,8%.

На основании сравнительного анализа исходного тиреоидного статуса у беременных с АИТ и пациенток с неблагоприятными исходами беременности сделан вывод о том, что средние значения ТТГ в группах были практически одинаковы (см. рис. 1). При этом св. T_4 в обеих группах находился на низком уровне нормальных значений (см. рис. 2). Достоверных различий по среднему значению АТ-ТПО в сравниваемых группах не выявлено (см. рис. 3). Эти показатели превышали верхнюю границу нормы в два-три раза.

Средний объем щитовидной железы в основной группе составил $18,5 \pm 0,2$ мл, что достоверно ($p \leq 0,001$) меньше, чем в первой подгруппе группы сравнения ($20,6 \pm 0,2$ мл). Увеличение объема щитовидной железы (> 18 мл) наблюдалось достоверно реже

Таблица 3. Сочетание низконормального уровня св. T_4 (< 17 пмоль/л) и повышенного уровня АТ-ТПО при различных причинах прерывания беременности, абс. (%)

Показатель	Сочетание низконормального уровня св. T_4 и повышенного уровня АТ-ТПО		Всего
	наличие	отсутствие	
Замершая беременность	19 (26,8)	52 (73,2)	71 (100,0)
Самопроизвольный аборт	21 (35,0)	39 (65,0)	60 (100,0)
Внематочная беременность	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100,0)
Аntenатальная гибель плода	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100,0)

Таблица 4. Исходы предыдущих беременностей у женщин основной группы и группы сравнения, абс. (%)*

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Общее число беременностей	110 (100,0)	311 (100,0)
Общее число репродуктивных потерь	41 (37,3)	185 (59,4)
Самопроизвольный аборт:		
■ до 15 недель	21 (19,1)	77 (24,7)
■ от 16 до 27 недель	1 (0,9)	0 (0,0)
■ всего	22 (20,0)	77 (24,7)
Замершая беременность	15 (13,6)	83 (26,6)
Аntenатальная гибель плода	1 (0,9)	1 (0,32)
Перинатальная гибель новорожденного	1 (0,9)	0 (0,0)
Внематочная беременность	2 (1,8)	23 (7,4)
Общее число произведенных абортов	42 (38,2)	62 (19,9)
Общее число родов	27 (–)	64 (–)

* Относительно общего числа беременностей.



Рис. 4. Структура анамнестических репродуктивных потерь в основной группе (А) и первой подгруппе группы сравнения (Б)

акушерство

($p < 0,001$) в основной группе – у 39 (59,1%) женщин (в подгруппе с репродуктивными потерями до 15 недель – у 117 (90,7%) женщин). Нормальный объем щитовидной железы имел место у 27 (40,9%) женщин основной группы и только у 12 (9,3%) женщин первой подгруппы группы сравнения (результаты достоверны, $p < 0,001$). Таким образом, по тиреоидному статусу и сонографическим характеристикам щитовидной железы сравниваемые группы идентичны.

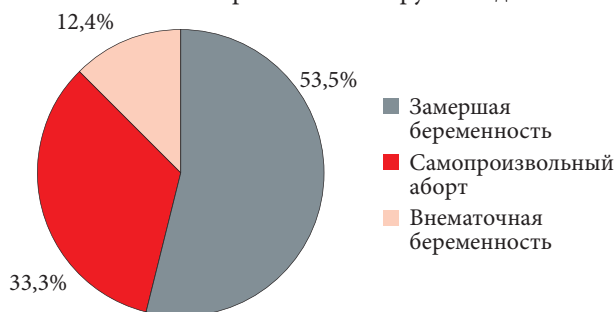


Рис. 5. Исходы беременностей у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности до 15-й недели гестации

Таблица 5. Уровень ТТГ у женщин основной и контрольной групп по триместрам беременности

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
<i>При постановке на учет</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), мМЕ/л	$2,0 \pm 0,17$	$0,9 \pm 0,09$
В норме, абс. (%)	38 (57,6)*	43 (81,1)
Выше нормы, абс. (%)	28 (42,4)*	0 (0,0)
Ниже нормы, абс. (%)	0 (0,0)*	10 (18,9)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)
<i>Во втором триместре</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), мМЕ/л	$1,1 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,09$
В норме, абс. (%)	62 (93,9)	50 (94,3)
Выше нормы, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ниже нормы, абс. (%)	4 (6,1)	3 (5,7)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)
<i>В третьем триместре</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), мМЕ/л	$0,9 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,10$
В норме, абс. (%)	62 (93,9)	52 (98,1)
Выше нормы, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ниже нормы, абс. (%)	4 (6,1)	1 (1,9)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)

* $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Исходы беременностей у женщин основной группы, получавших заместительную гормонотерапию L-тироксина, были следующими: срочные роды произошли в 62 (95,4%) случаях, преждевременные – в трех (4,5%) случаях, в одном (1,5%) случае роды были запоздалыми. Частота преждевременных родов в данной группе снизилась до 4,5%, что в 2,5 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем по исходам предыдущих беременностей.

В подгруппе с самопроизвольным прерыванием в первом триместре на долю замершей беременности пришлось 69 (53,5%) случаев, самопроизвольный аборт произошел у 43 (33,3%) женщин, еще 16 (12,4%) прооперировано по поводу внематочной беременности. Зарегистрирован один (0,8%) врожденный порок развития, выявленный на 12-й неделе беременности (рис. 5). На следующем этапе был проведен сравнительный анализ течения и исходов беременности у женщин с АИТ на фоне терапии L-тироксина (основная группа) и женщин с нормальной функцией щитовидной железы (контрольная группа). Группы были однородны по возрасту. Соматическая патология, отягощенность по заболеваниям щитовидной железы и гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы достоверно чаще встречались в основной группе.

У женщин основной группы оказался выше удельный вес преждевременных родов и неудачных исходов предыдущих беременностей. Репродуктивные потери в основной группе составили 37,3%, а в контрольной – 2,2%. Иначе говоря, в группе женщин с АИТ каждая третья беременность закончилась неблагоприятно, а у женщин, не имеющих заболеваний щитовидной железы, – только каждая 45-я. Учитывая тот факт, что до 15 недель беременности развитие эмбриона/плода зависит исключительно от тиреоидных гормонов матери, важно проводить обследование на самых ранних сроках гестации. Однако время первого обращения к врачу

определяется самой пациенткой, поэтому полное обследование женщин основной группы выполнялось в среднем на восьмой-девятой неделе, а в группе контроля – на девятой неделе гестации. Повторно тиреоидный статус оценивался с восьминедельным интервалом и служил ориентиром в оценке адекватности заместительной терапии L-тироксина в основной группе и для динамической оценки функциональной активности щитовидной железы в группе контроля.

Динамика показателей массы тела свидетельствовала о том, что у женщин основной группы по причине функциональной недостаточности щитовидной железы индекс массы тела исходно был выше, чем у женщин контрольной группы. Но на фоне заместительной терапии L-тироксина достоверной разницы в изменении индекса массы тела в обеих группах не наблюдалось. Среднее значение ТТГ у женщин основной группы при первом обращении к врачу было существенно выше, чем в контрольной группе (табл. 5). Однако благоприятным считается более низкое значение ТТГ, поскольку оно отражает адекватный ответ щитовидной железы на стимулирующие факторы на ранних сроках гестации. Во втором и третьем триместрах беременности средние значения ТТГ в обеих группах выровнялись.

У женщин контрольной группы отмечено высокое среднее значение св. T_4 , что в рамках физиологического течения беременности необходимо для обеспечения возрастающих потребностей организма в тиреоидных гормонах (табл. 6). Значительно более низкое среднее значение этого показателя в сочетании с повышенным уровнем ТТГ в основной группе свидетельствует о высокой степени функционального напряжения щитовидной железы матери.

У женщин основной группы среднее значение титра АТ-ТПО было в восемь раз выше, чем в контрольной группе (табл. 7). Наблюдаемое снижение титра АТ-ТПО в третьем триместре у женщин основной группы не имело клинического значения.

Этот показатель не учитывается, когда принимается решение о назначении L-тироксина или коррекции его дозы во время лечения.

При первичном ультразвуковом исследовании щитовидной железы среднее значение объема щитовидной железы у женщин основной группы было достоверно выше, чем в группе контроля – $18,5 \pm 0,2$ и $14,5 \pm 0,2$ мл соответственно. Объем щитовидной железы у женщин основной группы за время наблюдения вырос в среднем на 2,9 мл, а у женщин контрольной группы – на 3,6 мл. Во время физиологически протекающей беременности в зоне умеренного йодного дефицита щитовидная железа увеличивается, но клинически значимым считается изменение ≥ 5 мл, что не наблюдалось ни в одной из групп.

Был проведен сравнительный анализ течения беременности у женщин с АИТ на фоне терапии L-тироксина (основная группа) и без заболеваний щитовидной железы (контрольная группа) (рис. 6 и 7). Частота возникновения токсикоза первой половины беременности в основной группе оказалась достоверно выше таковой в контрольной группе: девять (13,6%) и три (5,7%) случая соответственно. По сравнению с первой половиной беременности у женщин основной группы частота угрозы прерывания беременности во второй половине уменьшилась в пять раз. Необходимо отметить, что в основной группе из сопутствующих заболеваний достоверно чаще, чем в контрольной, встречались метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, миома матки (рис. 8).

В основной группе достоверно чаще проводилось оперативное родоразрешение – 23 (34,8%) против пяти (9,4%) в контрольной группе. Это обусловлено сопутствующими соматическими заболеваниями, большим риском перинатальной и акушерской патологии, репродуктивными потерями в анамнезе и высокой частотой бесплодия (13,6%).

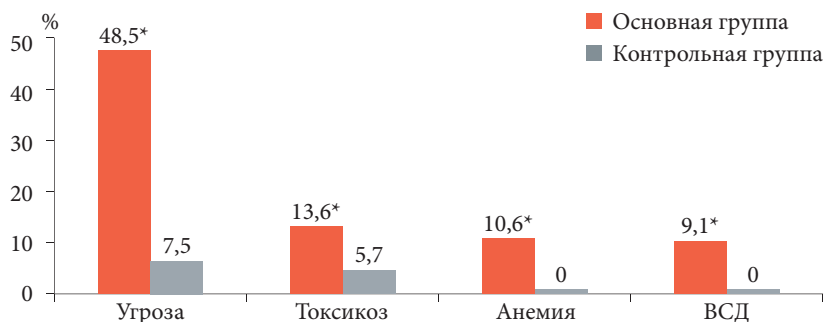
Таблица 6. Уровень св. T_4 у женщин основной и контрольной групп по триместрам беременности

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
<i>При постановке на учет</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), пмоль/л	$12,4 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,3$
В норме, абс. (%)	60 (90,8)	52 (98,1)
Выше нормы, абс. (%)	0 (0,0)	1 (1,9)
Ниже нормы, абс. (%)	6 (9,2)	0 (0,0)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)
<i>Во втором триместре</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), пмоль/л	$14,4 \pm 0,4$	$17,1 \pm 0,2$
В норме, абс. (%)	61 (92,4)	53 (100,0)
Выше нормы, абс. (%)	1 (1,5)	0 (0,0)
Ниже нормы, абс. (%)	4 (6,1)	0 (0,0)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)
<i>В третьем триместре</i>		
Среднее значение ($M \pm m$), пмоль/л	$15,7 \pm 0,3$	$16,4 \pm 0,2$
В норме, абс. (%)	64 (97,0)	53 (100,0)
Выше нормы, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ниже нормы, абс. (%)	2 (3,0)	0 (0,0)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)

Таблица 7. Уровень АТ-ТПО у женщин основной и контрольной групп в первом триместре беременности

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Среднее значение при постановке на учет ($M \pm m$), мЕд/л	$83,2 \pm 15,5$	$10,5 \pm 1,2$
В норме (0–30 мЕд/л), абс. (%)	0 (0,0)*	53 (100,0)
Выше нормы (30–100 мЕд/л), абс. (%)	48 (72,7)*	0 (0,0)
Значительно выше нормы (> 100 мЕд/л), абс. (%)	18 (27,3)*	0 (0,0)
Итого, абс. (%)	66 (100,0)	53 (100,0)

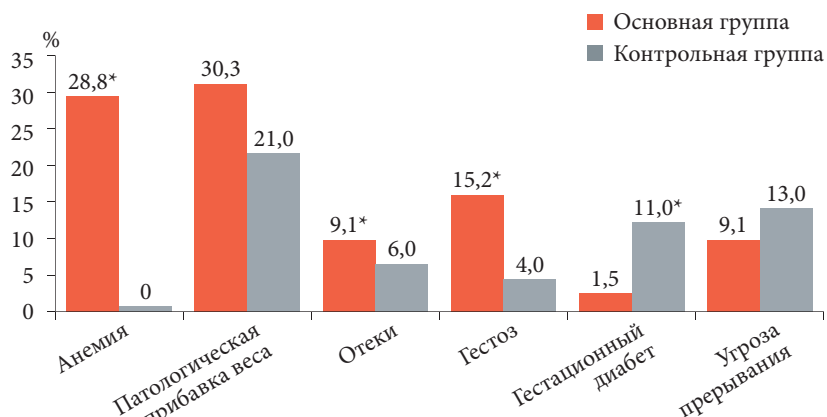
* $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).



* $p < 0,05$.

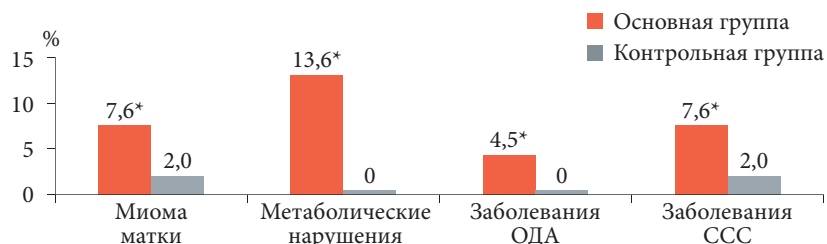
Примечание. ВСД – вегетососудистая дистония по гипертоническому типу.

Рис. 6. Осложнения первой половины беременности у женщин основной и контрольной групп



* $p < 0,05$.

Рис. 7. Осложнения второй половины беременности у женщин основной и контрольной групп



* $p < 0,05$.

Примечание. ОДА – опорно-двигательный аппарат; CCC – сердечно-сосудистая система.

Рис. 8. Сопутствующие заболевания у женщин основной и контрольной групп

В основной группе 47 (71,2%) новорожденных имели оценку по шкале Апгар 8–9 баллов, в контрольной группе – 42 (79,2%). Оценку 7–8 баллов получили 19 (28,8%) и восемь (15,1%) новорожденных соответственно. Разница по этому показателю может быть связана с тем, что в основной группе чаще выполнялось кесарево сечение. В контрольной группе трое новорожденных имели оценку 6–7 баллов, что было результатом применения выходных акушерских щипцов и вакуум-экстрактора. Средний вес новорожденных в основной группе равнялся $3410,9 \pm 67,4$ г, а в контрольной – $3464,0 \pm 63,7$ г.

По результатам данного исследования были определены факторы риска развития гипотиреоза при беременности:

- нарушения функции щитовидной железы, послеродовой тиреоидит и операции на щитовидной железе, облучение головы и шеи в анамнезе, отягощенная наслед-

ственность по заболеваниям эндокринной системы и семейный анамнез заболеваний щитовидной железы, зоб, АТ-ТПО, симптомы или клинические проявления тиреотоксикоза и гипотиреоза, сахарный диабет первого типа;

- аутоиммунные заболевания, гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы (бесплодие, нарушение менструального цикла, миома матки и др.) в возрасте старше 30 лет;
- высокий риск метаболических нарушений: индекс массы тела > 40 кг/м², а также значительное изменение массы тела в сторону увеличения или уменьшения в течение двух-трех лет до беременности;
- репродуктивные потери в анамнезе (самопроизвольный аборт, замершая беременность, антенатальная гибель плода, внематочная беременность);
- угроза прерывания беременности, особенно в первом триместре;

- многоплодная беременность после вспомогательных репродуктивных технологий;
- дети с задержкой нервно-психического развития и врожденными пороками развития от предыдущих беременностей, депрессия в послеродовом периоде при предыдущих беременностях;
- проживание в регионе с умеренным или значительным дефицитом йода.

К показаниям для первичного обследования тиреоидного статуса у беременной во втором и третьем триместрах можно отнести (кроме описанных выше факторов риска) признаки угрозы прерывания, патологическую прибавку массы тела, отеки различной степени выраженности, гестоз, вегетососудистую дистонию по гипертоническому типу, анемию, а также синдром задержки развития плода.

Объем обследования вышеперечисленных категорий пациентов должен включать определение тиреоидного статуса (ТТГ, св. Т₄, АТ-ТПО) и ультразвуковое исследование щитовидной железы на прегравидарном этапе и/или при установлении факта беременности.

Выводы

АИТ и связанный с ним манифестный или субклинический гипотиреоз оказывают выраженное негативное воздействие на течение и исход беременности. Так, у обследованных беременных, страдающих АИТ, анамнестические репродуктивные потери в отсутствие коррекции функциональных нарушений щитовидной железы составили 57,3%, а у женщин с нормальной функцией щитовидной железы – только 2,2%. У женщин с АИТ репродуктивные потери имели место преимущественно в первом триместре гестации (80,1% случаев самопроизвольного прерывания). Как правило, прерывание беременности происходило по типу замершей (неразвивающейся) беременности (53,5% от общего числа неблагоприятных исходов). При АИТ снижены референсные значения ТТГ и св. Т₄. Клинически доказана необходимость комплексного учета этих показателей при



решении вопроса о назначении заместительной терапии L-тироксина. В первом триместре прогностически неблагоприятными для дальнейшего развития беременности нужно считать уровни $\text{TTH} \geq 2,0 \text{ мМЕ/л}$, св. $\text{T}_4 \leq 13,0 \text{ пмоль/л}$, $\text{АТ-ТПО} > 30 \text{ мЕд/л}$. Прогностически благоприятны для течения беременности и родов $\text{TTH} 0,9 \pm 0,09 \text{ мМЕ/л}$ св. $\text{T}_4 18,3 \pm 0,3 \text{ пмоль/л}$. Во втором и третьем триместрах беременности оптимальны значения в середине референсных интервалов $\text{TTH} 1,3 \pm 0,09 \text{ мМЕ/л}$, св. $\text{T}_4 16,4 \pm 0,2 \text{ пмоль/л}$.

Заболевания щитовидной железы, связанные со снижением ее функциональной активности, – фактор риска развития внематочной беременности. Частота внематочной беременности у женщин с заболева-

ниями щитовидной железы и репродуктивными потерями до 15-й недели гестации составила 7,4%, что значительно выше среднепопуляционного показателя (1,2–1,4%).

Своевременное назначение беременным с АИТ заместительной терапии L-тироксина приводит к значительному (в пять раз) снижению частоты угрозы прерывания беременности и других ее осложнений.

В программе прегравидарной подготовки при показателях $\text{TTH} \geq 2,5 \text{ мМЕ/л}$, св. $\text{T}_4 \leq 13,0 \text{ пмоль/л}$, $\text{АТ-ТПО} > 30 \text{ мЕд/л}$ целесообразно проводить заместительную терапию L-тироксина в дозе 1,6–1,9 мкг/кг массы тела. Показатели тиреоидного статуса на этапе планирования беременности должны контролироваться не реже одного раза в восемь недель.

Коррекцию дисфункции щитовидной железы L-тироксина в первом триместре беременности следует начинать при $\text{TTH} > 2,0 \text{ мМЕ/л}$, св. $\text{T}_4 \leq 13,0 \text{ пмоль/л}$, $\text{АТ-ТПО} > 30 \text{ мЕд/л}$.

Женщинам с АИТ во втором и третьем триместрах беременности L-тироксин целесообразно назначать при $\text{TTH} \geq 3,0 \text{ мМЕ/л}$ или $2,0–3,0 \text{ мМЕ/л}$, св. $\text{T}_4 \leq 13,0 \text{ пмоль/л}$ и $\text{АТ-ТПО} > 30 \text{ мЕд/л}$.

В случае выявления во втором триместре беременности начальных эхографических признаков гидроцефалии плода (расширение заднего рога бокового желудочка мозга плода и/или расширение большой цистерны) показано срочное определение уровней TTH , АТ-ТПО и св. T_4 и при необходимости лечение L-тироксина.

акушерство

Литература

1. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах / под ред. И.И. Дедова, Ф.Ф. Бурмужуловой. М.: Е-нот, 2015.
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т. 8. № 1. С. 7–18.
3. Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channon S. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 6. P. 493–501.
4. Шестакова Т.П. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // РМЖ. 2017. Т. 25. № 1. С. 37–40.
5. Bestwick J.P., John R., Maina A. et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs) // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 430. P. 33–37.
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum // Thyroid. 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
7. Medici M., Korevaar T.I., Visser W.E. et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? // Clin. Chem. 2015. Vol. 61. № 5. P. 704–713.
8. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 10. P. 1081–1125.
9. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A. et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 10. P. 3895–3902.
10. Древалъ А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина, 2007.
11. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 9. P. E44–48.

Complications of Pregnancy on the Background of Autoimmune Thyroiditis

N.A. Tatarova^{1,2}, S.V. Petrova², M.S. Ayrapetyan^{1,2}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² Maternity Hospital № 17, Saint Petersburg

Contact person: Nina Aleksandrovna Tatarova, nina-tatarova@yandex.ru

The article presents the results of the study of reproductive losses and perinatal complications in women with autoimmune thyroiditis, according to which the risk factors for hypothyroidism in pregnancy were determined.

Key words: pregnancy, complications, autoimmune thyroiditis

¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Российский
университет дружбы
народов, Москва

Возможности диагностики и лечения кандидозного вульвовагинита на современном этапе

Н.И. Чернова¹, Т.Н. Бебнева²

Адрес для переписки: Надежда Ивановна Чернова, d.chernova@mail.ru

*В последние годы отмечается рост распространенности кандидозного вульвовагинита. Он может возникать на фоне иммунодефицита, эндокринопатий, аутоиммунных, аллергических и соматических болезней, дерматозов. Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Тактика лечения определяется в зависимости от клинической формы заболевания, сопутствующих инфекций, соматической патологии. Во всем мире золотым стандартом лечения считаются топические препараты азолового ряда с широким спектром действия. В статье рассматривается возможность использования клотримазола как одного из средств первого выбора, позволяющего повысить эффективность терапии и снизить частоту рецидивирования.*

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, дерматоз вульвы, клотримазол

Введение

Появление субъективных ощущений в аногенитальной области – наиболее частая причина психоэмоционального напряжения у пациентов вследствие опасения «половой инфекции». Между тем симптомы могут быть обусловлены широким спектром факторов: от инфекционных заболеваний, хронических дерматозов, соматической патологии до онкологических процессов.

Анатомические особенности наружных половых органов, повышенная влажность, температура, изменение pH, подверженность трению и микротравматизации могут способствовать реактивации дрожжеподобных грибов рода *Candida*, других условно патогенных микроорганизмов и вирусов. В исследованиях показано, что в 81,6–85% случаев при дерматозах вульвы обнаруживался кандидоз, а эрадикация

оппортуниста повышала эффективность терапии основного заболевания [1–3].

Урогенитальный кандидоз – воспалительное заболевание мочеполового тракта, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida* – комменсалами, обитающими в полости рта, кишечнике, влагалище. Это оппортунистическая инфекция. К наиболее значимым факторам, способствующим активизации процесса, относят физиологические иммунодефициты и синдром приобретенного иммунодефицита, эндокринопатии, аутоиммунные, аллергические заболевания, соматическую патологию, антибиотикотерапию, нутритивный дисбаланс, нарушение микробиоценоза (дисбиоз) [1–7].

Хотя достоверных статистических данных о частоте кандидозного вульвовагинита по России, и в частности Москве, нет, ему наиболее подвержены сексуально активные женщины, женщины репродуктивного возраста, женщины из групп риска, беременные.

Патогенез

Инфекционный процесс при кандидозе может развиваться



как в бессимптомной, так и клинически манифестной локализованной или генерализованной форме. Один из первых этапов патологического процесса – прилипание дрожжевых клеток к эпителиальным с помощью адгезинов, расположенных на поверхности *Candida*. При изменении внешних условий грибы способны активно регулировать экспрессию рецепторов адгезии, определяя ее степень и направленность. Кроме адгезинов, к факторам, обеспечивающим вирулентность *Candida*, относятся литические ферменты – протеиназы, фосфолипазы, кислая фосфатаза, липаза, гиалуронидаза, гликозидазы (расщепляют муцин). Кроме того, в качестве фактора вирулентности рассматривают способность *Candida* к быстрому образованию нитей псевдомицелия [4].

К естественным факторам защиты макроорганизма от грибковой инфекции относятся целостность барьера кожи и слизистых оболочек, конкуренция с клетками микрофлоры, неспецифические и специфические факторы иммунитета, которые направлены на элиминацию возбудителя и вырабатываются в ответ на его появление. Эффективная защита организма обеспечивается в первую очередь фагоцитозом. Фагоциты разных популяций – эффекторы противогрибкового иммунитета. Макрофаги и нейтрофилы осуществляют контроль над *Candida*. NK-клетки (естественные киллеры) способны связываться с клетками гриба и угнетать их рост. В защите от колонизации *Candida* также принимают участие Т-лимфоциты различных популяций, система комплемента, гуморальный иммунитет [5].

Одним из важных компонентов защиты, препятствующих адгезии грибов к слизистой оболочке, выступает муцин – гликопротеин клеточной стенки эпителиальных клеток. Кроме того, макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови

и секретируемых на поверхность кожи и слизистых оболочек противомикробных и противогрибковых факторов: трансферрином, лактоферрином, лизоцимом, церулоплазмином, белком острой фазы, маннозосвязывающим протеином [4].

Тем не менее при предрасполагающих факторах, снижающих защитные системы макроорганизма, грибы рода *Candida* способны вызывать патологический процесс в виде неинвазивного или инвазивного кандидоза. Инвазивный кандидоз обусловлен внедрением нитчатой формы *Candida spp.* в эпителиальный слой с дальнейшим распространением за пределы базальной мембраны. При неинвазивном кандидозе наблюдается избыточный рост колоний грибов в просвете полового органа без образования нитчатой формы.

Классификация

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в урогенитальном тракте выделяют кандидоз вульвы и вагины B37.3, кандидоз других урогенитальных локализаций B37.4, кандидозный уретрит N37.0 [6].

В соответствии с традиционной классификацией по характеру течения заболевания различают острую и хроническую форму. Ряд экспертов предлагают клиническую классификацию, которая подразумевает деление на неосложненную и осложненную форму. Неосложненный (спорадический) урогенитальный кандидоз в большинстве случаев обусловлен *Candida albicans* и имеет следующие характеристики:

- выявляется впервые или развивается спорадически (менее четырех раз в год);
- сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита;
- наблюдается у женщин без факторов риска развития заболевания, сопровождающихся подавлением реактивности организма (сахарный диабет,

Клотримазол 2% в форме крема для интравагинального применения («Эспарма ГмбХ») способствует созданию высокой концентрации действующего вещества в вагинальном секрете, что позволяет быстро купировать основные симптомы урогенитального кандидоза (зуд, жжение, сухость). Наличие аппликатора дает возможность точно определить дозу введения

прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.).

Осложненный урогенитальный кандидоз, как правило, вызывается *Candida non-albicans*, часто рецидивирует (от четырех и более раз в год), характеризуется выраженными объективными симптомами вульвовагинита (яркой островоспалительной эритемой, отеком, изъязвлениями, трещинами слизистых оболочек и кожи перианальной области), наблюдается у женщин с факторами риска развития заболевания, которые могут подавлять реактивность организма.

Диагностика

Диагностика кандидозного вульвовагинита основывается на данных анамнеза, учете жалоб, результатах клинических и лабораторных исследований. Предположительный диагноз может быть поставлен на основании осмотра слизистой влагалища и вульвы в случае регистрации отека, гиперемии, творожистых, густых или сликообразных вагинальных выделений, адгезированных на слизистой оболочке, легко снимающихся шпателем, трещин кожных покровов и слизистых оболочек в области вульвы, задней спайки и перианальной области. При рецидивирующем процессе могут наблюдаться сухость, атрофичность, лихенификация в области поражения [6, 7].

Для диагностики кандидоза широко применяется микроскопия отделяемого урогенитального тракта. Изучаются нативные мазки или окрашенные метиленовым синим и по Граму. Определяется псевдомицелий грибов *Candida* spp. и/или почкующиеся дрожжевые клетки. При данном методе также оценивают эпителий, уровень лейкоцитов, других микроорганизмов. Культуральное исследование с видовой идентификацией возбудителя (*Candida albicans*, *Candida non-albicans*) показано при субъективных и объективных симптомах, отрицательном результате микроскопического исследования, рецидивирующем течении. Необходимость видовой идентификации возбудителя культуральным методом в практическом отношении обусловлена устойчивостью некоторых видов грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. В последние годы для детекции грибов рода *Candida* стал широко применяться молекулярно-генетический метод с количественной оценкой возбудителя.

Установленный на основании клинической картины и лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза является показанием к проведению лечения [6, 7].

Лечение

Несмотря на очевидный прогресс в изучении кандидоза в целом, вопросы лечения и профилактики рецидивов по-прежнему актуальны. Локализация процесса в зоне, имеющей анатомо-физиологические особенности, требует от врача использования методов терапевтического воздействия с минимальной вероятностью развития побочных реакций. Стратегия терапии должна быть персонифицированной и учитывать особенности клинического течения, в частности выраженность субъективных симптомов. Немаловажное значение имеет и комплаентность предлагаемой терапии.

Во всем мире золотым стандартом в лечении кандидозной инфекции являются антимикотики. Большинство из них направлено против эргостерола – одного из важнейших компонентов клеточной мембраны грибов, отвечающего за ее целостность, обеспечивающего ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерола приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку этот стерол требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов, которые образуют материал новых клеток. Значительная нехватка эргостерола или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами обуславливают фунгицидный эффект из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и в конечном счете образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы [8–10]. Полиеновые антибиотики непосредственно связываются с эргостеролом, нарушая барьерную функцию мембраны, а препараты, принадлежащие к классам азолов, подавляют его синтез. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) из-за роста устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотикам при лечении острого урогенитального кандидоза рекомендуют назначать местнодействующие лекарственные средства и только при невозможности их использования – препараты системного действия. Тем более что эффективность однократного применения флуконазола 150 мг перорально и местно (интравагинально) сопоставима (уровень рекомендаций А). Данное положение поддерживается и европейскими рекомендациями [7–15].

По данным Всемирной организации здравоохранения, клотримазол – легкодоступное и эффективное актуальное местное противогрибковое средство для лечения кандидоза, обладающее широким спектром действия, в том числе против грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), анаэробов (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*) и простейших (*Trichomonas vaginalis*). Преимущество препарата заключается в том, что он не подавляет лактобактерии [11]. Благодаря безопасности и эффективности, подтвержденными клиническими исследованиями, клотримазол давно и широко применяется для местного лечения кандидоза не только влагалища, но и вульвы – он выпускается в форме как вагинальных таблеток, так и крема (уровень рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+). Кроме того, крем удобен для применения при кандидозном баланопостите у полового партнера.

На российском рынке доступен крем для интравагинального применения Клотримазол 2% (производит немецкая компания «Эспарма ГмбХ»). 100 г крема содержит 2 г клотримазола, что способствует созданию высокой концентрации действующего вещества в вагинальном секрете и тем самым позволяет быстро купировать основные симптомы (зуд, жжение, сухость). Наличие аппликатора дает возможность точно определить дозу введения. По инструкции Клотримазол 2% рекомендуется использовать в течение шести дней. Однако, согласно рекомендациям CDC, клотримазол в виде крема достаточно применять в течение трех дней, такая минимальная продолжительность терапии, безусловно, повышает приверженность пациентов к лечению [7, 15].

Заключение

Кандидоз вульвы и влагалища и связанные с ним симптомы



могут возникать у женщин при нарушении микробиоценоза, физиологическом иммунодефиците и синдроме приобретенного иммунодефицита, эндокринопатии, аутоиммунных, аллергических заболеваниях, соматической патологии, дерматозах, антибиотикотерапии, нутритивном дисбалансе. Кандидоз вульвы и влагалища требует своевременной диагностики и адекватного лечения. Преимущество имеют местнодействующие лекарственные средства и только при невозможности их использования назначают препараты системного действия. Для профилактики рецидивов необходимы обследование и лечение фоновых заболеваний. ❧

Литература

1. Чернова Н.И., Арутюнян Э. Современные аспекты терапии пациенток с дистрофией и атрофией интимной зоны. Что нового? // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18. № 3. С. 95–98.
2. Чернова Н.И., Багаева М.И., Стовбун С.В. Возможности повышения эффективности терапии наиболее распространенных заболеваний вульвы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 4. С. 91–94.
3. Гилязова Э.Э., Мальцева Л.И., Батыршина С.В. Вульвовагинальный кандидоз у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища // Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов ЦФО РФ. М., 2008. С. 24.
4. Дробкова В.А. Биологические особенности грибов рода *Candida*, изолируемых из вагинального биотопа женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
5. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 52–56.
6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2015.
7. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. № RR3. P. 1–137.
8. Quan M. Vaginitis: diagnosis and management // Postgrad. Med. 2010. Vol. 122. № 6. P. 117–127.
9. Hong E., Dixit S., Fidel P.L. et al. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition // J. Low Genit. Tract Dis. 2014. Vol. 18. № 1. P. 31–38.
10. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. 2018. Vol. 29. № 13. P. 1258–1272.
11. WHO Model list of essential medicines. 20th list (March 2017) // www.who.int/medicines/publications/essential-medicines/en.
12. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Утвержден распоряжением правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. № 2885-п // www.static.government.ru.
13. Zhou X., Li T., Fan S. et al. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis // Mycoses. 2016. Vol. 59. № 7. P. 419–428.
14. Sekhavat L., Tabatabaai A., Tezerjani F.Z. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis // J. Infect. Public Health. 2011. Vol. 4. № 4. P. 195–199.
15. Drug approval package / FDA // www.accessdata.fda.gov.

Possibilities of Diagnosis and Treatment of Candidal Vulvovaginitis at the Present Stage

N.I. Chernova¹, T.N. Bebeva²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Nadezhda Ivanovna Chernova, d.chernova@mail.ru

*In recent years, the increase of candidal vulvovaginitis incidence has been observed. The disease is diagnosed as a monoinfection of *Candida*, and as part of the association of pathogens, on the background of immunodeficiency, endocrine, autoimmune, allergic diseases, somatic pathology, dermatoses. Treatment depends on the etiology, clinical form of the disease, co-infections and somatic pathology. The recommended worldwide variant of therapy for candidal vulvovaginitis is the use of topical azole preparations with a wide spectrum of action. The article presents data in favor of the use of clotrimazole as one of the means of the first choice allowing increasing the effectiveness of treatment and reducing the frequency of recurrence of the disease.*

Key words: candidal vulvovaginitis, vulvar dermatosis, clotrimazole

Акция «Волна здоровья» взяла курс на Черное море

С 2 по 8 сентября 2018 г. проходила очередная Всероссийская информационно-пропагандистская оздоровительная акция «Волна здоровья». Ежегодно врачи из ведущих медицинских центров России отправляются в теплоходный тур, чтобы оказать бесплатную адресную медицинскую помощь населению по маршруту следования. Организатором акции выступил благотворительный фонд «Звезды детям» с использованием гранта Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов.

Акция «Волна здоровья», которая проводится по инициативе Лиги здоровья нации с 2006 г., уже охватила более чем 40 российских населенных пунктов. Около 12 тыс. детей прошли медицинское обследование и более 2 тыс. получили бесплатную медицинскую помощь в лучших клиниках Москвы. В 2018 г. круизный теплоход «Князь Владимир» с ведущими специалистами федеральных медицинских центров на борту прошел по маршруту: Сочи – Новороссийск – Симферополь – Ялта – Севастополь – Сочи. Особо ценно, что проведение акции на Черноморском побережье Краснодарского края и Крыма поддержали Президент РФ Владимир Владимирович ПУТИН и министр здравоохранения РФ Вероника Игоревна СКВОРЦОВА. Основная цель «Волны здоровья», как подчеркнула Вероника Игоревна, – раннее выявление заболеваний и как можно более быстрое оказание пациентам медицинской помощи любой сложности.

В каждом городе была проведена серьезная предварительная работа. Региональные департаменты здравоохранения заранее подготовили списки пациентов, которым требовалась консультация столичных специалистов. Каждого ребенка сопровождали местные врачи, знакомые с историей болезни, и родители. «Для родителей больных детей очень важно услышать еще одно мнение,

тем более специалиста из столицы. Так вырабатывается единая тактика лечения», – отметил президент Лиги здоровья нации, директор Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева академик Лео Антонович БОКЕРИЯ. Однако по традиции врачи принимали не только по спискам, никому не отказывая в консультации.

Помимо оказания медицинской помощи детям и взрослым (обследования пациентов на современном медицинском оборудовании ведущими специалистами ведущих федеральных центров и клиник) важными составляющими «Волны здоровья» являются популяризация и внедрение инновационных технологий оздоровления населения, а также пропаганда здорового образа жизни. Для врачей проводятся обучающие семинары, лекции и мастер-классы, а для населения организуются фестивали, концерты, показательные выступления. В этом году прошли социально-образовательные акции «Сохрани свое здоровье» и «10 тысяч шагов к жизни». «Именно столько – чуть больше 7 км в день должен проходить каждый человек», – отметил вице-президент Лиги здоровья нации Николай Васильевич КОНОНОВ.

Согласно современным представлениям, уровень заболеваемости у детей напрямую связан со здоровьем будущей матери и родителей в целом. Весомую роль в гармоничном развитии ребенка играют

периоды зачатия и вынашивания, особенно первый триместр. Несомненно, беременность должна быть планируемым событием и супружеской паре следует к нему тщательно готовиться. В этой связи неудивительно участие в акции врачей акушеров-гинекологов. Специалисты Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии (НМИЦ АГП) им. акад. В.И. Кулакова уже в четвертый раз принимают участие в акции благодаря инициативе, которую несколько лет назад поддержал директор центра, академик РАН Геннадий Тихонович СУХИХ. По его мнению, «Волна здоровья» демонстрирует значимость здорового образа жизни, а здоровье детей и женщин становится важной национальной идеей. Опыт предыдущих лет подтвердил эффективность данной акции, в 2016 г. были проконсультированы 343 пациентки, из них 140 направлено на госпитализацию в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, 107 женщин прооперировано. В 2017 г. осмотрено 260 женщин, из них направлено на лечение и прооперировано 139 и 88 женщин соответственно.

В 2018 г. НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова представляли главным детский гинеколог Минздрава России, руководитель гинекологического отделения детского и юношеского возраста, профессор,

Всероссийская информационно-пропагандистская оздоровительная акция «Волна здоровья»

д.м.н. Елена Витальевна УВАРОВА, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, профессор, д.м.н. Инна Анатольевна АПОЛИХИНА, консультант директора по работе с регионами, к.м.н. Лейла Шамсудинова РАСАЕВА и акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации Анастасия Владимировна СОКОЛОВА.

Детей и женщин осматривали на местах: в поликлиниках, больницах, женских консультациях и перинатальных центрах.

Профессор Е.В. Уварова проконсультировала 69 детей, из них 32 направила в Москву. У этих детей появился шанс подтвердить поставленный диагноз и получить лечение в центре им. акад. В.И. Кулакова. «Мы проводим эту акцию для того, чтобы выявить детей, которых нельзя прооперировать и пролечить на месте. И таких детей очень много», – отметила профессор Е.В. Уварова. Она подчеркнула, что большинство проблем сегодня, действительно, успешно решаются, поэтому при неблагоприятном раскладе не стоит впадать в панику. Главное, что должны понять родители: гинекологические заболевания не знают возраста, поэтому женскому здоровью следует уделять внимание с первых дней жизни.

«Взрослые» гинекологи под руководством профессора И.А. Аполихиной приняли 101 пациентку, 44 из них получили направление в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, а десяти женщинам было рекомендовано провести оперативное вмешательство по месту жительства. Одна пациентка из Сочи с диагнозом «эндометриоидная киста левого яичника, болевой синдром, состояние после резекции обоих яичников (2006, 2008), спаечный процесс органов малого таза» была направлена и в срочном порядке прооперирована в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова еще до окончания акции.

За консультацией обращались женщины всех возрастов (большинство от 40 до 60 лет) с различными забо-

леваниями. Среди них – опущение и выпадение тазовых органов, различные типы недержания мочи, генитоуринарный менопаузальный синдром, распространенные формы эндометриоза с вовлечением органов мочевой и кишечной систем, дистрофические заболевания вульвы. У одной пациентки была миома матки гигантских размеров. Многие проблемы связаны с тем, что врачи в регионах при ведении женщин старшего возраста не назначают локальную и системную менопаузальную гормональную терапию, не проводят своевременную диагностику и лечение дистрофических заболеваний вульвы, не применяют консервативные методы лечения пролапса тазовых органов (в результате наблюдается высокая распространенность рецидивов опущения гениталий после хирургического вмешательства). Во время гинекологического осмотра прежде всего оценивали состояние структуры тазового дна, измеряли тонус мышц тазового дна, проводили рН-метрию, в случае необходимости успешно подбирали гинекологические pessaries «Доктор Арабин». Всего 47 женщинам было рекомендовано ношение качественных, эффективных и безопасных pessaries «Доктор Арабин».

Как уже говорилось, в рамках акции осуществляется не только прием пациентов, но и учебно-методическая образовательная работа с врачами. Для них специалисты НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова проводили мастер-классы и читали лекции. На мастер-классе профессор И.А. Аполихина демонстрировала метод подбора урогинекологических pessaries для пациенток с недержанием мочи и опущением тазовых органов. А возможностям восстановления функции тазового дна с помощью применения современных урогинекологических pessaries и алгоритму их подбора она посвятила лекции в Сочи, Новороссийске, Ялте, Севастополе. Профессор И.А. Аполихина отметила, что эстетическая гинекология как направление медицины получила



Профессор И.А. Аполихина



Профессор Е.В. Уварова на приеме в Севастополе

широкое распространение во всем мире, в том числе в России, продолжают активно развиваться антивозрастные методы интимной реабилитации у женщин. Эффективные консультации и малоинвазивные технологии стали неотъемлемой частью специальности «гинекология». Л.Ш. Расаева и А.В. Соколова провели презентацию, рассказав о НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова. Это крупнейшее в стране, уникальное не только по отечественным, но и по мировым меркам головное российское научное, лечебное и образовательное учреждение. Высоквалифицированные врачи с многолетним опытом работы в лучших российских и зарубежных клиниках владеют всеми видами оказания высокотехнологичной помощи. В центре применяются практически все технологии, которые проводятся в мире, созданы лучшие в стране условия для выхаживания



Специалисты Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, принимавшие участие в акции «Волна здоровья»

новорожденных и давно достигнуты показатели ведущих мировых клиник в этой области. «Обследования, выполненные на новейшем оборудовании, позволяют в кратчайшие сроки установить точный диагноз и провести своевременное, качественное лечение, основанное исключительно на принципах доказательной медицины», – отметила Лейла Шамсудинова.

Отделение эстетической гинекологии и реабилитации в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова открылось сравнительно недавно – в 2016 г., но, как подчеркнула А.В. Соколо-

ва, сразу стало понятно, насколько востребована помощь по этому направлению. Широкое распространение получили различные виды лазерного воздействия, которые используются при генитоуринарном синдроме в менопаузе, пролапсе гениталий, недержании мочи, синдроме «растянутого влагалища», диспареунии, сексуальной дисфункции, гиперпигментации, рубцовой деформации промежности, а также разработанные и успешно применяющиеся в центре малоинвазивные технологии (перинеопластика специальными

биodeградируемыми нитями, введение гелей на основе гиалуроновой кислоты).

Специалисты центра им. акад. В.И. Кулакова отметили профессионализм коллег, особенно из Сочи и Севастополя. Они оказывают помощь беременным, роженицам, родильницам, новорожденным и женщинам с нарушением репродуктивной функции на самом высоком уровне. Кроме того, врачи заинтересованы в совершенствовании профессиональных навыков. Им будут рады на курсах повышения квалификации в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова.

Куда бы ни отправилась «Волна здоровья» в 2019 г. – ее ждут везде. Опыт предыдущих лет показывает, что эффект от акции имеет долгосрочный характер. Для специалистов это бесценный обмен опытом, необходимый в дальнейшей работе. Для населения – возможность получить профессиональную консультацию на самом высоком уровне и поучаствовать в мероприятиях, пропагандирующих здоровый образ жизни. Хочется с удовлетворением отметить, что за последние несколько лет увеличилось число россиян, которые занимаются спортом, следят за питанием, отказались от вредных привычек. И во многом это происходит благодаря таким акциям, как «Волна здоровья». 🌟

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**



III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ**

24–26 апреля 2019, Москва

www.emergency-ncagip.ru

Ключевые темы конференции



Причины материнской смертности

- ▲ Кровотечения
- ▲ Эмболические осложнения
- ▲ Тяжелая сопутствующая патология
- ▲ Преэклампсия/эклампсия
- ▲ Сепсис

УЗИ-навигация в акушерстве, анестезиологии и интенсивной терапии

Осложнения анестезии

Оценка рисков и фатальные ошибки в акушерстве

- ▲ Проблемы организации командной работы и взаимодействия медицинского персонала

Разбор клинических случаев

- ▲ Кровотечение
- ▲ Эмболия околоплодными водами
- ▲ Остановка кровообращения
- ▲ Эклампсия
- ▲ Септический шок

По вопросам участия

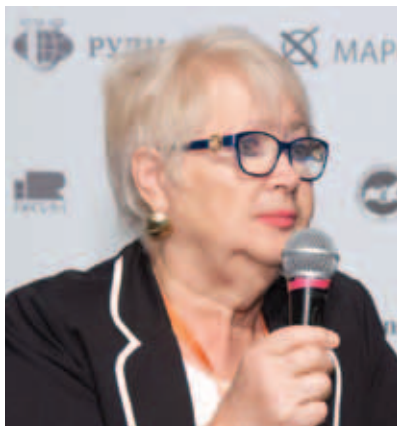
Реклама

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: nsa@ctogroup.ru

Дисплазии шейки матки. Открываем новые горизонты профилактики и лечения

В рамках секционного заседания, прошедшего при поддержке компании «ИльмиксГрупп», обсуждались возможности применения фармакологических средств эпигенетической направленности, содержащих биологически активные вещества природного происхождения индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат и их комбинацию, при предопухолевых и опухолевых заболеваниях женской репродуктивной системы. Отмечались перспективы применения нового лекарственного препарата на основе вещества дииндолилметан, который воздействует на патогенез цервикальных дисплазий и препятствует опухолевой трансформации эпителиальных клеток, инфицированных вирусом папилломы человека.



Профессор, д.м.н.
Л.И. Мальцева

Эпигенетическая терапия при воспалительных заболеваниях шейки матки

Термин «эпигенетика» как производное от слов «генетика» и аристотелевского «эпигенез» (учение о последовательном эмбриональном развитии) в 1942 г. предложил английский биолог С.Н. Waddington для обозначения исследований, связанных с изучением механизмов реализации генетической информации и трансформации

ее в фенотип. В 1957 г. в качестве поясняющей метафоры он сформулировал концепцию «эпигенетического ландшафта». Согласно данной концепции, по аналогии с географическим ландшафтом развитие организма можно представить как течение реки, где исток – это зачатие, устье – зрелость, а рельеф, по которому протекает речное русло, – внешние условия¹. «Те изменения в геноме, которые происходят под влиянием каких-либо внешних факторов, не затрагивая структуру ДНК, и являются предметом изучения эпигенетики», – пояснила д.м.н., профессор Казанской государственной медицинской академии Лариса Ивановна МАЛЫЦЕВА. По современному представлению, фенотип любого организма представляет собой суммарную

реализацию информации генома и эпигенома. И если геном выступает в качестве основного носителя наследственной информации, то эпигеном служит механизмом контроля реализации так называемой прижизненной (изменчивой) генетической информации, управляя работой тех или иных генов в ответ на внешние стимулы. Такими стимулами могут быть хронический патологический процесс, инфекции, воспаление, окислительный стресс, интоксикация, плохая экология, нездоровый образ жизни. Эпигенетическая регуляция активности генов реализуется посредством обратимых эпигенетических модификаций, не затрагивающих структуру ДНК. В результате подавляется или, наоборот, усиливается экспрессия функционально важ-

¹ Зотов С. Между строк ДНК: чем занимается эпигенетика? // www.special.theoryandpractice.ru/what-is-epigenetics.

V Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология»

«ИльмиксГрупп» создает и производит фармацевтические средства, корректирующие нарушения эпигенетических процессов. Среди них препарат с выраженной антиоксидантной активностью Эпигаллат, средство для профилактики рака органов женской репродуктивной системы Промисан и универсальный корректор патологических процессов в органах и тканях женской репродуктивной системы препарат Индинол Форто

ных генов и, соответственно, уменьшается или увеличивается выработка кодируемых ими белков. То, как именно происходит эпигенетически обусловленное включение и выключение определенных генов, стало одним из важных открытий современности.

Поскольку эпигенетика играет одну из ключевых ролей в биологии клетки, то возможные сбои эпигенетических механизмов имеют не меньшее значение, чем генетические нарушения. Они могут становиться причиной различных заболеваний: диабета, астмы, атеросклероза, психических расстройств, злокачественных новообразований. Получены данные, доказывающие эпигенетическую природу пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы, в частности доброкачественных и предраковых патологий шейки матки.

В 2011 г. академик И.С. Сидорова и соавт. установили, что при повышенном уровне метилирования генов противоопухолевой защиты вероятность прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical

Intraepithelial Neoplasia – CIN) повышается в 21 раз². Проанализировав статус метилирования исследованных опухолевых супрессорных генов, можно существенно облегчить раннюю диагностику злокачественного процесса, а также выбрать оптимальный вариант терапии, направленной на восстановление активности кодируемых этими генами белков противоопухолевой защиты.

Крайне важно, что метилирование генов – обратимый, а значит, потенциально регулируемый процесс³. Обратимость аномальных эпигенетических модификаций делает опосредующие их ферменты (ДНК-метилтрансферазу и гистондеацетилазу) привлекательными мишенями эпигенетической терапии⁴.

Профессор Л.И. Мальцева отметила, что российская фармацевтическая компания «ИльмиксГрупп» стала первой и на протяжении 15 лет остается единственной компанией в нашей стране, которая создает и производит фармацевтические средства, корректирующие нарушения эпигенетических процессов. Среди них препарат

с выраженной антиоксидантной активностью Эпигаллат, средство для профилактики рака органов женской репродуктивной системы Промисан и универсальный корректор патологических процессов в органах и тканях женской репродуктивной системы лекарственное средство Индинол Форто.

В состав Эпигаллата, который применяется для профилактики и эпигенетического лечения патологических гиперпластических процессов женской репродуктивной системы, входит наиболее активный катехин зеленого чая – эпигаллокатехин-3-галлат. Доказано, что эпигаллокатехин-3-галлат эффективно восстанавливает активность опухолевых супрессорных генов при патологии шейки матки и пролиферативных заболеваниях эндометрия⁵.

Лекарственный препарат Индинол Форто показан для лечения циклической масталгии, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы. Выраженные онкопротективные свойства молекулы индол-3-карбинола позволяют расценивать применение Индинола Форто для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы одновременно и как профилактику онкологических процессов.

Таким образом, эффективные и безопасные эпигенетические препараты, восстанавливающие активность генов противоопухолевой защиты, являются мощным инструментом в профилактике и лечении пролиферативных гинекологических заболеваний.

² Сидорова И.С., Унянц А.Л., Киселев В.И. и др. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 58–60.

³ Feng C., Dong J., Chang W. et al. The progress of methylation regulation in gene expression of cervical cancer // Int. J. Genomics. 2018. Vol. 2018. ID 8260652.

⁴ Киселев В.И., Пальцева М.А. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства // Вестник Российской академии наук. 2016. Т. 86. № 6. С. 512–518.

⁵ Khan M.A., Hussain A., Sundaram M.K. et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells // Oncol. Rep. 2015. Vol. 33. № 4. P. 1976–1984.



К.б.н. Е.Л. Муйжнек

Согласно статистике, которую привела директор по науке АО «Миракс-БиоФарма» к.б.н. Екатерина Леонидовна МУЙЖНЕК, прирост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в мире за период с 2008 по 2018 г. составил 7,8%, а смертности – 13,1%⁶. В России за последние десять лет смертность от РШМ стабилизировалась, однако заболеваемость выросла на 25%⁷. Более благополучная ситуация в отношении рака шейки матки наблюдается в США, развитых странах Европы и Юго-Западной Азии. Однако даже в Швейцарии, стране с высоким уровнем медицины и низкими показателями заболеваемости и смертности от РШМ, где налажены скрининг РШМ и клиническая регистрация неопластических поражений, частота обнаружения CIN 1–3 за период 2000–2014 гг. значительно выросла. Общее число случаев РШМ, выявляемого при конизации, там увеличилось почти на 40%, а CIN 3 – на 130%. В то же время при общем двукратном росте числа конизаций предрак шейки матки имел место только в 50% случаев, а половина всех конизаций выполнялась без должных на то оснований (в отсутствие предрака). Такая практика лечения, особенно

Новая парадигма цервикальной интраэпителиальной неоплазии: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии

у молодых женщин с нереализованной или не до конца реализованной репродуктивной функцией, безусловно, не может не вызывать тревогу и беспокойство. Таким образом, рост числа диагностированных цервикальных дисплазий, а следовательно, потенциальный риск получения диагноза «рак шейки матки» – это общемировая тенденция последних десятилетий. Ведущая роль в этиологии CIN и рака шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, как правило 16-го и 18-го типов. В инфицированной клетке ВПЧ может существовать в двух качественно различных формах. Эписомальная, или продуктивная, форма ВПЧ-инфекции, когда ДНК вируса находится в ядре клетки хозяина в виде стабильной обособленной эписомы, считается доброкачественной, поскольку не вызывает патологических изменений в клетках и имеет высокую вероятность спонтанной регрессии.

При интегративной, или трансформирующей, форме ВПЧ-инфекции вирусная ДНК встраивается в геном клетки хозяина, происходит репликация измененного генома. Клетка с интегрированной вирусной ДНК начинает активно синтезировать вирусные онкобелки Е6 и Е7. Запускается конверсия эстрогенов в агрессивный метаболит, что обеспечивает быстрое деление инфицированных клеток эпителия. В таких клетках все структуры и функции ориентированы на усиленную продукцию вирусных онкобелков и проявление их опухолевой активности. Такие клетки выхо-

дят из-под иммунного контроля организма, избегают апоптоза и со временем могут перейти в злокачественное состояние. Таким образом, инфицирование эпителиальной клетки по второму типу фактически является первым шагом к ее опухолевому перерождению и имеет высокие шансы закончиться развитием цервикальной карциномы.

Клинически выраженная эписомальная форма папилломавирусной инфекции гистологически характеризуется как CIN 1–2, а трансформирующая – как CIN 2–3.

На сегодняшний день доказано, что продуктивные и интегративные формы ВПЧ-инфекции возникают и развиваются в различных участках шейки матки. Продуктивная инфекция возникает в базальных клетках метапластического плоского эпителия зоны трансформации и примыкающего к ней эктоцервикса. В то время как самым уязвимым местом для возникновения интегративной, или трансформирующей, формы ВПЧ-инфекции и приводящих к раку дисплазий является переходная зона и зона стыка между многослойным плоским эпителием и однослойным цилиндрическим (железистым) эпителием шейки матки. Есть данные, что повышенная предрасположенность данной области к развитию предрака и РШМ связана с максимальной локализацией там стволовых (резервных) клеток, имеющих высокий потенциал к последующей опухолевой трансформации при инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска.

Е.Л. Муйжнек еще раз подчеркнула, что малигнизация

⁶ www.gco.iarc.fr.

⁷ Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна. М., 2018.

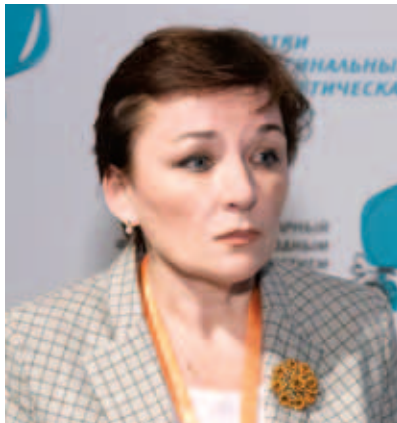
V Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология»

ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток шейки матки в значительной степени индуцируется синтезом двух онкобелков Е6 и Е7, кодируемых геном ВПЧ высокого онкогенного риска. При этом основная роль в индукции опухолевой трансформации принадлежит онкобелку Е7. Известно, что гипер- и неопластические процессы в гормонозависимых органах и тканях репродуктивной системы значительно более выражены в случае, если в организме женщины определяется повышенное содержание «агрессивного» метаболита эстрогена – 16-альфа-гидроксиэстрогена (16-альфа-ОНЕ1). В цервикальном эпителии экспрессия онкобелка Е7 ВПЧ и повышенный уровень эстрогена 16-альфа-ОНЕ1 взаимно усиливают друг друга, ускоряя таким образом процессы опухолевой трансформации. К настоящему времени накоплено огромное количество данных о том, что существенную роль при опухолевой трансформации цервикального эпителия играют эпигенетические нарушения, которые приводят к инактивации опухоли-супрессорных генов и, как следствие, повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток. Установлено, что уровень аномальных эпигенетических модификаций, в частности уровень промоторного ДНК-метилирования генов противоопухолевой защиты, неуклонно растет по мере прогрессии CIN и характерен именно для интегративной, или трансформирующей, формы ВПЧ-инфекции. Показано, что качественный скачок роста эпигенетических аномалий отмечается при переходе патологического неопластического процесса от LSIL к HSIL и индуцируется под действием вирусных онкобелков, активно продуцируемых в клетке с интегрированной вирусной ДНК. Экспериментально доказана способность

онкобелков Е6 и Е7 прямо или опосредованно стимулировать активность ферментов эпигенетических модификаций – ДНК-метилтрансферазы и гистон-деацетилазы и таким образом вызывать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ослаблять иммунную защиту. В этой связи представляет большой интерес применение дииндолилметана – вещества, способного одновременно блокировать множество молекулярных механизмов в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эпителия, опосредующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез, в том числе аномальные эпигенетические модификации и активность туморогенных опухолевых стволовых клеток. Противоопухолевая активность дииндолилметана в отношении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия шейки матки подтверждена в лабораторных экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях. В научной литературе дииндолилметан называют «терапевтическим чудом». «По нашему мнению, это не преувеличение», – отметила Е.Л. Муйжнек. С учетом противовирусных и противоопухолевых свойств вещества дииндолилметан, на его основе был создан лекарственный препарат Цервикон-ДИМ в форме вагинальных суппозиториях. Доклинические испытания показали, что препарат Цервикон-ДИМ является нетоксичным в отношении жизненно важных органов и систем организма, безопасным и эффективным средством. Препарат отличается уникальной способностью распознавать клетки с аномально измененным метаболизмом и действовать на клетки эпителия, инфицированные ВПЧ, независимо от места их локализации и степени опухолевой трансформации. Цер-

Цервикон-ДИМ отличается уникальной способностью распознавать клетки с аномально измененным метаболизмом и действовать на клетки эпителия, инфицированные ВПЧ, независимо от места их локализации и степени опухолевой трансформации. Препарат проникает внутрь ВПЧ-инфицированных клеток и через активацию молекулярно-генетических механизмов запускает процесс их физиологической гибели – апоптоз

викон-ДИМ проникает внутрь ВПЧ-инфицированных клеток и через активацию молекулярно-генетических механизмов запускает процесс их физиологической гибели – апоптоз. Применение препарата Цервикон-ДИМ на животных моделях *in vivo* не сопровождалось местным раздражением тканей и другими выраженными побочными эффектами. Клинические исследования по изучению эффективности и безопасности Цервикон-ДИМ при цервикальных дисплазиях, выполненные в соответствии с международными стандартами Надлежащей клинической практики, также завершились успехом. На основании полученных результатов лекарственное средство Цервикон-ДИМ (дииндолилметан) было официально зарегистрировано и вошло в фармакотерапевтическую группу «Прочие противоопухолевые препараты». Появление нового препарата Цервикон-ДИМ, по мнению Е.Л. Муйжнек, кардинальным образом изменило представления о возможностях консервативного лечения цервикальных дисплазий и вторичной профилактики РШМ.



К.м.н. Т.Н. Бебнева

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН, к.м.н. Тамара Николаевна БЕБНЕВА напомнила, что различают три степени дисплазии – легкую (CIN 1), умеренную (CIN 2) и тяжелую (CIN 3). Однако современная парадигма развития рака шейки матки базируется на том, что все типы неопластических изменений цервикального эпителия (CIN 1, 2, 3), предшествующие развитию плоскоклеточной карциномы, представляют собой единый патологический процесс.

Тактика лечения CIN зависит от результатов клинических, кольпоскопических и морфологических методов исследования, которые определяют степень поражения эпителия шейки матки. Легкая форма неоплазии шейки матки (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени, CIN 1), как правило, вызвана продуктивной ВПЧ-инфекцией, она довольно редко переходит в умеренную форму и часто спонтанно регрессирует. Поэтому при удовлетворительной кольпоскопии (зона трансформации полностью визуализируется) у таких пациенток возможна вы-

Тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести

жидательная тактика с проведением цитологического исследования через 6, 12 и 24 месяца.

Категория CIN 2 неоднородна и включает морфологические проявления, обусловленные и продуктивной, и трансформирующей ВПЧ-инфекцией. В случае продуктивной ВПЧ-инфекции CIN 2 может регрессировать, особенно в молодом возрасте. По данным проспективного когортного исследования с участием 95 женщин в возрасте 18–23 лет, регресс CIN 2 наблюдался у 63% пациенток, а прогресс до CIN 3 в течение трех лет – только у 15%⁸. Поэтому при CIN 2 для уточнения тяжести поражения рекомендуется выполнять иммуногистохимическое исследование экспрессии онкобелка p16. В случае негативной иммуноцитохимической реакции показано динамическое наблюдение, как и при CIN 1.

Пациенткам с p16-позитивными образцами и гистологически верифицированным плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени (CIN 2–3) проводится активное лечение. В отечественных протоколах таким пациенткам рекомендована петлевая эксцизия шейки матки различной глубины от 7 мм и более, вплоть до конизации, в зависимости от типа зоны трансформации⁹. Однако эксцизионное удаление пораженной части шейки матки увеличивает риск преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей во втором триместре беременности. Поэтому у молодых нерожавших женщин по возможности необходимо избегать агрессивного оперативного вмешательства.

С учетом длительности патологического процесса рациональная тактика ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями позволит значительно снизить количество неблагоприятных исходов CIN. В этом отношении интересны результаты исследования, которое продемонстрировало эффективность и безопасность препарата Цервикон-ДИМ, таргетно влияющего на патогенез CIN и механизмы дальнейшей опухолевой трансформации.

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое клиническое исследование фазы III по изучению эффективности и безопасности препарата Цервикон-ДИМ в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии проводилось в 17 клинических центрах России¹⁰. В нем приняли участие 160 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с гистологически верифицированным диагнозом CIN 1–2 (размер видимого участка поражения на кольпоскопии не менее 1 см², не менее трех биоптатов из наиболее измененного участка). Все участницы были инфицированы ВПЧ, из высокоонкогенных типов ВПЧ преобладали 16-й (28%) и 18-й (8%). По данным кольпоскопии, на момент включения в исследование у всех пациенток отмечались изменения, характерные для ВПЧ-ассоциированных состояний. Пациентки основной группы (n=80) получали Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг/сут (по одному вагинальному суппозиторию два раза в сутки) в течение трех месяцев. Пациентки контрольной группы (n=80) получали плацебо по той же схеме.

⁸ Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C. et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 6. P. 1373–1380.

⁹ Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017.

¹⁰ Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN1–2) // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 91–98.

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

ЦЕРВИКОН-ДИМ

Первый лекарственный препарат
для лечения дисплазии шейки матки*



Реклама
Номер регистрационного удостоверения ЛП 004939

Остановить развитие дисплазии шейки матки в ваших руках!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН-ДИМ

Торговое наименование: ЦЕРВИКОН-ДИМ. **Группировочное наименование:** дииндолилметан. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Фармакодинамика:** Препарат Цервикон-ДИМ в качестве действующего вещества содержит дииндолилметан, который является средством, стимулирующим апоптоз инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) и трансформированных клеток, а также стимулятором экспрессии рецепторов к γ -интерферону. Тем самым, в основе терапевтического эффекта дииндолилметана лежит его способность ускорять элиминацию инфицированных вирусом папилломы человека и трансформированных клеток и усиливать неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Кроме того, дииндолилметан нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, препятствуя образованию канцерогенного метаболита эстрогена (16 α -гидроксиэстрогена), стимулирующего экспрессию онкогенов ВПЧ. Подавляя экспрессию онкогена E7 вируса папилломы человека, дииндолилметан блокирует гормонозависимую патологическую пролиферацию ВПЧ-инфицированных клеток. Дииндолилметан относится к практически нетоксичным препаратам (LD_{50} более 5 г/кг). **Фармакокинетика:** При интравагинальном применении дииндолилметан обладает высокой местной биодоступностью и при этом практически не попадает в системный кровоток. **Показания к применению:** Лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). **Противопоказания:** Применение препарата противопоказано при наличии любого из перечисленных ниже состояний: индивидуальная непереносимость любого из компонентов препарата; период беременности и грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Противопоказано применение препарата в период беременности и грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Препарат Цервикон-ДИМ применяется интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3-6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. На время менструации применение препарата можно приостановить.

* среди продуктов компании ИльмиксГрупп

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Ни врач, ни пациентка не знали, что получает пациентка – препарат или плацебо. Эффективность терапии оценивалась после окончания курса лечения по результатам гистологического исследования биоптатов шейки матки.

По итогам данного исследования препарат Цервикон-ДИМ продемонстрировал достоверное преимущество эффективности по сравнению с плацебо: доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1–2 через три месяца в основной группе составила 87,3% ($p = 0,013$). Значимые различия по количеству нежелательных явлений между группами отсутствовали.

В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость препа-

рата Цервикон-ДИМ, что можно объяснить интравагинальным способом его введения, который позволяет максимально увеличить концентрацию активного вещества в инфицированных тканях шейки матки и свести к минимуму его отрицательное системное действие. Ранее было показано, что 72–73% от введенной дозы дииндолилметана распределяется в тканях влагалища и только 3–4% обнаруживается в системном кровотоке (данные доклинических исследований).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Цервикон-ДИМ в терапии преинвазивных заболеваний шейки матки (CIN 1–2). Курсовое лечение данным препа-

ратом дает возможность избежать деструктивных хирургических вмешательств, особенно у молодых нерожавших женщин, сохраняя анатомо-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала. В завершение выступления Т.Н. Бебнева еще раз подчеркнула главные преимущества препарата Цервикон-ДИМ:

- новый механизм действия, отличный от противовирусных препаратов и иммуномодуляторов;
- показание к применению для лечения дисплазии шейки матки;
- эффективность в отношении регрессии цервикальных дисплазий, подтвержденная гистологическим методом исследования;
- отсутствие системного эффекта.

Заключение

Аномальные эпигенетические изменения лежат в основе патогенеза большинства заболеваний (в том числе пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы) и начинают возникать на самых ранних этапах их развития. Однако в отличие от генетических мутаций эпигенетические нарушения обратимы, что определяет перспективность использования лекарственных средств, регулирующих работу эпигенетических механизмов. Компания «ИльмиксГрупп» производит уникальные, не имеющие аналогов на рынке фармацевтические препараты на основе соединений природного происхождения, обладающих эпигенетической активностью.

Эпигаллокатехин-3-галлат, входящий в состав Эпигаллата, подавляет патологический рост и деление клеток в органах и тканях женской репродуктивной системы, обусловленные негормональными стимулами.

Компоненты Промисана (индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат – негормональные

соединения растительного происхождения) характеризуются множественной противоопухолевой активностью, что выражается в их способности эффективно блокировать все основные механизмы канцерогенеза на всех стадиях его развития. Промисан рекомендуется использовать для профилактики опухолевых заболеваний органов женской репродуктивной системы (молочной железы, яичников, эндометрия) и после оперативного удаления очага дисплазии.

Индиол Форто – первый в мире лекарственный препарат на основе индол-3-карбинола, вещества с доказанным мультитаргетным противоопухолевым действием. Это универсальный корректор патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы, способный вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью. Препарат нормализует метаболизм эстрогенов, что снижает риск малигнизации доброкачественных дисплазий, предотвра-

щает прогрессирование заболеваний молочной железы.

Новый лекарственный препарат Цервикон-ДИМ на основе вещества дииндолилметан разработан для безопасной и эффективной терапии диспластических заболеваний шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции). Цервикон-ДИМ оказывает мультитаргетное противоопухолевое действие, эффективно блокирует молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия. Препарат стимулирует апоптоз вирус-инфицированных и трансформированных клеток, ускоряя их элиминацию, а также активирует экспрессию рецепторов к интерферону гамма, усиливая неспецифический иммунный ответ на инфекцию.

На сегодняшний день Цервикон-ДИМ – единственное лекарственное средство, прямо воздействующее на патогенез CIN. Его появление открыло новые перспективы в консервативном лечении дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. 🍷

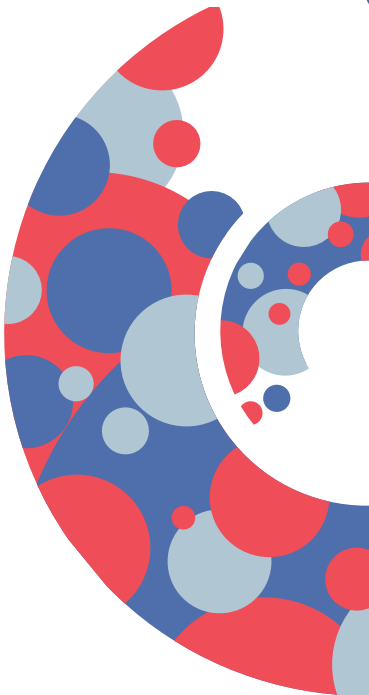


11-14 мая 2019

Санкт-Петербург
PARK INN BY RADISSON ПРИБАЛТИЙСКАЯ

II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ПРОВЕДЕНЫ:

- соревнование-учение по оказанию помощи на догоспитальном этапе и действиям в экстремальных ситуациях (участники – медицинские сестры и студенты, проявляющие интерес к анестезиологии и реаниматологии, клинические ординаторы, начинающие свою деятельность анестезиологи-реаниматологи и врачи скорой медицинской помощи)
- образовательная школа анестезиологов-реаниматологов с лекционным курсом и мастер-классами по наиболее востребованным направлениям анестезиологии-реаниматологии
- мастер-классы по отработке новых технологий
- междисциплинарные круглые столы с обсуждением спорных вопросов на стыке реаниматологии-хирургии
- дискуссии «за и против» по проблемным аспектам интенсивного лечения пациентов в критическом состоянии (взрослых и детей)
- научные и «индустриальные» симпозиумы по актуальным вопросам анестезиологии и интенсивной терапии
- постерные секции с конкурсом молодых ученых на лучшую научную работу. Работы победителей будут опубликованы в журнале «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Российская
ассоциация анестезиологов-
реаниматологов



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.
И.П. Павлова Минздрава России



ФГБОУ ВО СПбГМУ
Минздрава России

КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: info@ccm-congress.ru

<http://ccm-congress.ru>

Место комбинированных препаратов в лечении вагинальных инфекций

Инфекции влагалища занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. В рамках семинара, организованного при поддержке компании «Вертекс», ведущие российские эксперты рассмотрели возможности оптимизации диагностики и лечения заболеваний влагалища и шейки матки. Были представлены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность применения оригинального отечественного комбинированного препарата нового поколения Эльжина в качестве стартовой эмпирической терапии вагинальных инфекций.



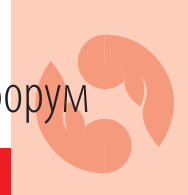
Профессор, д.м.н.
Е.Ф. Кира

Заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Евгений Федорович КИРА напомнил, что все инфекции влагалища делят на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), или сек-

Инфекции влагалища – проблема XXI века

суально-трансмиссионные, и не передаваемые половым путем, или нетрансмиссионные. К первым относятся гонорея, трихомониаз, хламидиоз, сифилис, синдром приобретенного иммунодефицита/вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Но гинекологам в рутинной практике чаще приходится сталкиваться с нетрансмиссионными инфекциями, которые представлены в основном бактериальным вагинозом, вульвовагинальным кандидозом, аэробным вагинитом. Их частота в разных популяциях может варьироваться. Например, распространенность бактериального вагиноза, кандидоза и аэробного вагинита выше среди беременных. Так, на долю бактериального вагиноза приходится 25% случаев в общей популяции и 38% случаев у бе-

ременных, на долю кандидоза – 20 и 33% соответственно, на долю аэробного вагинита – 10 и 20% соответственно. Всего в России в лечении инфекций влагалища нуждаются более 22 млн женщин в возрасте 18–55 лет. Бактериальный вагиноз – заболевание с характерными обильными и продолжительными выделениями из влагалища часто с неприятным запахом, в которых не обнаруживаются известные патогенные возбудители (гонококки, трихомонады и грибы). Использование термина «бактериальный» обусловлено тем, что заболевание вызвано полимикробной микрофлорой, а «вагиноз» – тем, что в отличие от вагинита признаки воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища отсутствуют. Иными словами,



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

в основе бактериального вагиноза лежит нарушение баланса микрофлоры влагалища: резкое снижение уровня лактобацилл, на фоне которого происходит рост облигатно-анаэробных бактерий. По словам профессора Е.Ф. Киры, благодаря методам молекулярной диагностики удалось идентифицировать более 200 видов различных микроорганизмов, из которых подавляющее большинство имеет клиническое значение для развития этого состояния. Вульвовагинальный кандидоз представляет собой инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в первую очередь *Candida albicans*. Заболевание вызвано не просто наличием грибов рода *Candida*, а их чрезмерным размножением или попаданием более патогенных штаммов¹.

В основе развития аэробного вагинита также лежит воспаление. Этиология заболевания обусловлена ростом условно патогенной флоры, кишечными микроорганизмами, как правило *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*². Нередко определяются *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Для аэробного вагинита тоже характерны обильные выделения, имеющие неприятный, гнилостный запах, и сдвиг pH в щелочную сторону, но менее выраженный, чем при бактериальном вагинозе.

По мнению профессора Е.Ф. Киры, главным диагностическим тестом при вагинальных инфекциях остается pH-метрия – самый информативный и простой метод офисной диагностики в практике гинеколога. Успешно применяются молекулярные тесты, например «Флороценоз»

для выявления бактериального вагиноза или «Фемофлор» для установления дисбаланса микроорганизмов и его характера. Внедрение молекулярно-биологических методов позволило открыть большое число новых микроорганизмов, расширить, упорядочить, а в некоторых случаях и пересмотреть знания об их таксономии. По современным оценкам, более 90% микроорганизмов окружающей среды ранее не могли быть культивированы и идентифицированы.

Как уже было сказано, инфекции влагалища редко вызывает одиночный микроорганизм, гораздо чаще причиной становятся полимикробные ассоциации. Неудивительно, что российские врачи предпочитают назначать комбинированные лекарственные средства с широким спектром действия. Такие препараты полностью отвечают задачам терапии в современных условиях амбулаторного приема: обеспечивают элиминацию обуславливающих процесс бактерий, быстро устраняют симптомы и минимально воздействуют на нормальную вагинальную микрофлору, предоставляя возможность назначить эмпирическое лечение пациентке в день обращения.

В 2016 г. был зарегистрирован новый комбинированный препарат местного действия для лечения вагинальных инфекций – Эльжина. Это оригинальный препарат, разработанный и произведенный в России, созданный в рамках программы импортозамещения лекарственных средств. В его состав входят орнидазол 500 мг, неомицин 65 000 ЕД, преднизолон 3 мг, эконазол 100 мг. Орнидазол имеет широкий спектр анти-

микробного действия, включая *Gardnerella vaginalis* и большое количество облигатных анаэробов. Неомицин активен в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов. Эконазол оказывает противогрибковое действие, что особенно важно при лечении вульвовагинального кандидоза. Преднизолон в микродозе купирует симптомы воспаления, быстро устраняя зуд, жжение и отек.

Профессор Е.Ф. Кира сравнил состав комбинированных препаратов Тержина и Эльжина. Активные компоненты Тержинана – тернидазол (имеет слабую доказательную базу) и нистатин (относится к устаревшим полиеновым антибиотикам с дозозависимым влиянием на грибы). Входящие в состав Эльжина орнидазол обладает преимуществом в виде большой доказательной базы, а эконазол принадлежит к современной противогрибковой группе. Следовательно, на смену старому поколению лидеров рынка в классе комбинированных препаратов для вагинального применения пришел новый препарат Эльжина с самым актуальным составом.

Таким образом, Эльжина – оптимальный выбор для эмпирического лечения бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, аэробного вагинита, трихомоноза, смешанных инфекций, купирования зуда и воспаления. Препарат характеризуется мощным действием, широким спектром противомикробного покрытия, безопасностью и хорошей переносимостью. «Преимущества Эльжины несомненны», – констатировал профессор Е.Ф. Кира, завершая выступление.

гинекология

¹ Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

² Рахматулина Р.М., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 38–42.



Профессор, д.м.н.
С.И. Роговская

На сегодняшний день очевидно, что этиологическим фактором вагинальных инфекций выступает совокупность патогенных микроорганизмов. Поэтому, по словам вице-президента Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии, д.м.н., профессора Светланы Ивановны РОГОВСКОЙ, постулат великого микробиолога Роберта Коха о том, что один микроб есть одна болезнь, теряет актуальность. Специалисты в рутинной практике все чаще имеют дело с микст-инфекциями. В ассоциации патогенность и вирулентность микроорганизмов усиливаются, и установить, какой микроорганизм на данном этапе развития воспаления играет ведущую роль, практически невозможно и, соответственно, трудно обнаружить специфические клинические симптомы заболевания. Выделениями из влагалища сопровождаются все основные вагинальные инфекции: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, трихомонадный вагинит и аэробный вагинит, а также цервицит и цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Как врачу-клиницисту правильно поставить диагноз и назначить оптимальное лечение? По мнению профессора С.И. Роговской, основное значение имеют сбор анамнеза и тщатель-

Вагиниты: факторы, влияющие на диагностику и лечение

ный осмотр, результаты лабораторной диагностики, знание клинических рекомендаций и их применение в конкретной ситуации. Кроме того, не следует забывать, что причинами вагинальных выделений, помимо ИППП, цервикальной интраэпителиальной неоплазии, роста условно патогенных микроорганизмов, может быть еще целый ряд факторов, например реинфекция, большое число половых партнеров, вагинальная контрацепция эстрогенами, изменение иммунных механизмов, несоблюдение гигиены. Своевременно назначенное лечение позволяет не допустить развития осложнений. Доказано, что острое воспаление, вызванное микоплазменной и хламидийной инфекциями, перейдя в хроническую форму, становится фактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Наличие внутриклеточных возбудителей способствует коинфицированию ВПЧ, который является фактором онкогенеза шейки матки.

Докладчик подчеркнула преимущество местного противовоспалительного лечения при вагинальных инфекциях: создание высокой концентрации действующего вещества непосредственно в очаге воспаления, быстрое действие, меньшая вероятность развития устойчивых форм возбудителя и отсутствие системных эффектов. Особое значение местное лечение воспалительных процессов имеет в период менопаузы, когда развивается атрофия эпителия. По словам профессора С.И. Роговской, для полноценной коррекции нарушенного микробиоценоза влагалища и колонизации его лактобациллами необходимо четко понимать значение зрелого многослойного эпителия. Только клетки, богатые гликогеном, создают благоприятные условия для

адгезии лактобацилл и формирования защитной биопленки. Изменение клеточного состава при атрофических процессах во влагалище затрудняет цитологическую диагностику. Эстриол, который используется для коррекции дефицита эстрогенов у женщин в пре- и постменопаузе, улучшает качество эпителия³. На рынке появился первый российский эстриол в форме вагинального крема (препарат Орниона), который полностью соответствует оригинальному препарату Овестин, но стоит в два раза дешевле. Применение вагинального крема Орниона при цитологическом обследовании позволяет дифференцировать атрофические и атипические клетки и тем самым повысить качество цитологической диагностики, сократив необходимость проведения дополнительных травматических процедур.

Современные принципы лечения вагинальных инфекций предполагают уничтожение патогенов антибиотиками или антимикотиками, восстановление эубиоза влагалища с помощью пробиотических препаратов и слизистой оболочки с помощью эстрогенов. Для полной эрадикации патогенов необходим универсальный препарат, демонстрирующий эффективность в отношении анаэробов, трихомонад, аэробов, грибов рода *Candida*, способный устранять субъективную симптоматику. Именно таким спектром действия обладает препарат Эльжина – новый российский комбинированный препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного применения в гинекологии. В заключение профессор С.И. Роговская перечислила следующие отличительные особенности препарата Эльжина:

³ Abati A., Jaffurs W., Wilder A.M. et al. Squamous atypia in the atrophic cervical vaginal smear: a new look at an old problem // Cancer. 1998. Vol. 84. № 4. P. 218–225.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

- действующие вещества последнего поколения, уровень резистентности к которым минимален;
- максимально широкий спектр действия;
- возможность назначения Эльжина в день обращения;
- одновременное лечение и профилактика грибковой инфекции;
- быстрое устранение зуда и воспаления;
- удобный курс лечения – от шести дней по одной таблетке на ночь;
- высокая комплаентность.

Анализ данных многоцентрового исследования нового комбинированного препарата

Профессор Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н. Наталья Вячеславовна МИНГАЛЕВА отметила, что при назначении лечения пациенткам с вагинальными инфекциями перед врачом стоят две задачи: идентификация инфектов и выбор патогенетически обоснованной терапии. Однако быстро получить результаты анализов практически невозможно. Кроме того, даже при использовании самых современных бактериологических методов диагностики в лабораторных условиях удастся культивировать лишь часть микробов. Следовательно, существует опасность выбора нерациональной стратегии лечения. Один из способов, позволяющих этого избежать, – назначать пациенткам, страдающим вагинальными инфекциями, комбинированные препараты с широким спектром действия, такие как Эльжина. Препарат демонстрирует эффективность в отношении многих микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и др.). Оказывает противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие. Уменьшает образование, высвобождение и активность медиаторов воспаления (гистамина, кинина, простагландинов, лизосомальных ферментов). Подавляет миграцию клеток к месту воспаления, уменьшает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов в очаге

воспаления. Уменьшает экссудацию благодаря вазоконстрикторному действию. Способствует быстрому устранению жжения и зуда.

Клиническая эффективность препарата Эльжина оценивалась в масштабном российском многоцентровом рандомизированном исследовании. В нем приняли участие пациентки с синдромом вагинальных выделений (n = 570), цервицитами при различной патологии шейки матки (n = 470), хроническим сальпингоофоритом (n = 60) из десяти клинических центров Москвы, Ростова-на-Дону, Краснодар, Самары, Волгограда, Санкт-Петербурга, Томска, Новосибирска. Согласно протоколу было запланировано четыре визита. Во время первого визита осуществлялся сбор анамнеза, гинекологический осмотр с оценкой жалоб и клинических проявлений заболевания, забор материала для ПЦР-диагностики, получение информированного согласия на участие в исследовании и назначение препарата Эльжина. Время второго визита – сразу после окончания терапии, третьего – через 14 дней, четвертого – спустя месяц.

Профессор Н.В. Мингалева представила результаты, полученные в ряде клинических центров.

В Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) были обследованы 122 женщины репродуктивного возраста с аэробным ва-



Профессор, д.м.н.
Н.В. Мингалева

гинитом (37%), бактериальным вагинозом (35%), вульвовагинальным кандидозом (14%) и другими вагинальными инфекциями (14%)⁴. Препарат Эльжина продемонстрировал высокую клиническую эффективность: его прием приводил к снижению частоты симптомов в 53–100% случаев сразу после окончания терапии и в 75–100% случаев через месяц после лечения. При этом отмечалось достоверное снижение средней концентрации *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* и рост средней концентрации лактобацилл.

Специалисты из Волгоградского государственного медицинского университета оценивали клиническую эффективность препарата Эльжина у 127 пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет), разделенных на две группы⁵. Первую группу составили 58 пациенток с хроническим неспецифическим вульвовагинитом, в 77% случаев обусловленным бактериями рода *Staphylococcus* spp., в 22% – бактериями рода *Enterobacterium*.

⁴ Савичева А.М., Спасибова Е.В., Воробьева Н.Е. и др. Вагинальный микробиом: перезагрузка врачебных представлений. Вагинальная микробиота, ассоциированная с аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом: как сориентироваться в «микробном мире»? // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2018. № 3. С. 51–58.

⁵ Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И., Складановская Т.В. Современный подход к лечению вульвовагинальных инфекций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 4. С. 52–58.

Во вторую группу вошли 69 пациенток с вульвовагинитом, вызванным грибами рода *Candida*. Выраженная клиническая эффективность препарата Эльжина была подтверждена в обеих группах. На седьмой день терапии умеренные выделения сохранялись только у 5,1% пациенток первой группы, скудные – у 51,7%, патологические выделения отсутствовали у 43,1%, дизурические явления – у 3,4%. Клиническая эффективность препарата Эльжина в первой группе через 14 дней после лечения составила 87,9%, через месяц – 93,1%, во второй группе – 85,5 и 89,9% соответственно.

М.С. Селихова и А.А. Смольянинов получили данные по достоверному снижению числа лейкоцитов в мазке у 48 пациенток с жалобами на патологические выделения из половых путей после лечения препаратом Эльжина⁶. Кроме того, своевременное назначение правильной и корректной терапии препаратом Эльжина позволило достичь высокого клинического эффекта (96%). Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Пациентки отмечали его хорошую переносимость, только у 3,5% из них имелись жалобы на незначительное жжение во влагалище в первые часы использования, а у одной (2%) пациентки развилась аллергическая реакция на компоненты препарата в виде крапивницы.

Специалисты Новосибирского государственного медицинского университета применяли комбинированный препарат Эльжина для лечения урогенитальных инфекций. Препарат назначался 136 женщинам (средний возраст $31,3 \pm 2,3$ года), распределенным в три группы в зависимости от диа-

гноза: бактериальный вагиноз в сочетании с кандидозом ($n = 37$), аэробный/неспецифический вагинит в сочетании с генитальным кандидозом ($n = 54$) и аэробный/неспецифический вульвовагинит в сочетании с бактериальным вагинозом ($n = 45$). Во всех группах препарат Эльжина показал высокую клиническую эффективность – 86,5% в первой группе, 92,6% – во второй и 91,1% – в третьей.

Особый интерес представляет работа В.С. Дмитрука и соавт. из Томска⁷. В исследование были включены женщины репродуктивного возраста с продолжительными жалобами на патологические выделения. В основную группу вошли пациентки с хроническим рецидивирующим генитальным кандидозом ($n = 21$), рецидивирующим бактериальным вагинозом ($n = 21$) и генитальным кандидозом в сочетании с бактериальным вагинозом ($n = 20$). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. На фоне применения препарата Эльжина достоверно снизилась концентрация факультативных облигатных микроорганизмов и присутствующих дрожжеподобных грибов. Согласно полученным данным, клиническая эффективность Эльжины в лечении эпизодов сочетанной инфекционной патологии нижних отделов половых путей (кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз) составила 96%.

Клиническую и противорецидивную эффективность препарата Эльжина в комплексной терапии хронического сальпингоофорита в сочетании с неспецифическим кольпитом и бактериальным вагинозом оценивали специалисты Самарского государственного медицинского университета⁸. По результатам исследования, клини-

ческая эффективность препарата Эльжина составила 92,5%. Авторы пришли к выводу, что доминирование полимикробных ассоциаций, включающих аэробные, облигатно- и факультативно-анаэробные условно патогенные микроорганизмы, диктует необходимость назначения наряду с системными антибиотиками комбинированных средств местного действия, таких как Эльжина.

Особую нишу в гинекологической практике занимают цервициты при различной патологии шейки матки. По словам профессора Н.В. Мингалевой, одна из основных задач акушера-гинеколога – не пропустить рак шейки матки при первичном осмотре. Необходимо выявлять пациенток, входящих в группу риска по развитию этого заболевания, и уделять самое пристальное внимание пациенткам, которые наблюдаются по поводу аномальных кольпоскопических или цитологических изменений. Несмотря на усилия по повышению точности кольпоскопии, ее чувствительность составляет около 70% и резко снижается на фоне воспалительного процесса. В Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии с целью улучшения диагностики предраковых заболеваний шейки матки проводилось комплексное обследование 120 женщин с аномальными цитологическими мазками⁹. Перед выполнением биопсии и эксцизии шейки матки всем пациенткам в качестве профилактики воспалительных осложнений назначалась Эльжина – препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного использования. Клиническая эффективность короткого курса терапии Эльжи-

⁶ Селихова М.С., Смольянинов А.А. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций // Лекарственный вестник. 2018. Т. 12. № 3. С. 19–23.

⁷ Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушникова П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 4. С. 65–71.

⁸ Шатунова Е.П., Дахнюк С.Е. Новые возможности лечения вагинитов у больных с хроническими сальпингоофоритами // Акушерство и гинекология. 2017. № 11. С. 129–133.

⁹ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Инновационные возможности кольпоскопии в диагностике предраковых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 77–89.



НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ✓ Эльжина® – уникальная* комбинация активных веществ: эконазола, неомицина, орнидазола и преднизолона
- ✓ Эльжина® – препарат для местного применения в гинекологии с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием
- ✓ Эльжина® – вагинальные таблетки для лечения бактериальных вагинитов, вульвовагинитов, вызванных грибами рода *Candida*, и вагинитов, вызванных смешанной инфекцией



Производитель: АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А.
Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный).
Информация о рецептурном лекарственном препарате для специалистов здравоохранения.

* По данным ГРЛС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией неомицин + орнидазол + эконазол + преднизолон.

Реклама.

ной составила 99%. Таким образом, можно рекомендовать проводить санацию препаратом Эльжина перед выполнением биопсии и эксцизии для профилактики воспалительных осложнений.

Специалисты из Ростова-на-Дону доказали эффективность Эльжины при лечении вагинитов и снижении риска диспластической патологии шейки матки на этапе постскрининговых мероприятий¹⁰. У всех обследуемых наблюдалось улучшение кольскопической картины в виде уменьшения явлений сосудистой реакции и объема йод-негативной зоны, исчезновения нежных патологических изменений. Это свидетельствует о возможности назначения препарата для подготовки к кольпоскопии. Снижение суммарных значений риска развития диспластической патологии шейки матки после применения препарата Эльжина, скорее всего, обусловлено исчезновением жалоб на выделения и нормализацией pH влагалищного отделяемого. Таким образом, назначая препарат Эльжина, можно не только устранить воспаление, но и уменьшить риск развития диспластической патологии шейки матки.

Результаты исследования Ю.Э. Доброхотовой и И.Ю. Ильиной свидетельствуют о высокой эффективности использования препарата Эльжина у пациенток с бактериальным вагинозом и снижении риска развития цервикальной неоплазии, что подтверждается результатами кольпоскопии¹¹.

И.Н. Кононова и Е.Н. Карева оценивали эффективность локальной антибактериальной терапии при комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки¹². ВПЧ-ассоциированные цервикальные неоплазии сопро-

вождаются развитием выраженных дисбиотических процессов во влагалище с преимущественным участием облигатных анаэробов. Эльжина способствовала нормализации параметров биоценоза, что определяет целесообразность назначения этого препарата перед деструктивными методами лечения

Заключение

Эльжина – первый комбинированный препарат для местного применения, разработанный и произведенный в России на заводе «Вертекс», где действует система управления качеством, основанная на строгом соблюдении требований стандартов ISO 9001 и Надлежащей производственной практики.

В состав одной вагинальной таблетки входят орнидазол 500 мг, неомицин (в форме сульфата) 65 000 ЕД, преднизолон (в форме натрия фосфата) 3 мг, эконазол (в форме нитрата) 100 мг.

Орнидазол относится к новому поколению нитроимидазолов. Это противопротозойное средство с широким спектром противомикробного действия, включая активность против *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*, а также некоторых анаэробных бактерий и анаэробных кокков. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования клинической апробации орнидазола при бактериальном вагинозе в сравнении с золотым стандартом метронидазолом показали его высокую эффективность и безопасность.

Аминогликозид неомицина сульфат активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов

для ускорения заживления и профилактики рецидивного процесса. Резюмируя вышесказанное, профессор Н.В. Мингалева подчеркнула, что полученные данные позволяют рекомендовать препарат Эльжина для широкого внедрения в повседневную практику акушера-гинеколога.

и отличается низким риском резистентности. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно и не достигает значимого уровня. Он практически не всасывается через слизистые оболочки.

Эконазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие, активен в отношении дерматофитов, плесневых и дрожжевых грибов, в том числе *Candida albicans* и даже *Candida non-albicans*. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по ведению больных с вагинальными выделениями, эконазол относится к препаратам выбора при вульвовагинальном кандидозе.

Преднизолон позволяет быстро устранить зуд, жжение и отек, снижает местную реакцию на азолы (неприятные симптомы при использовании местных антибактериальных средств), повышая приверженность пациенток к лечению. Таким образом, уникальный состав и широкий спектр действия обеспечивают преимущества оригинальному препарату Эльжина по сравнению с традиционными комбинированными лекарственными средствами и позволяют рассматривать в качестве препарата выбора для эмпирической терапии бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, аэробного вагинита, трихомониаза, смешанных вагинитов. 

¹⁰ Кузьмицкая Е.В., Быковская Т.Ю., Добrorезова Ю.В. и др. Возможности использования комбинированного препарата местного действия для лечения вагинита с целью снижения риска развития патологии шейки матки на этапе постскрининговых мероприятий // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т. 25. № 26. С. 1931–1934.

¹¹ Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т. 25. № 15. С. 1108–1110.

¹² Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. 2018. № 7. С. 103–107.



XIII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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



РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- Г.Т. Сухих, академик РАН, профессор, директор «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Л.В. Адамьян, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2019 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ пройдет XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израйля, США, Канады, Японии, Индии и других стран.

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска.

В рамках конгресса пройдут интерактивные прямые трансляции репродуктивной хирургии из операционных центра; школы по лапароскопии и гистероскопии; школа «Эндометриоз и репродукция»; конкурс молодых ученых.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

21 января состоится специальное культурное мероприятие для участников конгресса.

Все зарегистрированные участники конгресса получат новые клинические рекомендации.

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Мария Сизова

Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111), моб.: +7 (929) 646-51-66

E-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса

Тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91

E-mail: kongrepro@mail.ru

Тезисы принимаются по e-mail: endogyn@mail.ru
до 7 декабря 2018 года

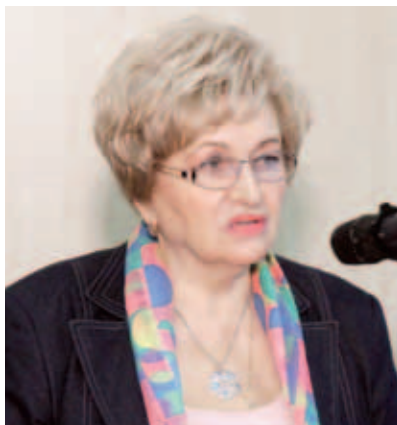
РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Срок оплаты	До 05.12.18	С 06.12.18 по 11.01.19 и при оплате на месте
Вид взноса		
Общий регистрационный взнос	4900	7000
Для членов ОРМХ и РАЭ	3800	5000
Однодневное посещение (без портфеля делегата, без сертификата)	3000	
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
Публикация тезиса	бесплатно	

Все цены в рублях, включая НДС

Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика

Сохранение здоровья женщины и ее будущих детей относится к приоритетным направлениям отечественного здравоохранения. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Байер», обсуждались микронутриентная недостаточность в период гестации и положительное влияние на течение беременности и развитие плода сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих Метафолин® – стабильную биологически активную форму фолатов. Кроме того, были представлены данные об уникальных возможностях комбинированных оральных контрацептивов, в состав которых тоже входит Метафолин®. Такие контрацептивы позволяют достичь необходимого для нормального функционирования организма уровня фолатов, который сохраняется в течение нескольких недель после их отмены, что при наступлении беременности позволяет снизить риск развития дефекта нервной трубки плода.



Профессор, д.м.н.
В.Н. Прилепская

Заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, президент Российского общества по контрацепции, д.м.н., профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ начала выступление с краткого экскурса в историю гормональной контрацепции.

Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения

В 1957 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило первый гормональный препарат Эновид для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла и только спустя три года (в 1960 г.) – для гормональной контрацепции. Последующие десять лет стали важным этапом в развитии гормональных контрацептивов. Были синтезированы новые комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые начали применяться не только с целью защиты от нежелательной беременности, но и для профилактики и лечения различных гинекологических заболеваний. В настоящее время наибольшей популярностью пользуются препараты, содержащие дроспиренон, ввиду его гестагенного, антиандрогенного, антигонадотропного и антиминералокортикоидного эффекта¹.

Известно, что для предменструального синдрома характерен появляющийся за неделю до менструации физический и эмоциональный дискомфорт различной степени выраженности. Это обусловлено негативным действием альдостерона, который связывается с рецепторами в почках, что приводит к задержке натрия и воды в организме, экскреции калия, нагрубанию молочных желез, отекам, вздутию живота, мышечной слабости. Блокируя связывание альдостерона с рецепторами в почках, дроспиренон увеличивает выделение натрия и воды и снижает выраженность вышеперечисленных симптомов. Согласно данным исследования, большинство пациенток с предменструальным дисфорическим синдромом при использовании КОК с дроспиреноном отмечали более значимое улучшение состояния по сравнению с плацебо².

¹ Bart S. Sr., Marr J., Diefenbach K. et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study // Contraception. 2012. Vol. 85. № 1. P. 42–50.

² Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 106. № 3. P. 492–501.

XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

Новые возможности открылись с появлением препаратов Джес® Плюс и Ярина® Плюс – КОК, содержащих помимо дроспиренона и этинилэстрадиола Метафолин® (левомефолат кальция) – биологически активную форму фолата. Фолаты вовлечены в целый ряд важнейших функций организма. Они необходимы для нормально-го метаболизма, синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, ДНК, РНК, белков, аминокислот³. Кроме того, фолаты способствуют нормальному течению беременности, здоровому развитию и росту плода в утробе матери. Недостаток фолатов во время беременности увеличивает риск возникновения врожденных пороков развития, прежде всего дефектов нервной трубки (ДНТ)⁴. В мире ежегодно рождается более 300 тыс. детей с ДНТ – расщелиной позвоночника и анэнцефалией⁵. Анэнцефалия несовместима с жизнью, а большинство новорожденных с расщелиной позвоночника, как правило, выживают. Многие из них становятся инвалидами (ввиду нарушений функции мочевого пузыря и кишечника, гидроцефалии, низкой способности к обучению). Безусловно, имеющиеся у них проблемы со здоровьем значительно ухудшают качество жизни^{6,7}.

Доказано, что для снижения риска развития ДНТ содержание фолатов в эритроцитах должно быть не ниже 906 нмоль/л (400 нг/мл)⁸. Однако фолаты практически не синтезируются в организме, поэтому суточную норму следует восполнять алиментарным путем с продуктами питания, обогащенными фолатами, или медикаментозными добавками. ДНТ формируются, когда нервная трубка еще не закрыта полностью, в течение первых 28 дней после зачатия, в этот период женщина даже может не знать, что беременна. Следовательно, женщинам детородного возраста, планирующим беременность, необходимо заблаговременно начинать потребление фолатов для достижения достаточного уровня их содержания в период закладки нервной трубки. В течение многих лет предпринимались различные меры, направленные на снижение частоты ДНТ. К сожалению, нерезультативными оказались такие стратегии, как употребление пищи, богатой фолатами, и обогащение фолиевой кислотой продуктов питания. На совещании Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что КОК с добавлением фолатов могут служить

обоснованным методом доставки фолатов в организм женщины репродуктивного возраста.

Установлено, что прием КОК, содержащих Метафолин®, приводит к значительному повышению уровня фолатов в эритроцитах и плазме крови. После 24 недель применения почти у 95% женщин уровень фолатов в эритроцитах был выше 906 нмоль/л, что ассоциируется с низкой частотой ДНТ^{9,10}. В другом исследовании показано, что прием КОК, в состав которого входит Метафолин®, способен снизить риск ДНТ на 23,7–31,4% по сравнению с приемом обычного КОК¹¹.

Международные исследования показали, что беременность может наступить вскоре после отмены КОК¹² и, если женщина принимала КОК, содержащие Метафолин®, она будет обеспечена необходимым уровнем фолатов не только в процессе контрацепции, но и в течение нескольких недель после ее отмены, то есть в период формирования нервной трубки плода.

В целом ряде работ продемонстрировано влияние фолатов на функцию нервной системы организма. Известен эксперимент гематолога V. Herbert 1961 г. В течение нескольких месяцев он потреблял пищу, обедненную фолатами. В конечном итоге это привело к рез-

³ Simpson J.L., Bailey L.B., Pietrzik K. et al. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I – folate, vitamin B12, vitamin B6 // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2010. Vol. 23. № 12. P. 1323–1343.

⁴ Wald J.N., Morris J.K., Blakemore C. et al. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate // Public Health Rev. 2018. Vol. 39. ID 2.

⁵ Botto L.D., Moore C.A., Khoury M.J., Erickson J.D. Neural-tube defects // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 20. P. 1509–1519.

⁶ Cheschier N. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001) // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003. Vol. 83. № 1. P. 123–133.

⁷ De Jong-Van den Berg L.T., Hernandez-Diaz S., Werler M.M. et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // Am. J. Obstet. Gynaecol. 2005. Vol. 192. № 1. P. 121–128.

⁸ Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. 1995. Vol. 274. № 21. P. 1698–1702.

⁹ Diefenbach K., Trummer D., Ebert F. et al. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg co-administration // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 111–112.

¹⁰ Von Stenglin A., Buchwald S., Bannemerschult R. Awareness and periconceptional use of folic acid – results of a European study in women of childbearing age // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 37–38.

¹¹ De-Régil L.M., Fernández-Gaxiola A.C., Dowswell T., Peña-Rosas J.P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 10. CD007950.

¹² Cronin M., Schellschmidt I., Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 114. № 3. P. 616–622.

кому ухудшению самочувствия, развитию депрессивного настроения, раздражительности, бессонницы, невнимательности. Все симптомы исчезли через 48 часов после приема препаратов фолиевой кислоты. Исходя из крайне негативного влияния дефицита фолатов на эмоции и настроение, способного усугублять состояние

женщин с предменструальными расстройствами, можно предположить у них положительный эффект от приема КОК, содержащих фолаты.

Завершая выступление, профессор В.Н. Прилепская отметила, что Ярина® Плюс и Джес® Плюс помимо выраженного контрацептивного эффекта обладают целым рядом

преимуществ. Так, женщина репродуктивного возраста, принимая только контрацептивы, в состав которых входит Метафолин®, может получить достаточную дозу фолатов, которая в дальнейшем при наступлении беременности позволит предупредить развитие у плода врожденных пороков, связанных с дефицитом фолатов.



Профессор, д.м.н.
А.А. Хрянин

Акне (*Acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. По мнению профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, вице-президента Российской ассоциации акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, д.м.н. Алексея Алексеевича ХРЯНИНА, акне можно отнести к одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем в дерматовенерологической и акушерско-гинекологической практике.

Acne vulgaris чрезвычайно распространены среди подростков, поражают до 85% юношей и девушек, отличаясь длительностью течения и негативным влиянием на качество жизни¹³. Не меньшую актуальность представляют и поздние

Современные направления в лечении акне. Взгляд дерматолога

формы акне, рост которых наблюдается преимущественно у женщин. Однако акне у подростков и акне взрослых у женщин отличаются на клиническом и патофизиологическом уровнях и требуют разного подхода к лечению. Отдельно необходимо упомянуть предменструальное обострение акне. До 20% женщин отмечают регулярное появление угрей в области подбородка за два – семь дней до менструации, которые постепенно исчезают в начале нового цикла. Это может быть связано с рядом причин. Среди них – микроотек кожи (сужение устья сально-волосяного фолликула), отягощение ключевого звена патогенеза акне – фолликулярного гиперкератоза (обструкция протока) и как следствие усугубление оттока кожного сала. Патогенетически это состояние объясняется стимуляцией эстрогеном и прогестероном ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы с последующей задержкой натрия и воды, в том числе в коже.

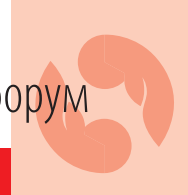
Акне ведет к возникновению долговременных косметических дефектов и социальной дезадаптации. Длительность течения акне коррелирует с риском развития рубцов (до 95% случаев при неправильной тактике лечения и в случае экскориированных акне, до 7% случаев легких форм). Постакне становится причиной депрессии, тревоги, других психопатологи-

ческих проявлений в 42% случаев. У 8,8% пациенток формируются дисморфофобические расстройства (доминирование идеи мнимого физического недостатка, связанной с кожными покровами)¹⁴. В целом акне оказывает более тяжелое, чем принято думать, влияние на психику, существенно ухудшая качество жизни. Нарушение самооценки, возникновение тревожного и даже депрессивного состояния у больных акне могут привести к социальной изоляции и даже суицидальным мыслям. При этом негативное психологическое воздействие акне не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. Ограничение продолжительности обострений болезни, раннее и эффективное лечение дают возможность сводить к минимуму не только физические, но и эмоциональные последствия акне.

В качестве триггерных агентов акне могут выступать выраженные гормональные колебания, поскольку андрогены усиливают выработку кожного сала, стимулируя пролиферацию себоцитов. Гормональный дисбаланс приводит к гипертрофии и гиперсекреции сальных желез, а нарушение оттока кожного сала и его накопление способствуют бурному росту бактерий-анаэробов (*Propionibacterium acne*) и развитию воспаления. Гормональная регуляция сальных желез может осуществляться на четырех уровнях: в гипоталамусе, гипофизе, коре надпочечников и поло-

¹³ Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Фолиант, 2008.

¹⁴ Yentzer B.A., Hick J., Reese E.L. et al. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology // Cutis. 2010. Vol. 86. № 2. P. 94–99.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

вых желез. Точка приложения действия всех гормонов – рецепторы на клетках сальных желез. Сальные железы различной локализации имеют разное количество рецепторов к гормонам, поэтому у больных нередко поражаются определенные зоны, например только кожа в области подбородка или только кожа спины. Все гормоны подразделяют на стимулирующие и подавляющие салоотделение. К стимулирующим относятся adrenokortikotropnyy гормон, гормоны коры надпочечников, андрогены, прогестерон, к подавляющим – эстрогены и антиандрогены.

Гормональные нарушения, в первую очередь эндогенные, обусловленные генетически повышенной чувствительностью сальных желез к андрогенам и повышенной их продукцией, играют важную роль в развитии акне у женщин. У женщин тестостерон продуцируется в яичниках и надпочечниках. В крови 2% тестостерона циркулирует в свободном состоянии, 54% связано с альбумином, а 44% – с глобулинами, связывающими половые стероиды. Уровень последних повышают эстрогены, а понижают андрогены, поэтому у мужчин уровень глобулинов, связывающих половые стероиды, в два раза ниже, чем у женщин. Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специальные андрогенные рецепторы. Под воздействием андрогенов усиливаются дифференцировка, митотическая активность эпидермиса, синтез межклеточных липидов и т.д. Гормональные изменения у женщин могут быть связаны с гиперчувствительностью сальных желез к андрогенам либо с их чрезмерной продукцией

яичниками или надпочечниками. В этой связи в качестве основных мишеней гормональной терапии выступают андрогены, продуцируемые яичниками и надпочечниками, и андрогенные рецепторы в коже.

Начиная с 1950 г. при неэффективности стандартных методов лечения акне у женщин применяются гормональные препараты, супрессивно воздействующие на проявления гиперандрогении. Показано как можно более раннее назначение гормональной терапии женщинам с андрогензависимыми акне при клинических и лабораторных признаках гиперандрогении. Высказывается мнение, что гормональная терапия может назначаться взрослым женщинам и с нормальным уровнем андрогенов при торпидно протекающих воспалительных формах акне, обострении акне перед менструациями либо неэффективности антибактериальной терапии.

Назначение гормональных препаратов (КОК с антиандрогенным действием) в качестве системной терапии акне (наряду с системными ретиноидами и антибактериальными препаратами) нашло отражение в клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов (2010)¹⁵.

КОК с дроспиреноном – препарат выбора для лечения акне благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному действию¹⁶. Дроспиренон предотвращает задержку жидкости и уменьшает отек устья фолликулов. В ретроспективном анализе КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, продемонстрировал наивысшую эффективность в лечении акне¹⁷.

Дерматологи подчеркивают, что течение акне ухудшают ультрафиолетовое излучение и влажность, поскольку при этом усиливается комедогенная активность кожного сала, снижается местный иммунитет, происходит фотодинамическое повреждение структурных элементов кожи. Воздействие агрессивных факторов внешней среды, накопление свободных радикалов приводят к незапланированной гибели клеток. Фоллаты способны защищать кожу от ультрафиолетового излучения, нейтрализовать свободные радикалы, предотвращая поражение и гибель клеток. Они способствуют регенерации тканей, участвуя в образовании ДНК и РНК. Между тем почти у 90% молодых женщин уровень фолатов необходимо корректировать¹⁸. Одним из способов может стать прием КОК, содержащих фолаты.

В исследовании оценивалось влияние препаратов Джес® (этинилэстрадиол + дроспиренон) и Джес® Плюс (этинилэстрадиол + дроспиренон + Метафолин®), на акне второй-третьей степени у 67 пациенток 16–32 лет. Через шесть месяцев у 85% женщин из группы приема препарата Джес® и 89% женщин из группы приема препарата Джес® Плюс отмечалась регрессия как воспалительных, так и невоспалительных элементов, секреция кожного сала снизилась на 56%¹⁸.

Эффективность этих препаратов в лечении акне, показанная в ходе исследований, подтверждается и значительным опытом применения в рутинной практике. Профессор А.А. Хрянин продемонстрировал несколько собственных клинических примеров по успешному использованию Джес® Плюс

гинекология

¹⁵ Акне. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭКС-Пресс, 2010.

¹⁶ Тихомиров А.Л. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция // РМЖ. Мать и дитя. 2014. № 1. С. 38–40.

¹⁷ Lortscher D., Admani S., Satur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients // J. Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15. № 6. P. 670–674.

¹⁸ Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты // Гинекология. 2016. Т. 18. № 4. С. 54–58.

у пациенток с разной степенью выраженности проявлений акне. Поскольку акне можно считать хроническим заболеванием, то для достижения контроля над ним нужна продолжительная, а потом и поддерживающая терапия. Важно, чтобы об этом были проинформированы пациенты и, с одной стороны, не ждали быстрых результатов, а с другой –

не прекращали лечение досрочно после первых успехов. Невыполнение рекомендаций врача – основная причина неэффективности лечения. К сожалению, отсутствие комплаенса наблюдается у 50% пациентов с акне, следовательно, основная задача специалиста – подобрать такую схему лечения, которая бы хорошо переносилась пациентками и давала максималь-

но быстрый эффект. В этом отношении, по мнению профессора А.А. Хрянина, препаратом выбора для женщин с акне может стать Джес® Плюс. Препарат отличается коротким безгормональным интервалом, а антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие дроспиренона обеспечивает длительный безрецидивный лечебный эффект при акне.



Профессор, д.м.н.
Н.И. Тапильская

Как отметила профессор Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, д.м.н. Наталья Игоревна ТАПИЛЬСКАЯ, высокие показатели одногодичной летальности, неудовлетворительное состояние диагностики злокачественных новообразований во многих субъектах РФ по-прежнему свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий по организации профилактики. Именно первичная профилактика (информационная пропаганда, формирование здорового образа жизни, раннее выявление заболеваний, увеличивающих риск злокачественных новообразований,

Возможности первичной профилактики рака в акушерстве и гинекологии

и массовое внедрение медицинских препаратов, уменьшающих риск заболеваемости) может снизить смертность от злокачественных новообразований на 50%.

Исследование полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), играющего ключевую роль в метаболизме фолатов, позволило определить их роль в канцерогенезе. Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК, что способствует активации многих клеточных генов, в том числе онкогенов¹⁹.

Было выполнено сравнительное исследование по профилю метилирования ДНК. В основную группу были включены 62 человека, зачатых и выношенных в период голодной зимы (1944–1945) в западных Нидерландах. Группа сравнения состояла из 62 человек, зачатых и выношенных в соседних «сытых» районах. У взрослых пациентов в основной группе был снижен уровень метилирования ДНК, они достоверно чаще страдали от диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, шизофрении и алкоголизма, злокачественных новообразований²⁰.

В повторном анализе 12 исследований по типу «случай – контроль», проведенных в период 1980–2012 гг. в десяти развитых и развивающихся странах, оценивалось влияние потребления фолатов в прегравидарный период и во время беременности на частоту онкогематологических заболеваний у детей. Оказалось, что потребление фолатов матерью уменьшало риск развития острого лимфолейкоза и острого миелолейкоза у детей²¹.

Эпидемиологическое исследование по типу «случай – контроль», выполненное в 2005–2010 гг. в десяти онкологических центрах Австралии, продемонстрировало, что потребление фолатов фактически на треть уменьшает риск злокачественных новообразований головного мозга у детей²².

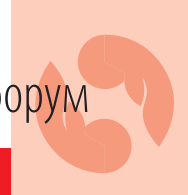
В проспективном исследовании EPIC (принимали участие 334 848 женщин в возрасте 35–70 лет из 23 центров десяти европейских стран, медиана наблюдения – 11,5 года) в том числе оценивалось влияние потребления фолиевой кислоты на риск развития рака молоч-

¹⁹ Larsson S.C., Giovannucci E., Wolk A. et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis // Gastroenterology. 2006. Vol. 131. № 4. P. 1271–1281.

²⁰ Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 44. P. 17046–17049.

²¹ Metayer C., Milne E., Dockerty J.D. et al. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a Childhood Leukemia International Consortium study // Epidemiology. 2014. Vol. 25. № 6. P. 811–822.

²² Greenop K.R., Miller M., Bailey H.D. et al. Childhood folate, B6, B12, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study // Cancer Causes Control. 2015. Vol. 26. № 6. P. 871–879.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

гинекология

ной железы. Итоговая мощность исследования составила 3 670 439 человеко-лет. Недостаточное потребление фолиевой кислоты коррелировало с высоким риском развития рака молочной железы, в то время как ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе более 360 мкг этот риск снижал, особенно у женщин в пременопаузе²³.

В Калифорнийском проспективном исследовании приняли участие 498 больных раком молочной железы, медиана наблюдения – 6,7 года. Были получены важные данные о том, что у больных, прошедших комплексное лечение по поводу рака молочной железы, повышение концентрации уровня фолиевой кислоты и ее витаминов коррелировало со снижением смертности и, таким образом, свидетельствовало о росте выживаемости. Авторы предположили, что увеличение потребления фолиевой кислоты может улучшить прогноз при раке молочной железы²⁴.

В другом метаанализе показано, что ежедневное добавление в пищу 100 мкг фолиевой кислоты уменьшает риск развития рака эндометрия и яичников²⁵.

Позднее на основе базы данных исследования EPIC ретроспективно оценивалось влияние потребления фолатов на риск развития злокачественных образований головы, шеи и пищевода. Сравнивали уровни гомоцистеина, фолатов, метионина

по результатам анализов, взятых на момент включения в исследование (1992–2000). Онкологическая заболеваемость определялась на конец 2010 г., лабораторные исследования ранее замороженной плазмы и интерпретацию результатов проводили в 2011–2013 гг. Установлено, что повышенный риск злокачественных новообразований головы, шеи и пищевода наблюдался у женщин с высоким уровнем гомоцистеина, а пониженный – у женщин с высоким уровнем фолиевой кислоты.

Метаанализ 16 проспективных исследований продемонстрировал уменьшение риска развития рака пищевода и поджелудочной железы при ежедневном употреблении продуктов, обогащенных фолиевой кислотой²⁶.

Авторы другого исследования сообщили, что ежедневный прием фолиевой кислоты и витамина D в рекомендуемых дозах способствовал профилактике колоректального рака²⁷.

В метаанализе была показана взаимосвязь между полиморфизмом гена MTHFR, дефицитом фолиевой кислоты и риском развития рака щитовидной железы²⁸.

Как уже отмечалось, первичная профилактика снижает риск смертности популяции на 50% от рака многих локализаций. Одна из ее стратегий – массовое внедрение медицинских препаратов, уменьшающих риск развития злокачественных новообразований, в частности

препаратов, в состав которых входит фолиевая кислота. На основании доказанных эффектов в качестве первичной профилактики гормонально-ассоциированных злокачественных опухолей можно рекомендовать женщинам длительное применение КОК, содержащих фолаты и обладающих дополнительными лечебными эффектами, таких как Джес® Плюс и Ярина® Плюс. Следует подчеркнуть, что Метафолин® – стабильная биологически активная форма фолатов, его эффективность и скорость всасывания не зависят от генетического полиморфизма фолатпревращающих ферментов, в том числе MTHFR. Профессор Н.И. Тапильская уточнила, что длительное применение КОК с фолатами безопасно и не приводит к их кумуляции. В американском исследовании было четко показано, что уровень фолатов в эритроцитах достигал нужного значения к 24-й неделе приема Джес® Плюс и после создания равновесной концентрации в дальнейшем не увеличивался¹.

Доказано, что прием КОК ассоциируется с достоверным снижением заболеваемости раком яичника. У женщин, принимавших КОК в течение десяти лет и дольше, риск развития рака яичников уменьшался более чем на 50%²⁹. Помимо того, использование КОК связано с достоверным снижением риска рака яичника быстрого прогрессирования и агрессивности

²³ De Batlle J., Ferrari P., Chajes V. et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 107. № 1. ID 367.

²⁴ McEligot A.J., Ziogas A., Pfeiffer C.M. et al. The association between circulating total folate and folate vitamers with overall survival after postmenopausal breast cancer diagnosis // Nutr. Cancer. 2015. Vol. 67. № 3. P. 442–448.

²⁵ Tavani A., Malerba S., Pelucchi C. et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2737–2742.

²⁶ Tio M., Andrici J., Cox M.R., Esllick G.D. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. № 2. P. 250–258.

²⁷ Crosara Teixeira M., Braghiroli M., Sabbaga J., Hoff P.M. Primary prevention of colorectal cancer: myth or reality? // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 41. P. 15060–15069.

²⁸ Yang Y.M., Zhang T.T., Yuan L., Ren Y. The association between the C677T polymorphism in MTHFR gene and the risk of thyroid cancer: a meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18. № 15. P. 2097–2101.

²⁹ Havrilesky L.J., Moorman P.G., Lowery W.J. et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 122. № 1. P. 139–147.

рака яичников³⁰. Метаанализ проспективных исследований продемонстрировал уменьшение риска развития рака яичника и молочной железы при приеме контрацептивов в непрерывном режиме (более года) у пациенток – носительниц мутаций генов топоизомеразы 1 и 2, с которыми ассоциированы наследственные формы рака яичника и молочной железы³¹. Установлено, что применение КОК на 12–30% снижает риск развития рака пищевода³². Гендерспецифич-

ное исследование показало двукратное уменьшение риска развития глиобластом головного мозга на фоне приема КОК в течение десяти лет и более³³.

По результатам ретроспективного когортного исследования по типу «случай – контроль», у женщин, принимавших КОК непрерывно в течение трех лет и дольше, снижался риск возникновения саркомы мягких тканей³⁴.

Прием КОК при синдроме поликистозных яичников у женщин

в репродуктивном возрасте позволяет предупредить развитие рака эндометрия.

Таким образом, современные КОК помимо контрацептивного действия обладают еще рядом лечебных и профилактических эффектов. В частности прием современных низкодозированных КОК, содержащих Метафолин® – стабильную биологически активную форму фолатов, значительно снижает вероятность развития рака различных локализаций.

Роль микронутриентной поддержки при ведении беременности на ранних сроках



Профессор, д.м.н.
И.В. Кузнецова

Рацион современной женщины, даже максимально разнообразный, часто не в состоянии обеспечить ее организм необходимым количеством витаминов и минеральных веществ, тем более во время беременности. По данным, которые привела д.м.н., профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА, россиянки по сравнению с жительницами Западной Европы в значительно

большей степени испытывают недостаток витамина А, витаминов группы В, селена, магния, фолатов. Дефицит фолатов при беременности является одной из самых известных причин возникновения ДНТ. Недостаточное поступление фолатов с пищей и полиморфизм генов фолатного цикла приводят к нарушению метилирования генома и образования нуклеиновых кислот и, соответственно, нарушению экспрессии генов, итогом которых становится ДНТ. К фолатзависимым аномалиям развития относятся также пороки развития лицевого черепа, некоторые врожденные пороки сердца, аномалии мочевых путей и редукционные дефекты конечностей.

Высокая частота внутриутробных пороков развития обуславливает необходимость профилактического приема фолиевой кислоты на этапе прекоцепции. Доказано, что прием фолатных добавок в изолированном виде или в ком-

бинации с другими витаминами и минералами перед зачатием и на протяжении первых месяцев беременности редуцирует частоту развития ДНТ по сравнению с отсутствием вмешательства, плацебо или использованием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) без фолиевой кислоты¹¹.

Согласно зарубежным источникам, оптимальная доза фолиевой кислоты для здоровой популяции варьируется в пределах 400–800 мкг/сут. Однако доза может быть повышена для женщин, входящих в группу риска дефицита фолиевой кислоты, в следующих случаях:

- персональный, семейный или этнический риск ДНТ (рождение ребенка с ДНТ в личном или семейном анамнезе вплоть до второй-третьей степени родства, гомозиготный генотип MTHFR 677TT, сочетанные полиморфизмы генов фолатного цикла);

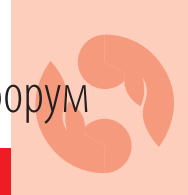
³⁰ Poole E.M., Merritt M.A., Jordan S.J. et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22. № 3. P. 429–437.

³¹ Milne R.L., Antoniou A.C. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Endocr. Relat. Cancer. 2016. Vol. 23. № 10. P. T69–84.

³² Lagergren K., Lagergren J., Brusaferri N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cancer. 2014. Vol. 135. № 9. P. 2183–2190.

³³ Anic G.M., Madden M.H., Nabors L.B. et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women // J. Neurooncol. 2014. Vol. 118. № 2. P. 297–304.

³⁴ Wagner P., Alvegård T., Ranstam J. et al. Oral contraceptive use, parity, and constitutional characteristics in soft tissue sarcoma: a Swedish population-based case-control study 1988–2009 // Cancer Causes Control. 2014. Vol. 25. № 9. P. 1167–1177.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

- медицинские состояния (заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с синдромом мальабсорбции, заболевания почек, требующие диализа, сахарный диабет до беременности и применение противоэпилептических и ингибирующих фолаты лекарственных средств);
- ожирение до беременности и такие факторы образа жизни, как курение, прием алкоголя, злоупотребление не предписанными лекарственными средствами, ограничительные диеты и низкий социально-экономический статус.

Потенциально фертильным или планирующим беременность женщинам при отсутствии у них известных факторов риска ДНТ и беременностей с фолатзависимыми врожденными пороками развития в анамнезе рекомендуется ежедневный прием ВМК с 400 мкг фолиевой кислоты на протяжении трех месяцев до зачатия и в течение всей беременности. Женщинам из группы умеренно повышенного риска (соматические заболевания, другие факторы риска ДНТ) показан ежедневный прием ВМК с 1000 мкг фолиевой кислоты в течение трех месяцев до и в первые три месяца после зачатия, затем – ВМК с 600–800 мкг фолиевой кислоты. Женщинам из группы высокого риска, имеющим в анамнезе беременность с ДНТ или личную историю ДНТ, назначается ежедневный прием ВМК с 4000 мкг фолиевой кислоты в течение трех месяцев до зачатия и в первом триместре с последующим переходом на прием ВМК с 600–800 мкг фолиевой кислоты. Если беременность не наступает в течение шести – восьми месяцев, доза фолиевой кислоты в группах риска снижается до 400 мкг. Если зачатие не происходит еще на протяжении шести месяцев, то пациентка консультируется по вопросу бесплодия, одновременно оценивается концентрация фолатов в эритроцитах. При уровне более 906 нмоль/л пациентке рекомендуется продолжать прием ВМК с 400 мкг фолиевой кислоты.

Наличие в составе препаратов левомефолата кальция решает задачу устранения фолатного дефицита эффективнее, чем применение фолиевой кислоты, поскольку левомефолат кальция в отличие от фолиевой кислоты является биологически активной формой фолата. Это особенно важно при генетической недостаточности фермента MTHFR, обеспечивающего превращение фолиевой кислоты в активную форму. Сбой в фолатном цикле влечет за собой увеличение концентрации в крови гомоцистеина и развитие гипергомоцистеинемии. Повышенное содержание гомоцистеина оказывает на организм токсическое, атерогенное, тромбофилическое действие, в том числе вызывая развитие ДНТ. Гипергомоцистеинемия чревата тромбообразованием, эндотелиальной дисфункцией, которая в свою очередь порождает осложнения беременности – от самопроизвольного выкидыша до преждевременных родов и преэклампсии. Известно, что в фолатном обмене также участвуют витамины B₂, B₆, B₁₂, которые имеют прямое отношение к нормализации уровня гомоцистеина. По этой причине фолиевая кислота в комплексе с витаминами группы В более эффективна в профилактике гипергомоцистеинемии и пороков развития. Гипергомоцистеинемия сопровождается окислительным стрессом. Окислительный стресс, представляющий собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, может привести к невынашиванию беременности и поздним гестационным осложнениям: преэклампсии, синдрому задержки развития плода и преждевременным родам. Антиоксидантные микронутриенты, в том числе витамины С и Е, а также селен, медь, марганец и цинк, замыкающие эндогенную антиоксидантную систему, способствуют нейтрализации активных форм кислорода, защищая клетки от окислительного стресса.

Йодная недостаточность во время беременности, даже в умеренной форме, сопряжена с тяжелыми последствиями, начиная от спонтанных и преждевременных родов, мертворождения, интеллектуальных и нервно-психических нарушений у ребенка в постнатальном периоде до кретинизма и врожденных аномалий развития. Таким образом, дефицит йода во время беременности тоже требует коррекции. Резко возрастает во время беременности и потребность в железе. Дефицит железа в период гестации не только повышает риск анемии, но и имеет целый ряд разнообразных акушерских последствий, по этой причине эксперты Всемирной организации здравоохранения признают необходимость дотации железа. При низком уровне ферритина, не исключающем сидеропению, рекомендуется добавлять 50–60 мг элементного железа в сутки.

Негативное влияние на течение беременности и развитие плода также оказывает дефицит магния, распространенность которого в популяции достигает 40%. В масштабных исследованиях было показано, что ни один тип диеты не позволяет достичь оптимального уровня потребления магния во время беременности. Уровень магния в плазме крови не отражает истинный статус его внутриклеточного содержания, поэтому магниевый дефицит устанавливается клинически. Согласно Кокрейновскому обзору, прием магнийсодержащих препаратов до 25 недель беременности ассоциируется со снижением риска преждевременных родов, рождения маловесных и недоношенных детей, кровотечений при беременности и снижением частоты госпитализации³⁵. После восполнения дефицита магния при наличии симптомов дефицита кальция полезна его дополнительная дотация в дозе 1000–1500 мг/сут.

Дефицит витамина D при беременности связан с повышенным риском

гинекология

³⁵ Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. Vol. 4. CD000937.

остеопении, гестационного диабета, преэклампсии у матери, преждевременных родов, низкого или избыточного веса, дистресс-синдрома и рахита у младенца. В этой связи при выявлении дефицита витамина D необходима его коррекция, а при нормальном или неизвестном D-статусе витамин D назначается в пределах суточной потребности в составе ВМК.

Дефицит витамина А связан с развитием врожденных аномалий плода, риском инфекций, когнитивных нарушений в дальнейшем. Однако ряд наблюдательных исследований показывает, что сверхвысокие уровни витамина А повышают риски врожденных дефектов. Во время беремен-

ности безопасной считается доза витамина А до 3000 мкг (10 000 МЕ) в сутки. Следует отметить, что уровни витамина А в ВМК Элевит Планирование и первый триместр (770 мкг/сут) и Элевит Пронаталь (1080 мкг/сут) безопасны.

В состав ВМК Элевит Планирование и первый триместр входят 12 витаминов, четыре минерала и четыре микроэлемента в оптимальных дозах, необходимых матери и ребенку. Важно, что ВМК Элевит Планирование и первый триместр содержит 400 мкг фолатов в биологически активной форме (Метафолин®) со 100%-ным усвоением у всех женщин независимо от полиморфизма.

Кокрейновский метаанализ результатов 17 исследований показал, что прием ВМК во время беременности снижает риск рождения маловесных детей на 12% и риск мертворождения на 9% по сравнению с приемом только монопрепаратов. Это еще один аргумент в пользу применения ВМК по сравнению с монопрепаратами фолевой кислоты и железа³⁶.

«Линейка препаратов Элевит из трех ВМК, предназначенных для приема от прегравидарного периода до окончания лактации, позволяет обеспечить нутрициальное программирование здоровья ребенка», – констатировала профессор И.В. Кузнецова, завершая выступление.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор В.Н. Прилепская подчеркнула, что современные гормональные контрацептивы, такие как Джес® Плюс и Ярина® Плюс, пользующиеся большой популярностью во всем мире, – высокоэффективные и безопасные препараты, которые не только предупреждают наступление нежелательной беременности, но и улучшают репродуктивное здоровье женщин.

В состав КОК Джес® Плюс входят этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг, левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг, а в состав КОК Ярина® Плюс – этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг, левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг. Джес® Плюс применяется в режиме 24/4, а Ярина® Плюс – в режиме 21/7.

Дроспиренон оказывает антиминералокортикоидное действие и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может выражаться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспире-

нон демонстрирует благоприятное влияние на липидный профиль, повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон обладает и антиандрогенной активностью, способствуя уменьшению акне, жирности кожи и волос (себореи).

Левомефолат кальция (Метафолин®), будучи биологически активной формой фолата, усваивается лучше, чем фолевая кислота. Ежедневный прием КОК, содержащих Метафолин®, позволяет достичь необходимого для нормального функционирования организма уровня фолатов.

Согласно инструкции по применению, КОК, содержащие фолаты, в первую очередь показаны женщинам с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме, страдающим акне средней степени тяжести и тяжелой формой предменструального синдрома. Кроме того, такие КОК можно рекомендовать для увеличения концентрации фолатов и соответственно снижения риска возникновения ДНТ у плода, если беременность наступит на фоне приема препаратов или вскоре

после прекращения гормональной контрацепции.

Профессор В.Н. Прилепская также отметила значение нутриционной поддержки беременности, особенно на этапе планирования и в первом триместре. Прием в этот период ВМК, содержащих целый ряд витаминов и микроэлементов, в том числе йод, железо, витамин D и Метафолин® (биологически активную форму фолатов), позволяет обеспечить нормальное течение беременности и повысить вероятность рождения здорового ребенка.

Линейка препаратов Элевит представлена тремя ВМК. Элевит Планирование и первый триместр – мультивитаминный комплекс, который содержит Метафолин®, обеспечивая уровень фолатов, необходимый для здоровья беременной и плода. Благодаря сбалансированной формуле с фолевой кислотой, железом и витамином D Элевит Пронаталь, рекомендованный при физиологической беременности к приему в период с 13-й по 40-ю неделю гестации, помогает органам ребенка правильно развиваться. Элевит Кормление, способствуя обогащению грудного молока микронутриентами, поддерживает развитие головного мозга и зрения малыша в период лактации. 🍀

³⁶ Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 4. CD004905.

**13 февраля
2019**

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
НИЦ НИО женского здоровья

I ШКОЛА ПО ГИНЕКОЛОГИИ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИИ

Научный руководитель: И.В. Кузнецова

13.00–18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru

Эндометриоз: на пути к решению проблемы

В рамках форума «Мать и дитя» обсуждались различные проблемы, касающиеся здоровья женщины. Одно из секционных заседаний было посвящено эндометриозу, который занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки. Эндометриоз приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние женщины, значительно снижая их качество жизни.

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Вопросы и решения

Профессор, д.м.н.
Н.В. Артымук



По данным, которые представила д.м.н., профессор Кемеровского государственного медицинского университета Наталья Владимировна АРТЫМУК, одна из десяти женщин репродуктивного возраста страдает эндометриозом – хроническим прогрессирующим рецидивирующим заболеванием, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия. Среди основных проявлений эндометриоза дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль, при этом интенсивность боли не зависит от распространенности процесса. Эндометриоз повышает риск акушерских и неонатальных осложнений

(предлежания плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов) и может быть одной из причин бесплодия¹. Так, у большинства женщин, страдающих бесплодием, наблюдается эндометриоз с минимальными или незначительными изменениями.

С учетом того что между первыми симптомами заболевания и постановкой диагноза проходит в среднем 8,6 года, большое значение имеет своевременное обнаружение и терапия эндометриоза². Гинекологическое исследование не всегда информативно. Ни один биохимический маркер, в том числе СА-125, не обладает достаточной точностью для выявления эндометриоза. Высокоспецифичными методами диагностики признаны ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Рекомендовано также выполнение лапароскопии с дальнейшим гистологическим анализом. При этом положительный гистологический результат подтверждает диагноз эндометриоза, отрицательный – не исключает его.

До настоящего времени вопросы эффективного лечения наружного генитального эндометриоза остаются спорными. Однако большинство клиницистов едины в том, что хирургическое вмешательство повышает частоту наступления беременности. При бесплодии, вызванном эндометриозом, большинство практикующих врачей отдают предпочтение комбинированной терапии. На первом этапе с помощью лапароскопии удаляются очаги эндометриоза, на втором этапе назначаются гормональные препараты, для того чтобы снизить риск развития рецидива. Однако если пациентка планирует беременность, не следует проводить лечение, подавляющее функцию яичников. В таких случаях могут применяться не все прогестагены, а только агонисты прогестероновых рецепторов – прогестерон и дидрогестерон, который в терапевтических дозах не подавляет овуляцию.

В работе G.M. Makhmudova и соавт. 300 бесплодных пациенток с эндометриозом перенесли диагностическую и оперативную лапароскопию, после чего их раз-

¹ Mannini L., Sorbi F., Noci I. et al. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study // Arch. Gynecol. Obstet. 2017. Vol. 295. № 1. P. 141–151.

² Barbieri R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? // OBG Manag. 2017. Vol. 29. № 3. P. 8, 10–11.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

делили на группы³. Первой группе был назначен дидрогестерон 10 мг один раз в сутки на 5–25-й день цикла в течение шести месяцев. Вторая группа послеоперационного лечения прогестагенами не получала. Частота наступления беременности при приеме дидрогестерона составила 50%, а в группе сравнения – 30%.

B. Liang и соавт. сравнивали терапевтические и побочные эффекты, а также молекулярные механизмы действия дидрогестерона и диеногеста⁴. Оценивались размер очагов, их объем, гистологические показатели, а также биохимические маркеры пролиферации и апоптоза на фоне лечения и после отмены препаратов. Оказалось, что дидрогестерон и диеногест угнетают развитие очагов эндометриоза, селективно воздействуют на пролиферацию, апоптоз, молекулярные механизмы развития эндометриоза, значительно уменьшают размер и препятствуют развитию клеток в очагах эндометриоза. Отмечено, что антипролиферативный эффект и индуцирование апоптоза при применении диеногеста менее выражены, чем при приеме дидрогестерона.

Дидрогестерон обладает дополнительными преимуществами при планировании беременности у пациенток с эндометриозом:

- обеспечивает полноценную секторную трансформацию эндометрия в терапевтических дозах

во время прегравидарной подготовки;

- снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше более чем в два раза по сравнению с плацебо;
- повышает средний срок гестации на момент родоразрешения в среднем до 38 недель.

В заключение профессор Н.В. Артымук подчеркнула, что хирургический и медикаментозные методы не должны противопоставляться. Преимущества и недостатки каждого из них необходимо тщательно взвешивать до начала лечения с учетом индивидуальных особенностей. Это позволит достичь максимального положительного эффекта.

Гестагены в терапии эндометриоза

Как отметила д.м.н., профессор Светлана Олеговна ДУБРОВИНА (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону), эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее плановой пожизненной терапии. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии⁵ и Российского общества акушеров-гинекологов⁶, лечение по возможности должно быть консервативным. К препаратам первой линии относятся гестагены (внутрь, внутримышечно или подкожно), нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики. Если в течение

шести месяцев не удастся достичь положительного эффекта, следует решать вопрос о назначении второй линии терапии (агонистов гонадотропин-рилизинг гормона) или проведении оперативного вмешательства, которое эффективно облегчает боль у 80% пациенток (20% женщин к нему рефрактерны). К сожалению, частота рецидива более высока и достигает 40%.

Европейские эксперты рекомендуют в качестве вариантов стартового лечения прием нестероидных противовоспалительных препаратов, гестагенов или комбинированных гормональных контрацептивов (КОК). Однако способность КОК купировать боль при эндометриозе имеет весьма ограниченную доказатель-



Профессор, д.м.н.
С.О. Дубровина

ную базу. Кроме того, есть свидетельства о потенциально неблагоприятном влиянии долгосрочного использования КОК на прогрессию эндометриоза, включая глубокую инфильтративную форму⁷. Длительный прием КОК также может приводить к истончению эндометрия и снижению его эст-

³ Makhmudova G.M., Nazhmutdinova D.K., Gafarova D.Kh., Lukmanova Iu.D. Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery // Akush. Ginek. (Sofia). 2003. Vol. 42. № 4. P. 42–46.

⁴ Liang B., Wu L., Xu H. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. Vol. 16. № 1. ID 32.

⁵ Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.

⁶ Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013.

⁷ Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.

XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

роговых рецепторов, а значит, их нужно с осторожностью назначать женщинам, планирующим беременность⁸. В этой связи, по мнению профессора С.О. Дубровиной, преимущества в терапии эндометриоза имеют пероральные гестагены. Они обладают противовоспалительной и антиангиогенной активностью, в результате замедляется прогрессия эндометриоидных гетеротопий и снижается выраженность боли, связанной с эндометриозом. В России для лечения эндометриоза зарегистрированы и применяются два пероральных гестагена: дидрогестерон и диеноргест. Эффекты гестагенов в основном направлены на активацию рецепторов прогестерона и подавление клеточной пролиферации. Обнаружено, что дидрогестерон в большей степени, чем диеноргест, подавляет пролиферацию как в стромальных, так и эпите-

лиальных клетках, значительно повышает апоптоз клеток в эндометриальных очагах. Установлено, что дидрогестерон при эндометриозе эффективно устраняет боль в малом тазу, диспареунию и дисменорею, не блокирует овуляцию в терапевтических дозах и может

Заключение

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, к препаратам первой линии гормональной терапии эндометриоза относятся гестагены – дидрогестерон и диногест. Клинический опыт и результаты исследований свидетельствуют о том, что дидрогестерон имеет некоторые преимущества по сравнению с диногестом в лечении эндометриоза. Дидрогестерон не проявляет эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термо-

применяться во время беременности⁹. Диеногест при беременности противопоказан, кроме того, на фоне его приема отмечены такие негативные эффекты, как некоторая гипоплазия, в частности уменьшение минеральной плотности кости и появление акне.

генной активности, при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, эффективно купирует боль, характеризуется хорошим профилем безопасности и может быть назначен на шесть месяцев и более. Кроме того, терапевтический эффект дидрогестерона достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции, что делает возможным зачатие при лечении бесплодия, вызванного эндометриозом, и продолжение терапии во время беременности. 

⁸ Talukdar N., Bentov Y., Chang P.T. et al. Effect of long-term combined oral contraceptive pill use on endometrial thickness // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. № 2. Pt. 1. P. 348–354.

⁹ Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 150–155.



Реклама

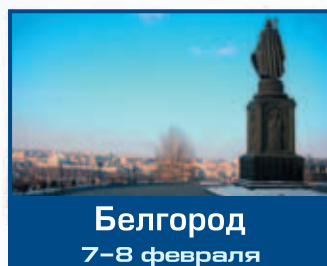
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Всероссийский
образовательный форум

2019

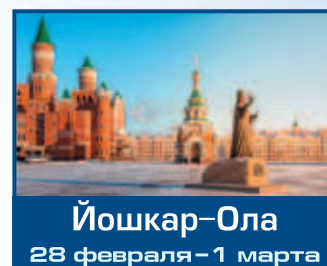
**«Теория и практика анестезии и интенсивной
терапии: мультидисциплинарный подход»**



Белгород
7–8 февраля



Новосибирск
14–15 февраля



Йошкар-Ола
28 февраля – 1 марта



Тула
14–15 марта



Москва
Первый Всероссийский конгресс
по кровотечениям и тромбозам в акушерстве
6–7 апреля



Саранск
11–12 апреля



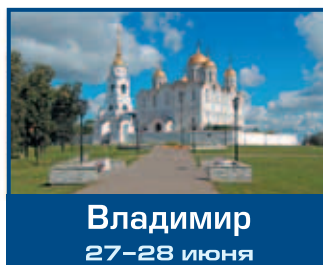
Хабаровск
23–24 апреля



Улан-Удэ
28–29 мая



Нальчик
6–7 июня



Владимир
27–28 июня



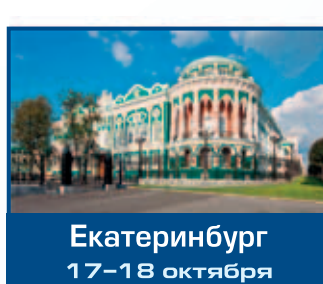
Калининград
5–6 сентября



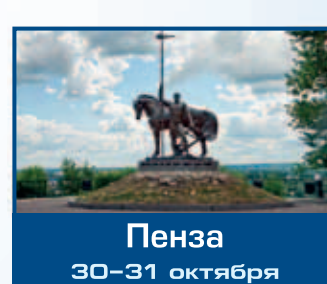
Москва
Второй Международный конгресс
по акушерской анестезиологии.
Памяти Джеймса Янга Симпсона.
III пленум правления АААР
21–23 сентября



Махачкала
9–10 октября



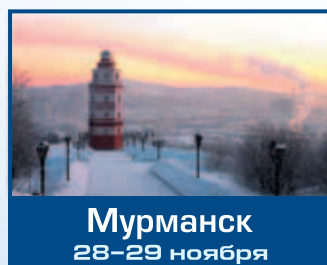
Екатеринбург
17–18 октября



Пенза
30–31 октября



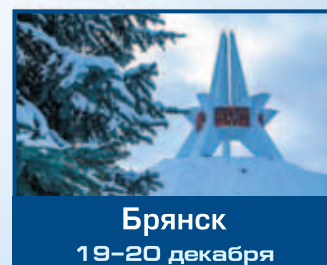
Омск
14–15 ноября



Мурманск
28–29 ноября



Ростов-на-Дону
12–13 декабря



Брянск
19–20 декабря



Плюс

451 мкг Метафолина®¹

каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин®¹):

- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ^{1,2}

Джес®Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Конtraceпция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; конtraceпция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести; конtraceпция у женщин с дефицитом фолатов; конtraceпция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный

диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитапсир, паритапсир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. Препарат Джес®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;

наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутраченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. Регистрационный номер: ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 23.01.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки³.

1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария. Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Джес®Плюс от 23.01.2018 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). 3. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

L.R.MUKT.12.2017.0602
Реклама

