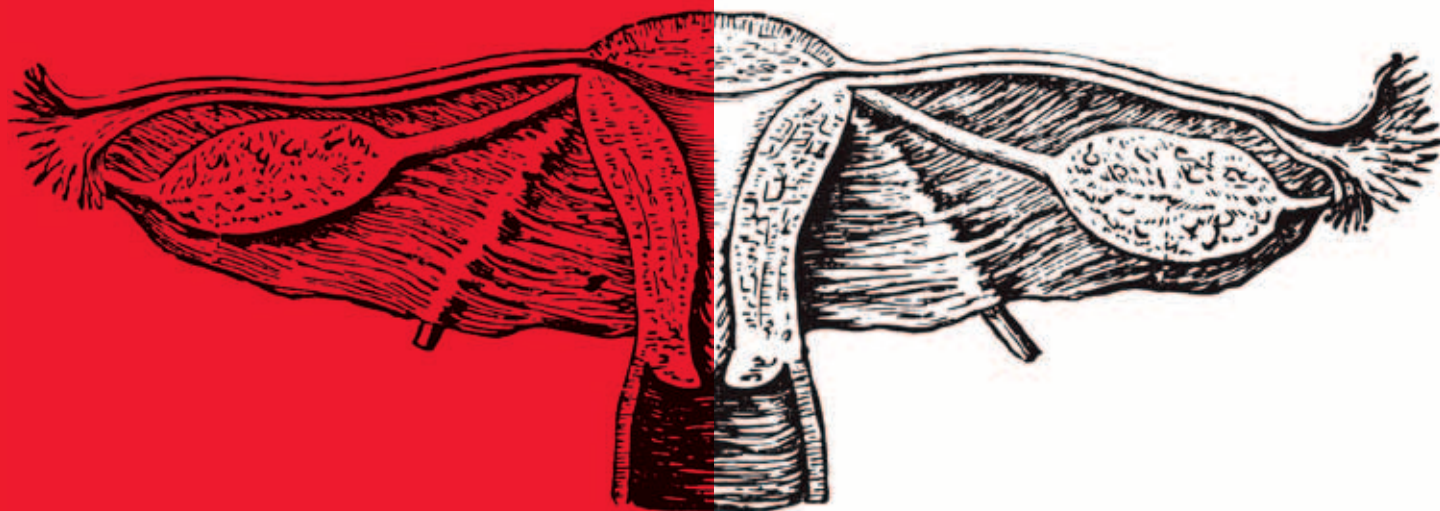


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **13** **ТОМ 15**
2019



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №1

Дисменорея:
преимущества
нестероидных
противовоспалительных
препаратов

18

Роль инфекции
в патогенезе
преждевременных
родов

26

Тактика ведения
пациенток
с предраковыми
поражениями
шейки матки

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте



Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Рег. уд. № ЛСР-010986/09 от 31.12.2009
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017
Реклама

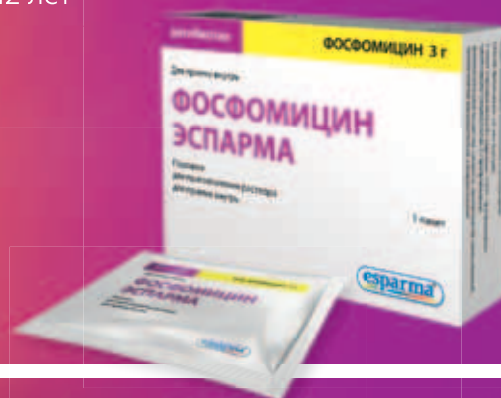


Инновации
для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

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



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой
системы

- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70



I Национальный
конгресс по
менопаузе

31 мая – 02 июня
2019, Москва

Реклама

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием



*Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России



Аудитория

Гинекологи, эндокринологи,
дерматологи, урологи,
кардиологи, геронтологи,
неврологи, ревматологи, терапевты

www.menopause-congress.ru

22-23 МАЯ 2019, МОСКВА

XXXV
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

ПЛОД как ПАЦИЕНТ

The Fetus
As Patient



XV КОНФЕРЕНЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ОРГАНИЗАТОРЫ



Международная академия
перинатальной медицины



Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова

КОНТАКТЫ

Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

Моб.: +7 (926) 918-96-80

E-mail: congress@fetus2019.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Неинвазивная пренатальная диагностика — последние достижения
- Пренатальный скрининг и диагностика — фокус на первый триместр
- Фетальная терапия, хирургия и анестезиология
- Ультразвуковая диагностика и МРТ: беременность — роды, плод — новорожденный
- Преждевременные роды и переношенная беременность: профилактика, тактика ведения беременности и родоразрешения
- Преэклампсия — оценка риска, профилактика, терапия и родоразрешение
- СЗРП и макросомия, диабет и ожирение — глобальная проблема следующего поколения перинатологов
- Многоплодная беременность: от зачатия и первого триместра до родов и периода новорожденности
- Оценка состояния плода в родах — консервативное и оперативное акушерство
- Новорожденные с экстремально низкой массой при рождении
- Перинатальное питание: беременная, плод, новорожденный

FETUS2019.RU



Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 13.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
Е. КОНЕВА
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 13.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
“Obstetrics and Gynecology”
Ye. KONEVA
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof. MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, И.А. БОРИСОВ,
Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМЕРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, I.A. BORISOV,
Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA, A.V. KALININ,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophtalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 20 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Современные достижения репродуктивной медицины 8

Клиническая практика

Н.А. ТАТАРОВА, В.А. ЛИНДЕ, Б.В. АРАКЕЛЯН,
М.В. РЕЗНИК, В.А. ТАРАСЕНКОВА, Д.А. СОБАКИНА,
М.С. АЙРАПЕТЯН
Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности
консервативной терапии 10

Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА
Роль воспаления в происхождении дисменореи
и возможности ее терапии с помощью нестероидных
противовоспалительных средств 18

О.А. ПУСТОТИНА, В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ
Инфекционный фактор в генезе невынашивания
беременности 26

Обзор

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, А.Н. РУБАШКИНА,
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, Н.П. ЛАПОЧКИНА
Систематический анализ фундаментальных
и клинических исследований лигнана
7-гидроксиматаирезинола 34

Медицинский форум

Шейка матки: зона ответственности гинеколога 42

Contents

People. Events. Dates

Modern Achievements of Reproductive Medicine

Clinical Practice

N.A. TATAROVA, V.A. LINDE, B.V. ARAKELYAN,
M.V. REZNIK, V.A. TARASENKOVA, D.A. SOBAKINA,
M.S. AYRAPETYAN
Uterine Fibroids Etiopathogenesis Issues
and Opportunities of Conservative Therapy

Clinical Lectures

I.V. KUZNETSOVA
Role of Inflammation in the Dysmenorrhea Origin
and the Possibility of Its Therapy with Nonsteroidal
Anti-Inflammatory Drugs

O.A. PUSTOTINA, V.V. OSTROMENSKY
Infectious Factor in the Miscarriage
Genesis

Review

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, A.N. RUBASHKINA,
N.K. TETRUASHVILI, N.P. LAPOCHKINA
Systematic Analysis of Fundamental
and Clinical Studies of Lignan
7-Hydroxymatairesinol

Medical Forum

Cervix: a Gynecologist's Area of Responsibility



4-7 СЕНТЯБРЯ / РОСТОВ-НА-ДОНУ

XXIX ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RARU

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Стимуляция яичников
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Новые технологии в репродукции
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ, ПГТ
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Донорство гамет эмбрионов и суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Репродуктивная эндокринология
- Эндометриоз и бесплодие
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Риски и осложнения ВРТ
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Экология и репродуктивная функция

www.conf.rahr.ru

Организаторы:

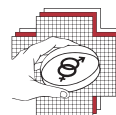


Российская ассоциация
репродукции
человека



Министерство
здравоохранения
Ростовской области

Партнер:



Журнал
«Проблемы
репродукции»

По вопросам участия обращайтесь:

Радмила Тихомирова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 118

E-mail: rtikhomirova@ctogroup.ru



Современные достижения репродуктивной медицины

31 мая – 1 июня 2019 г. в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта состоится III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина для будущего: от планирования беременности к родам», посвященная вспомогательным репродуктивным технологиям. Организаторы мероприятия – Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, одно из ведущих отечественных научных и лечебных учреждений в области акушерства и гинекологии, медицинский холдинг МЕДИКА, Чикагский институт репродуктивной генетики, всемирно признанный лидер в преимплантационной диагностике. К участию в конференции приглашены акушеры-гинекологи, репродуктологи, урологи-андрологи, эмбриологи, генетики, специалисты пренатальной ультразвуковой диагностики.

В конференции «Медицина для будущего: от планирования беременности к родам» принимают участие эксперты международного уровня. Ранее спикерами были ученые из Турции, Италии и Великобритании. В их числе генетик Алан Хэндисайд, осуществивший первую в истории диагностику пола эмбриона на самых ранних сроках. В этом году с докладами выступят ведущие зарубежные эксперты и специалисты в области человеческой эмбриологии, репродуктологии и генетики из российских клиник и научно-исследовательских институтов:

- ✓ Лука Джанароли (Италия) – научный директор Центра Сателлит СИЗМЕР ди Рикьоне, научный директор международной корпорации IARG;
- ✓ Андрес Салумец (Эстония) – биолог и биохимик, профессор репродуктивной медицины университета Тарту;
- ✓ Александр Мкртичевич Гзгзян (Россия) – руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта;
- ✓ Екатерина Сергеевна Некрасова (Россия) – врач ультразвуковой

диагностики, главный врач Центра медицины плода МЕДИКА. Главной темой выступлений станет клиническое внедрение современных биотехнологий в репродуктивную медицину. Кроме того, планируется обсудить следующие вопросы:

- лечение гинекологических заболеваний у пациенток, планирующих беременность;
- генетические аспекты репродуктивной медицины;
- современные подходы вспомогательных репродуктивных технологий и повышение эффективности лечения бесплодия;
- актуальные проблемы применения вспомогательных репродуктивных технологий в России;
- роль ультразвукового исследования в диагностике бесплодия и подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям;
- пренатальная диагностика аномалий развития плода на ранних сроках беременности;
- пренатальная диагностика при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Помимо основных достижений в области репродуктивной меди-

цины в мире и России, в частности в Санкт-Петербурге, в рамках конференции будут также рассмотрены вопросы правового регулирования данной сферы.

«Мы существенно расширили круг тем. Раньше основной аудиторией конференции были врачи эмбриологи и репродуктологи. В этом году программа будет интересна также акушерам-гинекологам, генетикам, врачам пренатальной диагностики, поскольку все эти врачи на определенном этапе оказывают медицинскую помощь пациентам, готовящимся к экстракорпоральному оплодотворению или уже выполнившим эту процедуру. Программа конференции составлена таким образом, чтобы обеспечить преемственность знаний между врачами разных специальностей. Это позволит оказывать медицинскую помощь высочайшего класса, с применением новейших данных и самых современных медицинских технологий», – отмечает главный врач Центра медицины плода МЕДИКА и спикер конференции Екатерина Сергеевна Некрасова.

Источник:
медицинский холдинг МЕДИКА

III Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

31 мая

1 июня

МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО

ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ
К РОДАМ

Санкт-Петербург / НИИ АГиР им. Д.О. Отта

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта
Менделеевская линия, д.3, Санкт-Петербург

prof.spbmedika.ru

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

² Городская
Александровская
больница,
Санкт-Петербург

Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии

Н.А. Татарова, д.м.н., проф.¹, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹,
Б.В. Аракелян, д.м.н., проф.¹, М.В. Резник², В.А. Тарасенкова²,
Д.А. Собакина², М.С. Айрапетян, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Татарова Н.А., Линде В.А., Резник М.В. и др. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-10-16

В статье изложен современный взгляд на этиологию и патогенез миомы матки. Несомненная роль прогестерона в патогенезе миомы обосновывает целесообразность назначения антигестагенов. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности модуляторов рецепторов прогестерона (в частности, мифепристона) в лечении миомы матки, что подтверждают приведенные клинические случаи.

Ключевые слова: миома матки, эстрадиол, прогестерон, мифепристон

Эпидемиология

Миома матки – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний невоспалительного генеза [1–3]. Хотя значимость воспалительного процесса в формировании и росте миоматозных узлов в настоящее время активно изучается, пока исследователи сходятся в том, что воспаление в генезе этого заболевания носит вторичный характер [4].

В настоящее время наблюдается неуклонный и весьма интенсивный рост частоты доброкачественных новообразований тела матки, которые занимают третье место в структуре гинекологических заболеваний.

Частота встречаемости миомы матки, по данным разных авторов, сильно разнится. По мнению Л.В. Адамян и соавт., миому матки обнаруживают у 30–35% женщин репродуктивного возраста [1], а по данным А.Е. Кармон и соавт. – у 70% [5]. Ввиду того что в конце XX – начале XXI в. миому матки диагностировали у 10–20% женщин в возрасте 30 лет и старше [6, 7] и распространенность данной патологии среди молодых женщин только росла, заболеваемость на текущий момент, по нашему мнению, можно оценить в 35–40%. Следует отметить, что в репродуктивном возрасте миома матки не только оказывает влияние на качество жизни жен-

щины, но и ограничивает ее репродуктивный потенциал [8, 9].

Патогенез

В последнее время считается доказанным, что миома матки, как и любая опухоль, носит моноклональный характер, то есть развивается из одной мутировавшей клетки или клона клеток. Для обозначения данного процесса даже был предложен термин «клональная экспансия» [10]. Однако это не упрощает представлений о патогенезе заболевания и не все разделяют данную точку зрения [11].

Исследования последних лет показали, что миоматозные клетки могут возникать в результате повторяющихся мутаций различных видов, то есть понятие «миома матки» не однородно [12].

Цитологические характеристики собственно миоматозных клеток также весьма разнообразны, если не противоречивы. Основные структурные элементы миоматозного узла – зрелые гладкомышечные клетки без признаков атипии [11]. Часть клеток миомы матки, в отличие от зрелых клеток миометрия, проявляют свойства, характерные для



стволовых клеток [13]. Один из видов миомы матки – причудливая миома (гигантские клетки с крупными ядрами) – редкая опухоль с гистологическими признаками, которые могут имитировать атипические митозы, что часто приводит к путанице с лейомиосаркомой [14].

Некоторые авторы в миоматозных узлах наблюдают повышение [15], а другие, наоборот, снижение [16] экспрессии как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов при снижении экспрессии рецепторов витамина D.

К общепринятым факторам риска развития миомы матки относятся раннее менархе, негроидная раса, наследственная предрасположенность и отсутствие родов в анамнезе [12, 17, 18].

Часто наблюдается сочетание заболеваний миометрия и эндометрия. Одни авторы считают, что аденомиоз и миома матки возникают независимо друг от друга [19]. Другие находят, что миома матки у пациенток с аденомиозом встречается гораздо чаще, чем в общей популяции [18]. На возможность подобного развития событий косвенно указывает тот факт, что появление и разрастание эндометриальных желез и стромы в ткани миометрия сопровождаются гипертрофией и гиперплазией миоцитов вокруг очагов гетеротопии [20]. Третьи, наоборот, склонны рассматривать миому матки как фактор риска развития аденомиоза [21, 22].

Создается впечатление, что однозначного ответа на вопрос, что такое миома матки, не существует [10]. Так, по мнению N. Chabbert и соавт., миома матки может быть следствием генетических нарушений, иметь гормональное происхождение или возникать в результате каких-либо внутриутробных нарушений [23]. Другими словами, вполне вероятно, что под термином «миома матки» объединяют схожие по субстрату и клиническим проявлениям, но различные по происхождению и по крайней мере начальным этапам патогенеза добро-

качественные патологические процессы [2].

Роль гиперэстрогении в патогенезе миомы матки неоднозначна. С одной стороны, она представляется очевидной. Некоторые считают ее одной из причин «омоложения» и увеличения частоты встречаемости миомы матки в настоящее время. Дело в том, что изменение репродуктивного поведения современных женщин с отсрочиванием первых родов привело к резкому увеличению количества менструальных циклов. По данным В.Е. Радзинского и А.М. Фукса, среднее количество менструальных циклов за репродуктивный период женщины выросло с 60 в начале XX в. до 400 в начале XXI в., что неизбежно привело к увеличению периодов относительной гиперэстрогении [9]. С другой стороны, считается доказанным, что примерно в 70% случаев опухоль развивается у женщин с нормальным соотношением гормонов эстрогена и прогестерона в течение менструального цикла [7].

Получено убедительное подтверждение того, что эстрадиол как на системном, так и на местном уровне участвует в росте миоматозных узлов. Данные о роли прогестерона в накоплении узлами клеточной массы более противоречивы. Прогестерон и другие прогестины могут как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Однако появляется все больше доказательств того, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном [23]. Половые стероидные гормоны – физиологические регуляторы клеточной пролиферации миометрия.

Прогестерон играет ключевую роль в контроле роста миомы, поскольку является сильным митогеном (индуктором пролиферации). Он усиливает пролиферацию, тормозит апоптоз и активирует ангиогенез. В отличие от нормального миометрия до 90% клеток пролиферирующих

миом матки содержат активные рецепторы прогестерона [24]. В 1990-х гг. в серии исследований установлено, что ткани лейомиомы экспрессируют более высокие уровни ядерных рецепторов прогестерона в отличие от остального неизмененного миометрия [25, 26]. Эстрогены выполняют вспомогательную функцию, то есть обеспечивают прогестерону возможность проявлять активность в отношении роста и развития миомы матки.

Лечение

Современные тенденции в лечении миомы матки ориентируются на представления о механизмах роста миоматозного узла. Используется более активная консервативная тактика ведения пациенток с миомой матки малых размеров (до 12 недель беременности) и более широкое применение медикаментозного лечения [27–29].

Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии миомы матки, эффект от лечения часто оказывается неполным, заболевание прогрессирует, что требует радикального хирургического вмешательства. В связи с этим поиск наиболее доступных и высокоэффективных методов терапии имеет большое практическое значение.

Большинство фармакологических препаратов, зарегистрированных для терапии миомы матки, оказывает временный лечебный эффект с высокой вероятностью быстрого прогрессирования заболевания после их отмены [30, 31]. Кроме того, ряд развивающихся побочных эффектов ограничивает широкое применение данных препаратов у женщин в репродуктивном возрасте [32, 33].

Целью медикаментозного лечения миомы матки является облегчение или ликвидация симптомов и по возможности регресс миоматозных узлов [29]. При выборе варианта медикаментозной терапии следует оценивать не только его эффективность, но и безопасность, переносимость, а также

принимать во внимание его рентабельность [33].

В 1980 г. исследования французской компании Roussel Uclaf в области синтеза стероидов привели к созданию мифепристона – антагониста прогестерона, синтетического препарата для перорального применения, который получил название RU 486 (по первым буквам компании и номеру комнаты, в которой работала команда). Мифепристон (RU-486) — синтетический 19-норстероидный селективный модулятор прогестероновых рецепторов с преимущественно антагонистической активностью в отношении прогестероновых рецепторов и в меньшей степени глюкокортикостероидных рецепторов, причем эффект реализуется в основном за счет связывания с рецепторами и устранения действия прогестерона и кортикостероидов. В 1988 г. мифепристон был одобрен Всемирной организацией здравоохранения, и Франция стала первой страной, получившей лицензию на применение мифепристона совместно с простагландином для проведения аборта на ранней стадии беременности. На российском рынке препарат появился в 1999 г. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения включила мифепристон в перечень основных лекарственных средств. Мифепристон (в России препарат Гинестрил) – самый изученный селективный модулятор прогестероновых рецепторов, который широко используется в терапии миомы матки.

Еще в 1993 г. А.А. Murphy и соавт. опубликовали статью, в которой описали успешный опыт применения мифепристона в дозе 50 мг для лечения миомы в течение трех месяцев [34].

В 2008–2009 гг. М. Engman и соавт. провели исследование с участием 30 женщин с миомой в пременопаузе, получавших терапию мифепристоном 50 мг через день в течение трех месяцев. На фоне терапии отмечалось достоверное ($p = 0,012$) снижение индекса Ki-67 (отражает уровень пролиферации

эпителиальных клеток молочных желез), а также уменьшение выраженности клинических симптомов (боли и отека в области молочных желез) [29, 32].

А в 2010 г. С. Feng и соавт. пришли к выводу о том, что мифепристон, который к тому времени хорошо себя зарекомендовал и применялся уже более 20 лет в клинической практике по различным показаниям, эффективен в лечении миомы матки в дозе от 5 до 50 мг (курс лечения – три месяца) [3].

Два Кохрейновских обзора за 2013 г. посвящены оценке эффективности и безопасности модуляторов рецептора прогестерона при лечении миомы матки [35, 36]. Были проанализированы 11 исследований ($n = 1021$): пять исследований по мифепристону, четыре исследования по улипристала ацетату, два исследования по азоприснилу. Была отмечена высокая эффективность модуляторов рецепторов прогестерона (в том числе мифепристона) в лечении миомы матки. Мифепристон уменьшал размеры миоматозных узлов на 26–74% и приводил к развитию аменореи в 63–100% случаев.

А.А. Goyeneche и соавт. изучали влияние антипрогестинов на процесс апоптоза в клетках рака яичников и установили, что мифепристон более активно влияет на данный процесс. Это позволяет предположить более высокую эффективность мифепристона в отношении уменьшения размеров миоматозных узлов [30]. Мифепристон может ингибировать рост клеток и индуцировать апоптоз более активно, чем ORG-31710 и улипристал [37].

Отечественные исследования также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность мифепристона (препарат Гинестрил) при миоме матки. Профессор Н.И. Тапильская и соавт. представили данные проспективного исследования, в котором приняли участие 20 пациенток, получавших мифепристон в дозе 50 мг в течение трех – шести месяцев [24].

У 17 (85%) пациенток через три месяца объем матки уменьшился на 1/2, у восьми пациенток, продолжавших прием препарата в течение шести месяцев, – на 2/3 по сравнению с исходными данными. При анализе уровней провоспалительных цитокинов спонтанная продукция интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли альфа, определяемая в сыворотке крови у пациенток с миомой матки, не отличалась от таковой здоровых женщин. Однако она оказалась значительно повышенной после лечения мифепристоном, что указывает на эффективность лечения обильных менструальных кровотечений у пациенток с миомой матки.

По данным Т.Е. Самойловой, в результате применения мифепристона в дозе 50 мг/сут в течение трех месяцев у женщин с миомой матки ($n = 30$) отмечены уменьшение кровотечения, сокращение объема матки и доминантных узлов, снижение интенсивности боли. На фоне терапии уменьшалась васкуляризация миомы [28]. И.Ф. Фаткуллин и соавт. наблюдали женщин в возрасте 24–42 лет с интерстициальной миомой матки в сочетании с бесплодием [33]. Всем пациенткам была выполнена лапароскопическая миомэктомия. Одна группа дополнительно после операции получала адъювантную терапию мифепристоном. Рецидивы в виде мелких миоматозных узлов зафиксированы у 48 (38,1%) пациенток. Средний интервал до появления первого рецидива у женщин, получавших после операции мифепристон, составил 26 ± 6 месяца, а у женщин, которым проводилось только хирургическое лечение, – 15 ± 3 месяца. Установлено, что выполнение лапароскопической миомэктомии снижало вероятность наступления беременности в 3,5 раза у пациенток старше 40 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от 2,8 до 4,3, $p = 0,03$), в 1,6 раза у пациенток 35–40 лет (95% ДИ от 1,2 до 2,3,



$p = 0,02$). После хирургического или комбинированного лечения миомы матки беременность наступила у 52 (41,3%) пациенток. Авторы пришли к выводу, что удаление миоматозных узлов далеко не всегда способствует сохранению репродуктивной функции, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста.

Многочисленные исследования эффективности медикаментозной терапии миомы матки с помощью селективных модуляторов прогестероновых рецепторов показали, что мифепристон как наиболее изученный препарат из этой группы отличается эффективностью и высоким профилем безопасности в лечении этого заболевания. На фоне его применения объем миомы уменьшался у 26–74% женщин, что сопоставимо с эффективностью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [11]. После прекращения терапии наблюдался медленный и незначительный рост миомы. Данные рандомизированных испытаний и проспективных исследований показали, что при назначении препарата в высоких дозах (от 10 до 50 мг/сут) частота наступления аменореи сопоставима с таковой при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. При приеме препарата в более низких дозах (5–10 мг/сут) аменорея развивается у 40–70% пациенток. В остальных случаях отмечается значительное сокращение менструального кровотечения [11]. Кроме того, применение мифепристона облегчает состояние пациенток с миомой матки, уменьшая выраженность симптомов и улучшая качество жизни [13]. Мифепристон может быть использован в качестве монотерапии миомы матки, на этапе предоперационной подготовки и в качестве противорецидивной терапии после консервативно-пластических операций на матке по поводу миомы. Далее представлено несколько клинических случаев, подтверждающих описанные свойства мифепристона.

Клинический случай 1

Пациентка А., 39 лет. Первичное бесплодие в течение трех лет.

Анамнез. Наследственность отягощена. У матери в возрасте 49 лет удалена матка с придатками по поводу миомы. Беременностей не было. Контрацепцию отрицает. Партнер обследован – здоров.

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Длина тела матки – 77 мм, максимальный поперечный размер – 76 мм, максимальный передне-задний размер – 57 мм. Длина (тело + шейка) – 110 мм. Объем матки – 174,4 см³. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. Количество визуализируемых миоматозных узлов – больше пяти:

- миома (1) по задней стенке матки в дне (posterior to the axis of the cavity, fundal). Размеры: наибольший диаметр – 43 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 42 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм. По классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) – четвертый тип (intramural);
- миома (2) по левой боковой стенке матки (left to the axis of the cavity). Размеры: наибольший диаметр – 31 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 27 мм. По классификации FIGO – шестой тип (subserosal < 50% intramural);
- миома (3) по передней стенке матки (anterior to the axis of the cavity). Размеры: наибольший диаметр – 31 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм, второй диаметр, перпендикулярный

наибольшему, – 23 мм. По классификации FIGO – пятый тип (subserosal ≥ 50% intramural).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 7,0 мм, структура однородная.

Шейка матки. Размеры обычные, длина – 33 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: наибольший размер – 26 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 22 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 29 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм. Кистозные образования не визуализируются.

Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки множественной миомы матки.

Лечение. Пациентка готовилась к программе вспомогательных репродуктивных технологий. Направлена врачом женской консультации на хирургическое лечение миомы. Произведена лапароскопическая консервативная миомэктомия.

После операции в клинике назначен диенгест 2 мг (Визанна) на три месяца в непрерывном режиме, хотя по результатам гистологии признаки аденомиоза или экстрагенитального эндометриоза отсутствовали.

Через три месяца магнитно-резонансная томография показала рецидив миомы матки. Лоцировались три узла размерами 20 × 40, 30 × 40 и 40 × 40 мм. Пересмотрена тактика ведения пациентки (подготовка к вспомогательным репродуктивным технологиям и профилактика рецидивов). Назначен Гинестрил (мифепристон) 50 мг один раз в день в непрерывном режиме в течение трех месяцев.

Повторная магнитно-резонансная томография подтвердила стабилизацию роста и регресс узлов. Обнаружены клинически незначимые узлы размером 20 × 18 мм.

Уровень антимюллера гормона – 1,8 нг/мл (через месяц после

отмены Гинестрила). Следовательно, мифепристон не снижает овариальный резерв.

02.02.2017 проведена подсадка одного эмбриона. Диагностирована маточная беременность.

Эхоструктура миометрия неоднородна, но роста узлов на фоне применения методов вспомогательных репродуктивных технологий и беременности не обнаружено.

02.10.2017 – срочные роды, кесарево сечение. Рождение девочки: масса тела 3000 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Таким образом, Гинестрил позволяет подготовить женщину с миомой матки к запланированной беременности.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 31 год.

Жалобы. Обратилась с жалобами на обильные менструации и анемию (уровень гемоглобина – 98 г/л). Направлена терапевтом.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менструации с 14 лет, установились сразу, цикл регулярный, 25 дней. Менструации обильные в течение семи дней, умеренно болезненные в первые дни цикла. Беременностей не было. Половая жизнь с 18 лет. Постоянного полового партнера нет. Контрацепция барьерная. Наследственность не отягощена.

Соматическую патологию отрицает. Артериальное давление в норме. Индекс массы тела – 18,5 кг/м².

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *anteflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Длина тела матки – 58 мм, максимальный поперечный размер – 58 мм, максимальный передне-задний размер – 50 мм. Длина (тело + шейка) – 92 мм. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозного узла. Количество визуализируемых миома-

тозных узлов – один. Миома (1) по задней стенке матки (*posterior to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 51 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм. По классификации FIGO – пятый тип (*subserosal ≥ 50% intramural*).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 5,0 мм, структура однородная.

Шейка матки. Размеры обычные. Длина – 34 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: наибольший размер – 28 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 17 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 24 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 15 мм. Кистозные образования не визуализируются. Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки миомы матки со средним размером доминантного узла.

Лечение. Пациентка в течение трех месяцев получала лечение Гинестрилом по 50 мг раз в день. На ультразвуковом исследовании отмечено уменьшение объема узла примерно на 40%. Аменорея. Беременность не планировала. Назначен комбинированный оральный контрацептив в непрерывном режиме 63 + 7 (этинилэстрадиол 20 мкг + гестоден 75 мкг). Мифепристон уменьшил интенсивность кровотечений. Аменорея наступила на четвертый-пятый день терапии.

Приведенный клинический случай подтверждает эффективность и безопасность мифепристона в лечении анемии и аномальных маточных кровотечений на фоне миомы матки.

Клинический случай 3

Пациентка Ю., 49 лет.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации обильные болезненные. Двое родов. Находится под наблюдением в те-

чение пяти лет. Первоначально была диагностирована миома матки размером до 12–13 недель беременности.

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Размеры: длина тела матки – 77 мм, максимальный поперечный размер – 76 мм, максимальный передне-задний размер – 57 мм. Длина (тело + шейка) – 110 мм. Объем матки – 174,4 см³. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено. Прочие изменения не выявлены.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. Количество визуализируемых миоматозных узлов – больше пяти:

- миома (1) по задней стенке матки в дне (*posterior to the axis of the cavity, fundal*). Размеры: наибольший диаметр – 53 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 42 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм. По классификации FIGO – четвертый тип (*intramural*);
- миома (2) по левой боковой стенке матки (*left to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 41 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 27 мм. По классификации FIGO – шестой тип (*subserosal < 50% intramural*);
- миома (3) по передней стенке матки (*anterior to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 41 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 23 мм. По классификации FIGO – пятый тип (*subserosal ≥ 50% intramural*).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 7,0 мм, структура однородная.



Шейка матки. Размеры обычные, длина – 33 мм.

Яичники: Правый яичник: наибольший размер – 26 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 22 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 29 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм. Кистозные образования не визуализируются.

Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки множественной миомы матки со средним размером доминантного узла.

Лечение. Пациентка категорически отказалась от оперативного лечения. Первоначально ей выполнены гистероскопия и диагностическое выскабливание полости матки (подозрение на гиперплазию эндометрия), исключена гиперплазия эндометрия.

Начала принимать Гинестрил в дозе 50 мг один раз в день в течение трех месяцев. Наступила аменорея. Прекратились менструальные боли. Ультразвуковое исследование показало значительное уменьшение (в два

раза – на 51%) доминантного миоматозного узла. Остальные узлы уменьшились незначительно.

Через 12 месяцев пациентка снова прошла курс лечения Гинестрилом по 50 мг через день в течение шести месяцев. По данным ультразвукового исследования, размеры матки составили 60 × 55 × 72 мм. Миоматозные узлы размерами 15–20 мм. М-эхо 2,2 мм. Отмечена стабилизация роста миомы.

Через год пациентке снова назначен курс терапии Гинестрилом в режиме 50 мг через день на протяжении шести месяцев. Контрольное ультразвуковое исследование показало стабилизацию роста миомы матки. Наступила менопауза. Снижение суточной дозы мифепристона до 25 мг позволяет уменьшить вероятность развития нежелательных нейровегетативных явлений и их выраженность у женщин после 45 лет. Таким образом, Гинестрил в переходном менопаузальном периоде дает возможность перевести лекарственную аменорею в естественную менопаузу у женщин с миомой матки. Доказана эффективность и безопасность

приема Гинестрила у женщин в перименопаузе при назначении по 50 мг/сут через день.

Заключение

Приведенные клинические случаи демонстрируют высокую клиническую эффективность терапии миомы матки мифепристоном (препарат Гинестрил). В результате лечения получены следующие результаты:

- снижение объема матки на 27–79%;
- снижение объема миоматозных узлов до 50–74%;
- уменьшение объема кровопотери как следствие повышения уровня гемоглобина через три месяца терапии;
- уменьшение болей в тазовой области у 75% пациенток через два месяца после начала терапии;
- отсутствие отрицательного воздействия на эстрогенозависимые органы и ткани (сердечно-сосудистую систему, костную ткань, молочные железы), поскольку уровень эстрадиола соответствует ранней фолликулярной фазе;
- улучшение качества жизни. ☺

гинекология

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
2. Линде В.А., Волков Н.Н., Добровольский М.С., Иванов А.В. Миома матки и миомэктомия. М.: SweetGroup, 2010.
3. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2010. Vol. 109. № 2. P. 121–124.
4. Owen C., Armstrong A.Y. Clinical management of leiomyoma // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015. Vol. 42. № 1. P. 67–85.
5. Karmon A.E., Cardoso E.R., Rueda B.R., Styer A.K. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. № 5. P. 670–687.
6. Бек У., Коней П., Лицци Л. и др. Акушерство и гинекология: пер. с англ. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.
7. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
8. Кустаров В.Н., Линде В.А., Аганезова Н.В. Миома матки. СПб.: СПбМАПО, 2001.
9. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Bulun S.E., Moravec M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth // Semin. Reprod. Med. 2015. Vol. 33. № 5. P. 357–365.
11. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Что такое миома матки? СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016.
12. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H.R. et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. № 5. P. 1315–1320.
13. Yin P., Ono M., Moravec M.B. et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 4. P. 601–606.
14. Croce S., Young R.H., Olive E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases // Am. J. Surg. Pathol. 2014. Vol. 38. № 10. P. 1330–1339.
15. Al Hendi A., Diamond M.P., El-Sohemy A., Halder S.K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 4. P. E572–582.

16. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2010.
17. Тихомиров А.Л., Серов В.Н., Жаров Е.В., Лубнин Д.М. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления // АГ-Инфо (журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2006. № 3. С. 3–7.
18. Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition // J. Minim. Invasive Gynecol. 2016. Vol. 23. № 2. P. 164–185.
19. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis // Biol. Reprod. 2015. Vol. 92. № 2. ID 35.
20. Jiang J.F., Sun A.J., Xue W. et al. Aberrant expressed long non-coding RNA in the eutopic endometria of patients with uterine adenomyosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. Vol. 199. P. 32–37.
21. Leyendecker G., Bilgicildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatization. An MRI study // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 291. № 4. P. 917–932.
22. Streuli L., Santulli P., Chouzenoux S. et al. Activation of MAPK/ERK cell-signaling pathway in uterine smooth muscle cells of women with adenomyosis // Reprod. Sci. 2015. Vol. 22. № 12. P. 1549–1560.
23. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Myoma growth and medical options for treatment // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102. № 3. P. 630–639.
24. Тапильская Н.И., Гайдюков С.Н. Клиническая эффективность применения препарата мифепристон у больных миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54. № 4. С. 65–68.
25. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии // Доктор. Ру. 2013. № 7-1. С. 29–32.
26. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 61–65.
27. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 4. С. 81–88.
28. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 12–18.
29. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1870–1879.
30. Goyeneche A.A., Seidel E.E., Telleria C.M. Growth inhibition induced by antiprogesterins RU-38486, ORG-31710, and CDB-2914 in ovarian cancer cells involves inhibition of cyclin dependent kinase 2 // Invest. New Drugs. 2012. Vol. 30. № 3. P. 967–980.
31. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 5. P. 409–420.
32. Engman M., Skoog L., Söderqvist G., Gemzell-Danielsson K. The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. № 9. P. 2072–2079.
33. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции // Доктор. Ру. 2016. № 8-9. С. 32–37.
34. Murphy A.A., Kettel L.M., Morales A.J. et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. № 2. P. 513–517.
35. Shen Q., Hua Y., Jiang W. et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. № 6. P. 1722–1776.
36. Soliman A.M., Yang H., Du E.X. et al. The direct and indirect costs for uterine fibroids: a systematic review of literature between 2000 and 2013 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213. № 2. P. 141–160.
37. Liu R., Shi P., Nie Z. et al. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression // Theranostics. 2016. Vol. 6. № 4. P. 533–544.

Uterine Fibroids Etiopathogenesis Issues and Opportunities of Conservative Therapy

N.A. Tatarova, DM, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, DM, PhD, Prof.¹, B.V. Arakelyan, DM, PhD, Prof.¹, M.V. Reznik², V.A. Tarasenkova², D.A. Sobakina², M.S. Ayrapetyan, PhD¹

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

² City Aleksandrov' Hospital, Saint Petersburg

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

The article presents the modern view on the etiology and pathogenesis of uterine fibroids. Undoubted role of progesterone in pathogenesis of myomas justifies the appropriateness of the application of antiprogesterogens. The results of clinical studies indicate high efficiency of progesterone receptor modulators (in particular mifepristone) in the treatment of uterine fibroids, which is confirmed by these clinical cases.

Key words: uterine fibroids, estradiol, progesterone, mifepristone



13-15 МАЯ 2019, Санкт-Петербург

III МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ГЕМОСТАЗ, ТРОМБОЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Международная школа клинической гемостазиологии.
- Физиологические особенности гемостаза у беременных.
- Неонатальный гемостаз.
- Неонатальный тромбоз.
- Системные акушерские синдромы: тромботическая микроангиопатия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, антифосфолипидный синдром, синдром системного воспалительного ответа.
- Беременность у женщин, перенесших ТЭЛА.
- Беременность у женщин после ишемического инсульта.
- Ятрогенные осложнения гормональной терапии.
- ЭКО и венозные тромбоэмболические осложнения.
- Рак и тромбоз.
- Антикоагулянтная терапия при беременности.
- Новые антикоагулянты во вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений.
- Плацентарная дисфункция.
- Преэклампсия: от прогноза к профилактике.
- Акушерские кровотечения: можно ли говорить о полном контроле над проблемой.
- Гемостаз и метаболические нарушения при беременности.
- Интегральные тесты лабораторной диагностики гемостаза.
- Акушерское дело: новые тренды и подходы.

МАСТЕР-КЛАССЫ:

- Прикроватная диагностика нарушений гемостаза.
- Проблема «ниши» рубца на матке — диагностика и лечение.
- Кардиомониторное наблюдение за плодом в родах. Необходимые навыки для акушерки.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Российская академия наук
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 им. профессора В.Ф. Снегирева»
- РОО «Врачи Санкт-Петербурга»
- Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга»
- Профессиональная региональная общественная организация медицинских работников Санкт-Петербурга

КОНТАКТЫ

Обухова Лилия
+7 (495) 646-01-55 доб. 140
reprohem@ctogroup.ru



Подробнее информацию
и регистрацию

www.reprohem.com

Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-18-24

Менструальная тазовая боль – одна из распространенных причин обращения к гинекологу, которая трактуется и как самостоятельное состояние (идиопатическая дисменорея), и как симптом ряда заболеваний. Болевой синдром ассоциируется с воспалением, а у женщин боль и воспаление поддерживаются эстрогенами, что повышает риск формирования хронической тазовой боли с развитием периферической и центральной сенситизации нервной системы. Длительная персистенция тазовой боли вне зависимости от пускового фактора может привести к появлению и прогрессии эндометриоза, суть которого составляет хроническое эстроген-зависимое воспаление. Таким образом, актуальность проблемы дисменореи и путей ее преодоления определяется не только снижением качества жизни в результате ежемесячной тазовой боли, но и необходимостью профилактики развития синдрома хронической тазовой боли и эндометриоза. В терапии боли широко используются нестероидные противовоспалительные препараты, действие которых реализуется путем снижения синтеза медиаторов воспаления простагландинов. В статье рассмотрены патогенез менструальной боли, механизмы обезболивающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов и возможности их применения при первичной или вторичной дисменорее.

Ключевые слова: тазовая боль, воспаление, простагландины, дисменорея, идиопатическая дисменорея, эндометриоз, хроническая тазовая боль, нестероидные противовоспалительные препараты

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли определяют боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Необходимый для защиты организма болевой сигнал сообщает в центральную нервную систему о повреждениях целостности тканей, опасности дальнейших нарушений и сопровождается психоэмоциональной реакцией, стимулирующей к действиям, направленным на устранение причины негативного ощущения.

Боль формируется периферическими и центральными механизмами [1]. Выделяют невропатическую и ноцицептивную боль. Невропатическая возникает вследствие поражения собственно нервной системы. Ноцицептивная боль реализуется через активацию рецепторов различными стимулами, исходящими из других тканей. Болевые рецепторы (ноцицепторы) представляют собой свободные нервные окончания и сложные рецепторы боли. Сигналы соматических



структур, в том числе матки, мочевого пузыря, влагалища и мышц тазового дна, воспринимают недифференцированные нервные окончания миелинизированных А-дельта-волокон и немиелинизированных С-волокон, отвечающих на механические, химические (биогенные амины, ионы, гидроперекиси и др.) и термальные стимулы.

Брюшина содержит три категории ноцицепторов, которые действуют исключительно через симпатическую нервную систему. Висцеральные ноцицепторы не реагируют на стимулы, связанные с прямым повреждением, но чувствительны к напряжению, растяжению, ишемии и воспалению. Провоспалительные цитокины, хемокины, продукты иммуннокомпетентных клеток реализуют влияние как непосредственно воспалительной болевой реакцией, так и опосредованно повыше-

нием болевой чувствительности нейронов.

Преобразовываясь в натрий-кальциевых каналах в электрический импульс, соматические стимулы передаются в виде волны деполяризации вдоль афферентных сенсорных нейронов и инициируют выброс нейротрансмиттеров в синапсах с нейронами второго порядка, расположенными в дорсальном роге спинного мозга. Среди нейронов второго порядка выделяют низкопороговые механорецепторы, высокопороговые ноцицепторы и нейроны широкого динамического диапазона (Wide Dynamic Range – WDR-нейроны), представленные А-дельта-, частично А-бета- и С-волокнами. С ноцицепторами на всех уровнях передачи болевого сигнала взаимодействуют биологически активные вещества, самостоятельно не вызывающие боль, но сенсibiliзирующие нервные

окончания. Болевые транзмиттеры включают обширную группу веществ, в которую входят кальцитонин-ген-связанный пептид, субстанция Р, гистамин, простагландины и брадикинин.

Поскольку часть транзмиттеров боли являются медиаторами воспаления, данная патофизиологическая реакция оказывается задействованной в генезе не только висцеральной, но и соматической боли, что закономерно провоцирует из необходимости активировать воспалительный каскад в ответ на повреждение. Среди медиаторов воспаления ключевую роль в патофизиологии боли играют эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены). Индуцированный иммунными клетками и цитокинами синтез простагландинов был продемонстрирован в различных тканях, включая нервную систему.

Характеристика изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Характеристика	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Генный локус	Девятая хромосома	Первая хромосома
Размер гена	22 тыс. пар нуклеотидов	8,3 тыс. пар нуклеотидов
Регуляция экспрессии гена	Конститутивная (ген «домашнего хозяйства»)	Индуцируемая
Активация экспрессии гена	Может возрастать в 2–4 раза	Может возрастать в 10–50 раз
мРНК индуцируется: ■ интерлейкин 1 ■ липополисахарид ■ глюкокортикостероиды	↑ ↓ –	↑↑↑↑ ↑↑↑ ↓↓↓
Распределение в тканях	Конститутивно экспрессирован в большинстве тканей, например почках, брюшной полости, эндотелии сосудов	Исходно экспрессирован в яичниках, матке, спинном мозге, почках, хрящах, костях
Физиологические функции	Гомеостаз Защита слизистых Агрегация тромбоцитов Почечный кровоток	Адаптация Функции почек Заживление язв/ран Защита сосудов Костный метаболизм Женская репродукция
Патофизиологические функции	–	Боль, воспаление Повышенная температура Ишемия (центральная нервная система) Рак Болезнь Альцгеймера

Эйкозаноиды вырабатываются из арахидоновой кислоты в результате активации липооксигеназа-зависимого или циклооксигеназа (ЦОГ)-зависимого пути биотрансформации. Фермент ЦОГ катализирует синтез простагландина H_2 – предшественника биологически активных простагландинов и тромбоксанов. Выделены и изучены два изофермента ЦОГ, а именно ЦОГ-1 и ЦОГ-2, гомологичность последовательности аминокислот которых составляет примерно 60%. Описан также третий изофермент (ЦОГ-3), активность которого зависит от процессов гликозилирования. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 различаются по характеристикам, в том числе по распределению в тканях и регуляции экспрессии генов (таблица). ЦОГ-1 – конститутивная изоформа, она постоянно экспрессируется в нормальных тканях и определяет синтез «физиологических» простагландинов, которые участвуют в регуляции клеточного гомеостаза. ЦОГ-2 активируется физическими, химическими, биологическими веществами, воспалительными стимулами и запускает процесс высвобождения «воспалительных» простагландинов. Среди гормонов мощным стимулятором экспрессии ЦОГ-2 является эстрадиол.

Активность ноцицепторов определяет ряд факторов, среди которых большое значение имеет экспрессия фактора роста нервов. Она зависит от эстрогенной стимуляции и экспрессии гена *WT1*, обеспечивающего в числе прочих функций нейрональное развитие [2]. Увеличение продукции фактора роста нервов приводит к повышению количества рецепторов, аффилированных с демиелинизированными С-волоконками, и периферической сенсibilизации. Отвечают на эстрогены и нейроны ганглиев дорсального рога, в которых представлены оба типа рецепторов эстрадиола [3]. Именно поэтому эстрогенную стимуляцию считают возможным фактором повышения бо-

левой чувствительности, наряду с генетической предрасположенностью к избыточной реакции на боль.

Именно тазовая боль обнаруживает максимальные гендерные различия, что позволяет рассматривать ее почти как исключительно женскую проблему [4]. Гинекологическая заболеваемость, связанная с болевым симптомом, неуклонно повышается. Например, среди девочек и девушек в РФ частота тазовых болей увеличилась в 1,5 раза при общем росте гинекологической патологии с 30,8 до 44,2% [5].

Среди типов тазовой боли выделяют дисменорею, диспареунию и собственно тазовую боль, не связанную с менструацией или половым актом. Среди первичных причин тазовых болей в основном гинекологические заболевания:

- эндометриоз;
- злокачественные новообразования половых органов;
- синдром послеоперационной кисты (остатка) яичника;
- синдром оставленных после гистерэктомии яичников;
- синдром тазовой конгестии (полнокровие тазовых органов);
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- туберкулезный сальпингит;
- спаечный процесс в малом тазу;
- кистозная доброкачественная мезотелиома;
- лейомиома;
- послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза;
- аденомиоз;
- идиопатическая дисменорея;
- овуляторные боли;
- неэндометриоидные кисты придатков матки;
- атрезия цервикального канала;
- внематочная беременность;
- хронический эндометрит;
- полипы эндометрия и эндоцервикса;
- эндосальпингоз (дистопия эпителии маточных труб);
- внутриматочная спираль;
- пролапс гениталий.

Однако следует помнить о том, что урологические, кишечные, неврологические и психические болезни также могут становиться причиной тазовой боли.

Дисменорея (болезненные спастические сокращения миометрия во время менструации), несомненно, наиболее частый из болевых симптомов у женщин репродуктивного возраста [6]. Нередко менструальную боль сопровождают вегетативные реакции в виде тошноты, отрыжки, икоты, рвоты, озноба, ощущения жара, потливости, гипертермии, сухости во рту, головной боли, учащенного мочеиспускания, вздутия живота, диареи, обморочных состояний. Иногда возникают и психические поведенческие нарушения: раздражительность, депрессия, инсомния, анорексия, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса. При тяжелой дисменорее развивается астения, снижаются память и работоспособность. Одна из сопутствующих жалоб может стать ведущим симптомом в клинической картине, при этом боль уйдет на второй план.

Происхождение дисменореи связано с нарушением сократительной деятельности миометрия [6]. В физиологических и патологических условиях в любой мышечной ткани сокращение миоцита инициируется стимулами, которые вызывают повышение концентрации ионов кальция в цитозоле. Уровень внутриклеточного Ca^{2+} регулируется перемещением свободных ионов кальция по кальциевым каналам, в том числе путем регуляции через циклические нуклеотиды – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Рост концентрации цАМФ активирует выход Ca^{2+} из клетки и его внутриклеточное депонирование, что приводит к релаксации. Кроме того, цАМФ способствует редукции аффинности киназы легких цепей миозина к Ca^{2+} -калмодулиновому комплексу, а инактивация киназы легких цепей миозина, не-



обходимой для фосфорилирования миозина, поддерживает мышечное расслабление.

Разнообразные причины, репрессирующие цАМФ, вызывают увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и спастические сокращения мышц, получившие в англоязычной литературе название «кramпи». Следствием маточных кramпи становится нарушение кровотока и ишемии, в результате чего накапливаются продукты анаэробного метаболизма, стимулирующие С-тип ноцицепторов и в то же время выработку простагландинов. Альгогенные субстанции и трансммиттеры боли, раздражая нервные окончания, формируют устойчивый афферентный болевой импульс. Увеличение продукции простагландина F2-альфа ведет к повышению концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток, что стимулирует дополнительные маточные сокращения. Накопление в тканях ионов калия и высвобождение Ca^{2+} также связано с повышением чувствительности к медиаторам боли.

Необходимо отметить, что высокий уровень простагландинов может быть первичной причиной кramпи при идиопатической дисменорее [7]. На образование простагландинов влияют колебания содержания гормонов в пределах менструального цикла. Эстрадиол экспрессирует ЦОГ-2, повышая синтез простагландинов, который сохраняется на высоком уровне вплоть до середины лютеиновой фазы. После имплантации плодного яйца прогрессивно повышающиеся уровни прогестерона подавляют продукцию простагландинов. Если беременность не наступает, существенное повышение синтеза простагландинов, физиологически направленное на обеспечение гемостаза, инициируется резким снижением уровней половых стероидов в исходе овуляторного менструального цикла и совпадает с началом отторжения эндометрия. Сопутствующее увеличение

концентрации простагландинов в различных тканях и органах может провоцировать развитие симптомов, сопровождающих менструальную боль.

Распространенность дисменореи в популяции варьируется между 16 и 91% [8]. Широкий разброс обусловлен включением в эпидемиологические исследования данных, полученных в результате опроса. Однако разделить физиологическое ощущение дискомфорта (маточные сокращения и повышенный синтез простагландинов в первые дни менструального кровотечения – нормальное событие) и патологическую менструальную боль не всегда легко. Кроме того, в общественном сознании сформировано отрицательное отношение к менструации. Эмоционально негативная окраска нередко становится причиной аггравации сопровождающего менструацию дискомфорта, и женщина, особенно в юные годы, склонна называть болью то, что на самом деле таковой не является. В этом кроется причина непомерно высокой оценки распространенности дисменореи.

Патологической менструальной болью, выходящей за рамки допустимого дискомфортного состояния, считается боль, которая продолжается более суток либо при меньшей продолжительности нарушает качество жизни настолько, что женщина вынуждена ограничивать повседневную активность или принимать обезболивающие средства. Существенную выраженность менструальной боли отмечают 2–29% женщин репродуктивного возраста [8].

Большинство наблюдений менструальной боли у молодых женщин представлено первичной идиопатической дисменореей [6]. Ее патогенез связывают с незрелостью центральной нервной системы и нарушением соотношения гормонов задней доли гипофиза – окситоцина и вазопрессина. Возрастание уровня вазопрессина в предменстру-

альный период, установленное у женщин с дисменореей, может приводить к нарушению ритма маточных сокращений и развитию кramпи.

Вторичная дисменорея возникает как симптом гинекологического заболевания, например воспалительного заболевания органов малого таза или эндометриоза. Причем термин «вторичная» в контексте заболевания, поражающего тазовую брюшину, такого как эндометриоз, надо понимать в прямом смысле слова. Висцеральная боль при эндометриозе не имеет ничего общего с маточными кramпи, составляющими суть дисменореи. Но усиленный синтез медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов, создает предпосылки для чрезмерных мышечных сокращений, сенсibilизации ноцицепторов, накопления внутриклеточного Ca^{2+} , то есть запускает те же механизмы, которые обуславливают развитие первичной дисменореи. Различия, однако, существуют, и они связаны с тем, что при эндометриозе, воспалительных заболеваниях органов малого таза и других патологических процессах, затрагивающих брюшину, первичные стимулы действуют через висцеральные болевые рецепторы.

По этой причине вторичная дисменорея выходит за временные рамки, определенные для нормального отторжения эндометрия. Тазовая боль, исходно обусловленная маточными кramпи и чрезмерным синтезом простагландинов, функционально направленными на скорейшее отторжение эндометрия, не может предварять начало менструации или продолжаться после ее окончания. На отторжение эндометрия уходит максимум трое суток, поэтому рамки идиопатической дисменореи ограничиваются началом менструального кровотечения и 72 часами продолжительности болевого симптома. Выход за эти пределы заставляет предполагать «тяжелую дисменорею» – состояние, с высокой долей

вероятности имеющее вторичное происхождение и требующее более тщательного обследования и наблюдения. Необходимо также отметить возможную разницу в качественной характеристике боли: первичная дисменорея описывается как четко локализованные схваткообразные боли в проекции матки, тогда как вторичная дисменорея имеет более разнообразную и более «размытую» картину субъективной оценки.

Разные способы проведения соматического и висцерального болевого сигнала приводят к тому, что соматическая боль хорошо локализуется и пациент конкретно сообщает о предмете своего беспокойства, а висцеральная боль без прямой проекции в коре головного мозга воспринимается как не имеющая очерченного местоположения. Однако при исходно висцеральной боли висцеро-соматический рефлекс может приводить к формированию фокуса раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна [9]. Импульсы симпатических эфферентов вызывают повторные сокращения мышечных волокон с формированием триггерных точек и обуславливают персистенцию локальной боли даже после устранения ее первичной причины. Опосредованные висцеро-соматическим рефлексом факторы, повреждающие мышцу, облегчают выделение ацетилхолина в концевых пластинах моторных аксонов в активных триггерных точках в период мышечного расслабления. Возникает деполяризация мышечных волокон, изменяется локальный ток ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, вследствие чего формируется устойчивый мышечный спазм и увеличивается потребление энергии. Энергообеспечение при этом затруднено из-за компрессии близлежащих сосудов, что влечет за собой нарушение работы «кальциевой помпы», ответственную за поступление Ca^{2+} в сарколемму и также способной инициировать выброс альгогенных субстанций, сенсibiliзирую-

ющих вегетативные и сенсорные окончания. В результате воспаления и действия висцеро-соматического рефлекса к висцеральной боли присоединяется соматическая боль и клиническая симптоматика приобретает характер тяжелой дисменореи.

Вместе с тем первичная идиопатическая дисменорея может перерасти в тяжелую дисменорею и заложить основу для формирования эндометриоза. Воспалительная среда, регулярно моделируемая простагландинами во время менструации, сопровождающейся дисменореей, создает хорошие условия для инвазии ретроградно занесенных в брюшную полость эндометриальных клеток. При генетической предрасположенности, обуславливающей «агрессивное» поведение эндометриальных клеток при «встром» ответе системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [10, 11] и активного неопластического процесса [12] у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость, метаплазия целомического эпителия или иное проникновение эндометриальных клеток в чужие ткани [13] завершается эндометриозом. Кроме того, даже относительно небольшая, переносимая, но постоянная или часто повторяющаяся боль несет в себе угрозу дезадаптации, истощения ресурсов центральной нервной системы и развития устойчивого патологического состояния, для которого боль становится одним из компонентов динамического равновесия, – хронического болевого синдрома. Хроническая тазовая боль определяется как боль в нижних отделах живота и спины, продолжающаяся не менее двух недель каждого месяца в течение шести и более месяцев [1]. Она формируется в течение разного по протяженности, но относительно длительного периода времени вследствие периферической и центральной сенситизации нервной системы. Периферическая сенситизация берет начало от нейровоспаления, приводящего к аномальному или

избыточному функционированию нервных окончаний. Важно отметить, что любой орган малого таза может стать источником аномального сигнала, вовлекая в нейровоспаление весь регион с помощью эстрогенов, модулирующих через нейроны дорсального рога висцеро-висцеральную перекрестную сенситизацию [14]. Нейровоспаление приводит к повреждению периферической нервной ткани. В результате в большей степени утрачиваются мелкие С-волокна, а не крупные А-бета-волокна, которые замещают вакантные места в желатинозной субстанции спинного мозга. Это влечет за собой развитие аллодинии, при которой неболевые сигналы ощущаются как болевые, например нормальные маточные сокращения как резко болезненные.

Дисменорея как вариант аллодинии носит вторичный характер и чаще наблюдается у женщин, имеющих первично гинекологические заболевания [15]. Одновременно после активации обычно невозбудимых полимодальных рецепторов («молчащих рецепторов») и их перехода в легко-возбудимое состояние формируется гипералгезия, при которой в качестве боли воспринимаются подпороговые болевые сигналы. Центральная сенситизация отражает изменения в центральной нервной системе, модулирующие боль. Медиатором этих изменений являются WDR-нейроны. Подвергающиеся постоянным атакам болевых стимулов нейроны спинальной сенсорной петли раздражаются, что облегчает выброс ноцицептивных нейротрансмиттеров, снижающих порог синаптической активации, и приводит к формированию аномальных сипапсов. В результате WDR-нейроны распространяются по различным областям дорсального рога в ответ на повреждение или нейровоспаление. Дополнительный вклад в центральную сенситизацию вносит активация молчащих синапсов дорсального рога и глии. Благо-



даря центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения, то есть формируется зона отраженной боли.

Аффективная реализация боли проводится нейротрансмиттерами и включает сигналы из различных областей головного мозга (таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации, продолговатого и среднего мозга, лимбических структур). Модуляция боли, приводящая к ее уменьшению, осуществляется опиоидами, гамма-аминомасляной кислотой, нейрокинином 1 и норэпинефрином. Нарушенная активность антиноцицептивной системы играет важную роль в сохранении статуса хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих, эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии. Связь депрессии и хронической боли, вероятно, обусловлена недостаточностью церебральных серотонинергических систем. В то же время депрессия и боль поддерживают друг друга: стресс, негативные эмоции повышают восприимчивость человека к боли [15], а наличие хронической боли, особенно при неизвестности ее происхождения, становится дополнительным стрессором для женщины [16]. Следует отметить, что высокий уровень стресса считается фактором риска дисменореи [8].

Нарушение качества жизни, вероятность развития синдрома хронической тазовой боли, риск эндометриоза обосновывают необходимость своевременного лечения женщин с дисменореей. При этом основной задачей терапии становится адекватное обезболивание, предполагающее три направления воздействия: блокада восприятия и распространения болевого импульса

ноцицепторами (периферическая десенситизация), изменение восприятия ноцицептивного сигнала мозгом (центральная десенситизация), повышение активности антиноцицептивной системы. Периферическая десенситизация осуществляется применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), пригодных для любой степени выраженности болевых ощущений – от легкой тазовой боли (монотерапия НПВП) до тяжелого болевого синдрома (в составе комплексной терапии) [17].

Лекарственные средства группы НПВП оказывают противовоспалительный и анальгезирующий эффект, ингибируя синтез простагландинов и тромбоксана с помощью подавления активности ЦОГ, и дополнительно реализуют такие периферические механизмы, как модуляция мембранных рецепторов, переносчиков сигнала и медиаторов, влияют на «каскад воспаления». Сходное взаимодействие НПВП с клеточными мембранами в центральной нервной системе позволяет предположить и эффект центральной десенситизации.

Эффективность применения НПВП в терапии дисменореи оценивалась во многих работах [7, 18–20]. Систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований показал достоверный анальгезирующий эффект НПВП по сравнению с плацебо при отношении шансов (ОШ) 4,50 и 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 3,85–5,27 без существенной разницы между отдельными представителями группы [7]. Кроме того, применение НПВП достоверно редуцировало уровень негативного влияния первичной дисменореи на повседневную активность (ОШ 0,32;

95% ДИ 0,21–0,50) и сокращало частоту отсутствия на работе или в учебном заведении (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,10–0,32) по сравнению с плацебо. Авторы более позднего систематизированного обзора, посвященного изучению эффективности различных методов терапии менструальной боли, также сделали заключение в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли у женщин с первичной дисменореей [21]. Следует упомянуть, что в обзоре положительно, хотя и на основе меньшей доказательной базы оценивались эффекты комбинированных оральных контрацептивов и однократного приема аспирина, а в отношении использования парацетамола и внутриматочных прогестагенов высвобождающих систем убедительных данных по эффективности получено не было.

Применение НПВП, мишени которых локализируются во всех тканях организма, приносит облегчение при любых болевых и даже неболевых симптомах, в генезе которых участвует воспаление [22]. Вторичная дисменорея при воспалительных заболеваниях органов малого таза, эндометриозе и миоме матки не исключение [23]. Рекомендуется использовать НПВП при ассоциированной с эндометриозом боли и в качестве монотерапии, если применение гормональных препаратов почему-либо невозможно. Еще более распространена практика назначения НПВП на старте гормональной терапии для более быстрого купирования болевого синдрома. Таким образом, любые виды дисменореи расцениваются как показания к назначению данной группы лекарственных препаратов, влияющих на основной патофизиологический механизм возникновения боли. ❧

Литература

1. Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain // *Chronic Pelvic Pain* / ed. by P. Vercellini. London: Blackwell Publishing, 2011. P. 1–6.
2. Coosemans A., Moerman P., Vergote I. et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) overexpression in neurons in deep endometriosis: a pilot study // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 4. P. 1441–1444.
3. Chaban V.V. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3

- receptors in rats // *Ethn. Dis.* 2008. Vol. 18. № 2. Suppl. 2. P. S2–S20.
4. Воробьева О.В. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 14–18.
 5. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Технологии XXI века в гинекологии // Материалы XXI Международного конгресса «Технологии XXI века в гинекологии». М., 2008. С. 248.
 6. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD001751.
 7. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea // *Epidemiol. Rev.* 2014. Vol. 36. P. 104–113.
 8. Giamberardino M.A. Women and visceral pain: are the reproductive organs the main protagonists? Mini-review at the occasion of the 'European week against pain in women 2007' // *Eur. J. Pain.* 2008. Vol. 12. № 3. P. 257–260.
 9. Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // *Front. Biosci.* 2012. Vol. 4. P. 23–40.
 10. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 134–138.
 11. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 628–636.
 12. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R. et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses // *J. Cell. Physiol.* 2012. Vol. 227. № 4. P. 1653–1656.
 13. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons // *Pain Res. Treat.* 2012. Vol. 2012. ID 906780.
 14. Wiech K., Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms // *Neuroimage*. 2009. Vol. 47. № 3. P. 987–994.
 15. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms // *J. Pain.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 101–108.
 16. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD004753.
 17. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
 18. Daniels S., Robbins J., West C.R., Nemeth M.A. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 6. P. 1192–1208.
 19. Nahid K., Fariborz M., Ataolah G., Solokian S. The effect of an Iranian herbal drug on primary dysmenorrhea: a clinical controlled trial // *J. Midwifery Womens Health.* 2009. Vol. 54. № 5. P. 401–404.
 20. Latthe P.M., Champaneria R. Dysmenorrhoea // *BMJ Clin. Evid.* 2014. Vol. 2014. ID 0813.
 21. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010. Vol. 3. № 7. P. 2082–2089.
 22. Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. № 3. P. 691–705.
 23. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. № 6. P. 762–778.

Role of Inflammation in the Dysmenorrhea Origin and the Possibility of Its Therapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

I.V. Kuznetsova, DM, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Menstrual pelvic pain is one of the often causes of referring to a gynecologist, which is interpreted as an independent state (idiopathic dysmenorrhea), and as a symptom of a number of diseases. Pain syndrome is associated with inflammation, but in women, pain and inflammation are supported by estrogen, which increases the risk of chronic pelvic pain with the development of peripheral and central nervous system sensitization. Long-term persistence of pelvic pain, which arose for any reason, can cause the appearance and progression of endometriosis, which essence is chronic estrogen-dependent inflammation. Thus, the relevance of the problem of dysmenorrhea and ways to overcome are being determined not only by a decrease in the quality of life as a result of monthly pelvic pain, but also by the prevention of the development of chronic pelvic pain syndrome and endometriosis. In pain therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used, the effect of which is being carried out by reducing the synthesis of inflammatory mediators prostaglandins. The review considers the pathogenesis of menstrual pain, the mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the possibility of their use in primary or secondary dysmenorrhea.

Key words: pelvic pain, inflammation, prostaglandins, dysmenorrhea, idiopathic dysmenorrhea, endometriosis, chronic pelvic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs



IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ **Репродуктивное здоровье женщин и мужчин**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 13–14 апреля 2019 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России (г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова,
дом 11, корпус 3).

ПЛАНИРУЕМОЕ КОЛ-ВО УЧАСТНИКОВ: 700 человек

ОРГАНИЗАТОРЫ: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

Программа конференции базируется на
междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых
направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной
гинекологии и андрологии.

Темы конференции представляют интерес, как для
эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, так и
для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных
врачей, неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей
функциональной диагностики, специалистов-генетиков,
а также организаторов здравоохранения.

Формы организации работы конференции:
пленарные лекции, симпозиумы, круглые
столы и научно-практические школы
для врачей, семинары с демонстрацией
новейших информационных технологий.

Работу конференции сопровождает
выставка ведущих отечественных
и зарубежных фирм, производящих
лекарственные средства, изделия
медицинского назначения, медицинскую
литературу и периодические
специализированные издания.

Приглашаем всех заинтересованных
специалистов принять участие в работе
конференции. Для подачи тезисов нужно
зарегистрироваться на сайте www.rae-org.ru
и подтвердить свое участие на мероприятии.

**ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование. Аккредитация специалистов.
2. Управление качеством оказания персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Физиология и патология пубертатного периода.
5. Регистр пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (АГС) и синдромом Шерешевского-Тернера.
6. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
7. Ведение девочек и женщин с синдромом Шерешевского-Тернера и АГС.
8. Междисциплинарные пересеченные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
9. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
10. Ультразвуковая диагностика и МРТ в эндокринной гинекологии.
11. Бесплодие у женщин и мужчин репродуктивного возраста: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
12. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы.
13. Планирование и ведение беременности при эндокринных заболеваниях.
14. Матernal и аддисонный репродуктивный возраст у женщин с эндокринными заболеваниями.
15. Интуитивный резерв в репродуктивном возрасте: пути решения проблемы.
16. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
17. Особенности подготовки пациентки с гиперандрогенной формой гипотиреоза.
18. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях.
19. Возможность осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Кляйфельтера.
20. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
21. Андрогенодефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями.
22. Репродуктивная и эндокринная андрология.
23. Женское и мужское сексуальное здоровье.
24. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов.
25. Диагностика сахарного диабета: ретроспективный анализ, алгоритмы ведения женщин, профилактика и алгоритмы ведения мужчин, профилактика осложнений.
26. Инсулинзависимый сахарный диабет и фертильность. Избыточная масса тела женщин и беременность, перинатальные исходы.
27. Качество жизни в перименопаузе и постменопаузе с осложнениями остеопороза и андрогеной недостаточности.
28. Предимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
29. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при обструктивной и необструктивной формах азооспермии (в том числе перкутанные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка (микроТЕСЕ), криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.



Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности

О.А. Пустотина, д.м.н., проф., В.В. Остроменский, к.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33

В статье рассматривается инфекционный фактор как причина ранних потерь беременности и преждевременных родов. И если роль инфекции в этиологии ранних потерь беременности минимальна, то большинство поздних выкидышей, а также ранних и сверхранних преждевременных родов обусловлено инфекционно-воспалительными заболеваниями. Отмечается, что основная стратегия профилактики потерь беременности подразумевает своевременное установление урогенитальной инфекции и ее лечение до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода.

Ключевые слова: беременность, инфекция, потери беременности, преждевременные роды

Инфекционный фактор в генезе ранних потерь беременности

Невынашивание – частое осложнение беременности [1]. Даже у молодых здоровых женщин 11–13% первых беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Риск повторной потери беременности прогрессивно возрастает до 14–21% после одного самопроизвольного выкидыша, до 24–29% после двух и до 31–34% после трех выкидышей [2].

Несмотря на то что достоверных данных о причинах ранних потерь беременности недостаточно, спорадический выкидыш считается результатом случайных нарушений деления и повреждений по-

ловых хромосом [2, 3]. При этом большинство хромосомных аномалий возникает на этапах оогенеза, сперматогенеза и/или раннего эмбриогенеза под влиянием различных внешних или внутренних факторов в парах с нормальным кариотипом [4].

Инфекционный фактор в генезе ранних спорадических потерь беременности несущественен и ассоциирован, как правило, с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, среди которых основную роль играют возбудители TORCH-инфекций (*Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*) [5] и *Listeria monocytogenes* [6].

Прямой связи между инфекционно-воспалительными заболеваниями и привычным невынашиванием не обнаружено [2], поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток считается нецелесообразным [7]. Широко практикуемый в нашей стране скрининг, направленный на выявление ДНК вирусов, *Ureaplasma* и *Mycoplasma* в цервикальном канале, также имеет небольшое практическое значение. Исследование остатков плодного яйца у 108 женщин после самопроизвольного выкидыша не выявило ДНК *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Cytomegalovirus* и *Adenovirus* [8]. В 2019 г. проведено исследование, в ходе которого с помощью метода полимеразной цепной реакции качественно и количественно оценивались ДНК таких бессимптомных инфекций, как *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* [9]. Изучались образцы ткани ворсин хориона и лимфоциты периферической крови у 100 женщин с самопроизвольным выкидышем и 100 женщин с искусственным прерыванием беременности до 12 недель. ДНК всех внутриклеточных бактерий были обнаружены с одинаково низкой час-

тотой и сходной бактериальной нагрузкой в обеих группах, что позволило сделать вывод об отсутствии корреляции между инфекцией и ранними потерями беременности.

Инфекционный фактор в генезе преждевременных родов

Этиология преждевременных родов многофакторная, но исследования последних лет показали, что основная причина их развития – инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса [10–13].

Ведущая роль инфекции в генезе преждевременных родов подчеркивается в обновленных рекомендациях Европейской ассоциации перинатальной медицины [14]. При этом степень влияния инфекционного фактора на показатель преждевременных родов напрямую зависит от срока гестации. Если при преждевременных родах, произошедших после 34 недель беременности, внутриматочная инфекция встречается редко, то при родах до 30 недель она присутствует в большинстве случаев [15]. Чем меньше срок беременности, тем больше вероятность связи преждевременного родоразрешения с инфекционным фактором [16] и тем выше частота обнаружения острого хориоамнионита, которая в 37–40 недель составляет 3,8%, в 33–36 – 10,7%, в 29–32 – 35,4%, в 25–28 – 39,6% и в 21–24 недели беременности – 94,4% [17]. Чаще всего инфицирование амниотической полости и плода происходит восходящим путем через цервикальный канал при аномальной микрофлоре нижних отделов генитального тракта, ассоциированной с бактериальным вагинозом [10, 18]. Исследования показывают статистически значимую связь бактериального вагиноза с поздним выкидышем и преждевременными родами, причем степень риска тем выше, чем раньше он был диагностирован [19].

В генезе преждевременных родов не менее значимы инфекции мочевых путей [20], среди которых

чаще всего (у 2–13% беременных) встречается бессимптомная бактериурия [21, 22]. При отсутствии антибактериального лечения бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности риск развития пиелонефрита во втором – третьем триместре составляет 30–40% [23], что в свою очередь доказанно повышает риск преждевременных родов [24]. Кроме того, длительная бактериурия, особенно ассоциированная со стрептококком группы В, приводит к бактериальной колонизации нижних отделов генитального тракта, что тоже считается фактором риска преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, развития инфекций у плода и новорожденного [20, 25].

Гистологическое исследование последов у 266 родильниц, перенесших урогенитальную инфекцию во время беременности, выявило признаки и гематогенного инфицирования фетоплацентарного комплекса с распространенным воспалительным поражением сосудов и стромы ворсин плаценты, и восходящего инфицирования с тотальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией плодных оболочек [26, 27]. Таким образом, инфицирование фетоплацентарного комплекса может происходить двумя путями. Первый – гематогенный через плаценту в результате бактериемии, ассоциированной с острым пиелонефритом. Второй – восходящий через цервикальный канал в результате колонизации влагалища патогенной микрофлорой при длительной бактериурии.

Как правило, микробное обсеменение амниотической полости начинается с децидуального слоя плодного пузыря и/или плаценты. В дальнейшем микробы диффузно распространяются через все слои плодных оболочек с развитием гистологического хориоамнионита, поражают структуры плаценты и проникают в околоплодные воды [10, 28]. Воспалительная инфильтрация при гистологическом

исследовании последа обнаруживалась у 86% родильниц, перенесших во время беременности урогенитальную инфекцию. В каждом третьем случае она распространялась на все структуры плаценты, плодных оболочек и пуповины с развитием плацентита, гистологического хориоамнионита и фуникулита [27]. Риск рождения ребенка с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования (врожденной пневмонией, конъюнктивитом, энцефалитом, менингитом, синдромом инфицированности, сепсисом) в случае лимфогистиоцитарной инфильтрации в последе составил 44%. При дальнейшей миграции полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодные воды риск инфицирования плода значительно повышался. Обнаружение большого количества полиморфноядерных лейкоцитов и бактерий при цитологическом исследовании проб околоплодных вод, полученных путем амниоцентеза во время операции кесарева сечения, всегда сочеталось с гистологическим хориоамнионитом и плацентитом, а также внутриутробной пневмонией у новорожденного. При этом у всех беременных инфицирование амниотической полости протекало бессимптомно в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита. Бессимптомное интраамниотическое инфицирование часто ассоциировано и с другими неблагоприятными исходами беременности: преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод, короткой шейкой матки, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [28–30]. Патогенез осложнений беременности обусловлен воспалительной реакцией со стороны фетоплацентарного комплекса в ответ на агрессивное воздействие микробных возбудителей.

Микробная инвазия в амниотическую полость вызывает воспалительную реакцию со сто-

роны амниотического эпителия плодных оболочек и пуповины, а также кожных покровов и слизистой дыхательных путей плода, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа и др.), хемокинов, матриксных металлопротеиназ и активации синтеза простагландинов [31–33]. Возникающий воспалительный ответ становится триггером маточной сократительной активности, укорочения шейки матки и преждевременных родов [31–34]. Резкое увеличение уровня матриксных металлопротеиназ, эластазы нейтрофилов и ряда других ферментов – один из факторов, который может привести к разрыву плодных оболочек [35]. С повышением концентрации матриксной металлопротеиназы 8 и интерлейкина 6 в околоплодных водах связывают увеличение риска преждевременных родов, детского церебрального паралича и сепсиса у новорожденного [28, 36, 37].

Исследования продемонстрировали, что выраженность воспалительной реакции коррелирует со степенью бактериальной обсемененности околоплодных вод [38] и лейкоцитарной инфильтрации в последе [37]. В то же время в последние годы было описано «стерильное» внутриматочное воспаление [39], возникающее в отсутствие микробной инвазии и полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодных водах. Предполагается, что такое воспаление у женщин с преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод и бессимптомным укорочением шейки матки встречается чаще, чем «классическое» микробное воспаление [39–43]. Большинство случаев врожденной неонатальной инфекции тоже регистрируется при асептическом интраамниотическом воспалении [26, 27, 44–46].

В последние годы показано, что «стерильное» интраамниотическое воспаление могут вызывать

микробные биопленки, образуемые микроорганизмами на поверхности амниотического эпителия [47, 48]. Микробный состав околоплодных вод у беременных с интраамниотическим воспалением разнообразен и представлен широким спектром аэробных и анаэробных возбудителей, грибов (*Candida*, *Aspergillus*) и в монокультуре, и в ассоциациях [48, 49–51]. В микробных биопленках также обнаруживаются ассоциации бактерий и грибов [48].

Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются традиционными методами исследования, обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодные воды [52]. Микробные биопленки в амниотической полости определяются с помощью ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком в виде скопления плотного эхопозитивного осадка – сладжа, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева шейки матки. Установлено, что сладж в околоплодных водах ассоциируется с гистологическим хориоамнионитом [48, 53–56], высоким риском внутриутробных инфекций и развитием сепсиса у новорожденного [57, 58]. Кроме того, сладж – независимый фактор риска преждевременных родов [55, 59–62] и преждевременного излития околоплодных вод [49]. Анализ исходов беременности у 99 женщин с высоким риском преждевременных родов (преждевременные роды в анамнезе, многоводие, инфекции мочевых путей во время беременности, конизация/экцизия шейки матки в анамнезе) показал, что при наличии сладжа в околоплодных водах частота преждевременных родов составила 66,7%, а неонатальной заболеваемости – 50%, тогда как при отсутствии сладжа – 27 и 24% соответственно [61]. В другом исследовании изучались

исходы беременности у 29 женщин со сладжем в околоплодных водах в 15–24 недели беременности [63]. Все они перенесли инфекционно-воспалительные заболевания в первом триместре: бактериальный вагиноз (72,4%), бессимптомную бактериурию или острый цистит (41,4%), вульвовагинальный кандидоз (31,0%) и заболевания дыхательных путей, в частности острый трахеит, бронхит, гайморит (13,8%). Важно, что абсолютное большинство (80%) женщин с бактериальным вагинозом и вульвовагинальным кандидозом и все женщины с бессимптомной бактериурией/острым циститом не получали противомикробной терапии до включения в исследование. Лечение инфекций дыхательных путей в течение трех – пяти недель также проводилось только симптоматическими средствами. В результате частота бактериального вагиноза на момент обнаружения сладжа составила 100%, вульвовагинального кандидоза – 53,9%, острого пиелонефрита – 17,2% (42,7% среди женщин с бессимптомной бактериурией/острым циститом в первом триместре), сохранились симптомы заболеваний дыхательных путей. Длительная персистенция микробных возбудителей в организме и контаминация ими фетоплацентарного комплекса привела к появлению сладжа в околоплодных водах, причем риск преждевременных родов составил 46,2%, послеродового эндометрита – 23,1%, а 61,5% детей родились с клиническими признаками внутриутробных инфекций.

Как правило, сладж в околоплодных водах выявляется во втором триместре беременности на скрининговом ультразвуковом исследовании длины шейки матки. На сегодняшний день доказано, что ее преждевременное укорочение – высокоинформативный прогностический маркер риска развития преждевременных родов [64, 65]. При длине шейки матки ≤ 25 мм на 18–23-й неделе беременности риск преждевре-



менных родов составляет 20%, а ≤ 15 мм – 50% [66, 67]. В сочетании со сладжем прогноз беременности значительно ухудшается. Если чувствительность длины шейки матки ≤ 25 мм в прогнозировании риска преждевременных родов, по данным I. Adanir и соавт., составляет 34%, то в сочетании со сладжем она достигает 56% [61].

Лечение

Короткая шейка матки

Согласно рандомизированным клиническим исследованиям, пролонгированное применение вагинального прогестерона до 36 недель у беременных с короткой шейкой матки достоверно снижает риск преждевременных родов [66, 68, 69]. Более того, назначение вагинального прогестерона при угрожающих преждевременных родах совместно с токолитическими средствами потенцирует их действие ($p < 0,05$) и улучшает исход беременности [70, 71].

Проведенное нами исследование также подтвердило высокую эффективность пролонгированного применения вагинального прогестерона у беременных с короткой шейкой матки в профилактике преждевременных родов. По этому показателю прогестерон значительно превосходил 17-оксипрогестерона капроат, дидрогестерон, пероральный микронизированный прогестерон и наложение швов на шейку матки [72]. Кроме того, был установлен выраженный клинический эффект в купировании угрожающего позднего выкидыша и преждевременных родов до 32 недель беременности при сочетанном применении вагинального прогестерона с индометацином. Нестероидные противовоспалительные средства, в частности индометацин, продемонстрировали эффективность при угрожающих преждевременных родах до 32 недель, имеющих преимущественно инфекционно-ассоциированный механизм развития [73]. Индометацин блокирует выра-

ботку провоспалительных цитокинов/хемокинов и ингибирует синтез простагландинов – триггеров преждевременного созревания шейки матки, сократительной активности миометрия и развития преждевременных родов [74–76]. В приведенном исследовании благодаря комплексной терапии вагинальным прогестероном с индометацином удалось блокировать маточную сократительную активность, стабилизировать состояние шейки матки и достичь доношенной беременности в 47 из 51 случая [77]. Немаловажным фактором, определившим эффективность лечения, стала терапия бактериального вагиноза, который был диагностирован у всех женщин с короткой шейкой матки. Без сопутствующего введения клиндамицина вагинально сочетанная терапия вагинальным прогестероном/индометацином у четырех женщин оказалась неэффективной, и беременность закончилась преждевременным излитием околоплодных вод с последующим самопроизвольным поздним выкидышем.

Бактериальный вагиноз

Согласно международным рекомендациям, всем беременным с симптомами бактериального вагиноза независимо от срока беременности для профилактики перинатальных и акушерских осложнений должна проводиться терапия клиндамицином или метронидазолом [78]. Анализ пяти плацебоконтролируемых исследований с участием 3616 беременных с бактериальным вагинозом показал, что назначение клиндамицина в первом триместре на 40% снижает риск преждевременных родов и на 80% – поздних выкидышей [79]. Отсутствие клинической эффективности лечения бактериального вагиноза в профилактике преждевременных родов, демонстрируемое в ряде публикаций [80], обусловлено в первую очередь проведением лечения на более поздних сроках беременности, а также примене-

нием не показанных при бактериальном вагинозе препаратов, например пенициллинов и макролидов [81]. В отечественных протоколах не рекомендуется использовать антибиотики из группы нитроимидазолов и линкозамидов в первом триместре. Отмечается целесообразность назначения вагинальных антисептиков широкого спектра действия, безопасность которых подтверждена на любом сроке беременности и в период грудного вскармливания [82].

Бессимптомная бактериурия

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии также входят в стандарты ведения беременных. Согласно приведенному в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [83] обобщенному анализу результатов рандомизированных исследований, антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии во время беременности достоверно снижает риск развития острого пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,20, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,39, $n = 2002$), рождения маловесных детей (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94, $n = 1689$) и преждевременных родов (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,18–0,66, $n = 854$). В то же время многоцентровое проспективное когортное исследование в Нидерландах (2011–2013) с участием 4238 женщин продемонстрировало отсутствие влияния антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии на 16–22-й неделе беременности на показатель преждевременных родов, причем частота острого пиелонефрита достоверно снизилась [84]. Вышеизложенное еще раз подтверждает необходимость скрининга и лечения бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности до развития необратимых инфекционно-воспалительных изменений в фетоплацентарном комплексе.

Препаратом первой линии лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита у бере-

менных является фосфомицина трометамол (например, препарат Фосфомицин Эспарма, производство немецкой компании «Эспарма ГмбХ») [83, 85]. При однократном приеме 3 г препарата его концентрация в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей инфекции мочевых путей в тысячи раз, что приводит к гибели всех уропатогенов в течение нескольких часов. Эффективность одной дозы фосфомицина сопоставима с таковой других антибиотиков с более длительным курсом лечения [86] и составляет 77–94 и 68–94% соответственно [87]. Кроме того, фосфомицин показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллинрезистентного золотистого стафилококка, бета-лактамаз грамотрицательных бактерий [88–90].

Сладж в околоплодных водах

Внутривенная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия может способствовать эрадикации инфекции из амниотической полости [77, 91], снижению риска преждевременных родов [59], а также инфекционных осложнений у матери и новорожденного [48]. Была продемонстрирована высокая эффективность внутривенной антибактериальной терапии, проводимой у беременных со сладжем в околоплодных водах в 15–24 недели, в предупреждении материнских и неонатальных инфекционных осложне-

ний. Но предотвратить развитие преждевременных родов у всех женщин не удалось, несмотря на дополнительное применение индометацина и/или вагинально прогестерона [63]. В этой связи мы солидарны с рекомендациями R. Lamont, по мнению которого выявлять и лечить инфекционные заболевания целесообразно на ранних сроках беременности [92]. В частности, антимикробную терапию необходимо проводить на ранних сроках беременности до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода, и в результате к преждевременным родам и неонатальной инфекции. Выявление и лечение урогенитальной инфекции в первом триместре – самый эффективный способ профилактики преждевременных родов, особенно до 30 недель беременности, когда прогноз заболеваемости и выживаемости новорожденного наиболее неблагоприятный.

Заключение

Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности традиционно ассоциируются с акушерскими и перинатальными осложнениями. В то же время роль инфекции в генезе невынашивания беременности не всегда однозначна и напрямую определяется сроком беременности. В структуре этиологии ранних потерь (спорадического выкидыша и привычного невынашивания) значение инфекционного фактора минимально. Прежде-

временные роды после 34 недель беременности также редко имеют инфекционно-обусловленный характер. Однако причиной развития большинства поздних выкидышей, ранних и сверхранних преждевременных родов, вносящих основной вклад в структуру заболеваемости и смертности новорожденных, является инфекция. При этом в генезе инфекционно-индуцируемых осложнений беременности ключевую роль играет длительная контаминация фетоплацентарного комплекса микробными возбудителями в первую очередь из органов мочеполовой системы, вызывающая ответную воспалительную реакцию со стороны плодных оболочек, плаценты, околоплодных вод и плода.

В связи с этим главная стратегия профилактики потерь беременности, обусловленных инфекционным фактором, заключается в раннем установлении урогенитальной инфекции и ее своевременном лечении до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода. Восстановление нормального микробиоценоза половых органов, лечение бессимптомной бактериурии и острого цистита антибактериальными препаратами с доказанной эффективностью и безопасностью в первом триместре беременности достоверно снижает риск не только преждевременных родов, но и инфекционных осложнений у матери и новорожденного. ❧

Литература

1. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage // Lancet. 1990. Vol. 336. № 8716. P. 673–675.
2. Christiansen O.B. The epidemiology of recurrent pregnancy loss // Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment / ed. by H.J.A. Carp. 2nd ed. CRC Press, 2015. P. 1–16.
3. Nicholas S., Orzechowski K., Potti S. et al. Early pregnancy failure as a training tool for chorionic villus sampling // Prenat. Diagn. 2013. Vol. 33. № 11. P. 1110–1112.
4. Werner M., Reh A., Grifo J., Perle M.A. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population // J. Assist. Reprod. Genet. 2012. Vol. 29. № 8. P. 817–820.
5. Penta M., Lukic A., Conte M.P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // New Microbiol. 2003. Vol. 26. № 4. P. 329–337.
6. Manganiello P.D., Yearke R.R. A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the female genital tract // Fertil. Steril. 1991. Vol. 56. № 4. P. 781–782.



7. Navathe R., Villani M. Recurrent pregnancy loss // Obstetric evidence based guidelines / ed. by V. Berghella. 3rd ed. CRC Press, 2017. P. 183–192.
8. Matovina M., Husnjak K., Milutin N. et al. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 3. P. 662–669.
9. Contini C., Rotondo J.C., Magagnoli F. et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage // J. Cell. Physiol. 2019. Vol. 234. № 1. P. 100–107.
10. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. 2014. Vol. 345. № 6198. P. 760–765.
11. Rubens C.E., Sadovsky Y., Muglia L. et al. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6. № 262. ID 262sr5.
12. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 6. P. 529–535.
13. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // BJOG. 2006. Vol. 113. Suppl. 3. P. 17–42.
14. Di Renzo D.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2017. Vol. 30. № 17. P. 2011–2030.
15. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 20. P. 1500–1507.
16. Shim S.S., Romero R., Hong J.S. et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. № 4. P. 1339–1345.
17. Russel R. Inflammatory lesions of the human placenta. I. Clinical significance of acute chorioamnionitis // Am. J. Diagn. Gynecol. Obstet. 1979. Vol. 1. № 2. P. 127–137.
18. Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Newman M. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1986. Vol. 93. № 8. P. 804–810.
19. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // BMJ. 1994. Vol. 308. № 6924. P. 295–298.
20. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy // Eur. J. Clin. Invest. 2008. Vol. 38. Suppl. 2. P. 50–57.
21. Lumbiganon P., Laopaiboon M., Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 22. № 2. P. 95–99.
22. Bahadi A., El Kabbaj D., Elfazazi H. et al. Urinary tract infection in pregnancy // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2010. Vol. 21. № 2. P. 342–344.
23. Smaill F., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 2. CD000490.
24. Meis P.J., Michielutte R., Peters T.J. et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 173. № 2. P. 597–602.
25. Xu M., Hu L., Huang H. et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study // Front. Pediatr. 2019. Vol. 7. ID 31.
26. Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Гуртовой Б.Л., Младковская Т.Б. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики врожденной инфекции // Акушерство и гинекология. 2002. № 1. С. 13–16.
27. Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Ежова Л.И., Младковская Т.Б. Клинико-морфологическая оценка фетоплацентарного комплекса при много- и маловодии инфекционного генеза // Акушерство и гинекология. 2008. № 2. С. 19–21.
28. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 71. № 4. P. 330–358.
29. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F. et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // Semin. Reprod. Med. 2007. Vol. 25. № 1. P. 21–39.
30. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P. et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation // J. Perinat. Med. 2010. Vol. 38. № 3. P. 275–279.
31. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213. № 4. Suppl. P. S29–S52.
32. Gomez-Lopez N., Romero R., Xu Y. et al. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense // Reprod. Sci. 2017. Vol. 24. № 8. P. 1139–1153.
33. Gomez-Lopez N., Romero R., Garsia-Flores V. et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial killing in the amniotic cavity // Am. J. Reprod. Immunol. 2017. Vol. 78. № 4. ID e12723.
34. Adams Waldorf K.M., Rubens C.E., Gravett M.G. Use of non-human primate models to investigate mechanisms of infection-associated preterm birth // BJOG. 2011. Vol. 118. № 2. P. 136–144.
35. Romero R., Kusanovic J.P., Gotsch F. et al. Isobaric labeling and tandem mass spectrometry: a novel approach for profiling and quantifying proteins differentially expressed in amniotic fluid in preterm labor with and without intra-amniotic infection/inflammation // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2010. Vol. 23. № 4. P. 261–280.
36. Yoon B.H., Park C.W., Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy // BJOG. 2003. Vol. 110. Suppl. 20. P. 124–127.
37. Cobo T., Kacerovsky M., Andrys C. et al. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabor rupture of membranes // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69341.
38. Kacerovsky M., Musilova I., Khatibi A. et al. Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. Vol. 25. № 10. P. 2014–2019.

акушерство

39. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P. et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques // J. Perinat. Med. 2015. Vol. 43. № 1. P. 19–36.
40. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10. № 12. P. 826–837.
41. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 72. № 5. P. 458–474.
42. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2014. Vol. 28. № 12. P. 1394–1409.
43. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. № 11. P. 1343–1359.
44. Oh K.J., Kim S.M., Hong J.S. et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 216. № 6. P. e1–604.
45. Roberts D.J., Celi A.C., Riley L.E. et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 3. ID e31819.
46. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. № 7. P. 1303–1310.
47. Gardella C., Riley D.E., Hitti J. et al. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor // Am. J. Perinatol. 2004. Vol. 21. № 6. P. 319–323.
48. Romero R., Schaudinn C., Kusanovic J.P. et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. ID 135.
49. Sperling R.S., Newton E., Gibbs R.S. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants // J. Infect. Dis. 1988. Vol. 157. № 1. P. 113–117.
50. Kusanovic J.P., Romero R., Martinovic C. et al. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intraamniotic infection // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 31. № 10. P. 1279–1284.
51. Kim S.K., Romero R., Kusanovic J.P. et al. The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD) // J. Perinat. Med. 2010. Vol. 38. № 1. P. 45–53.
52. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents // Nat. Rev. Drug. Discov. 2003. Vol. 2. № 2. P. 114–122.
53. Espinoza J., Goncalves L.F., Romero R. et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid “sludge” in patients with preterm labor and intact membranes // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 25. № 4. P. 346–352.
54. Romero R., Kusanovic J.P., Espinoza J. et al. What is amniotic fluid ‘sludge’ // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 793–798.
55. Kusanovic J.P., Espinoza J., Romero R. et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid ‘sludge’ in asymptomatic high-risk patients for spontaneous preterm delivery // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 706–714.
56. Paules C., Moreno E., Gonzales A. et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29. № 16. P. 2681–2684.
57. Nakayama T., Kikuchi A., Okuno T. et al. Enlarging amniotic fluid “sludge” in preterm labor associated with severe course of sepsis and recurrent tension pneumothorax in the infant // J. Med. Ultrason. 2012. Vol. 39. № 3. P. 187–192.
58. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis // Clin. Microbiol. Rev. 2014. Vol. 27. № 1. P. 21–47.
59. Fuchs F., Boucoiran I., Picard A. et al. Impact of amniotic fluid “sludge” on the risk of preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. № 10. P. 1176–1180.
60. Hatanaka A.R., Mattar R., Kawanami T.E. et al. Amniotic fluid “sludge” is an independent risk factor for preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29. № 1. P. 120–125.
61. Adanir I., Ozyuncu O., Gokmen Karasu A.F., Ongeroglu L. Amniotic fluid “sludge”; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 31. № 2. P. 135–140.
62. Vaisbuch E., Romero R., Erez O. et al. Clinical significance of early (< 20 weeks) vs. late (20–24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 36. № 4. P. 471–481.
63. Пустомынина О.А. «Сладж» в околоплодных водах // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 64–73.
64. Khalifeh A., Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 214. № 5. ID 603.
65. Mella M.T., Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography // Semin. Perinatol. 2009. Vol. 33. № 5. P. 317–324.
66. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38. № 1. P. 18–31.
67. Myers K.M., Fetlovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy // J. Biomech. 2015. Vol. 48. № 9. P. 1511–1523.
68. Romero R., Nicolaides K.H., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 48. № 3. P. 308–317.



69. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 5. P. 462–469.
70. Kuon R.J., Garfield R.E. Actions of progestins for the inhibition of cervical ripening and uterine contractions to prevent preterm birth // Facts Views Vis. Obgyn. 2012. Vol. 4. № 2. P. 110–119.
71. Baumbach J., Shi S.Q., Shi L. et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 3. ID 254.
72. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 31. № 14. P. 1830–1838.
73. Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis // BMJ. 2012. Vol. 345. ID e6226.
74. Ireland D.J., Kemp M.W., Miura Y. et al. Intra-amniotic pharmacological blockade of inflammatory signalling pathways in an ovine chorioamnionitis model // Mol. Hum. Reprod. 2015. Vol. 21. № 5. P. 479–489.
75. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model // Reproduction. 2012. Vol. 143. № 4. P. 429–438.
76. Ng P.Y., Ireland D.J., Keelan J.A. Drugs to block cytokine signaling for the prevention and treatment of inflammation-induced preterm birth // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. ID 166.
77. Lee J.H., Romero R., Kim S.M. et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29. № 17. P. 2727–2737.
78. 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.
79. Lamont R.F., Nhan-Chang C.L., Sobel J.D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for prevention of spontaneous preterm birth: a systemic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205. № 3. P. 177–190.
80. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 1. CD000262.
81. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.
82. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015.
83. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. EAU Guidelines on urological infections / European Association of Urology, 2018 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf.
84. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // Lancet Infect. Dis. 2015. Vol. 15. № 11. P. 1324–1333.
85. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевых путей. Часть 1. Методические рекомендации № 57. М., 2017.
86. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. CD002256.
87. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review // Infection. 1992. Vol. 20. Suppl. 4. P. S313–316.
88. Popovic M., Steinort D., Pillai S., Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 29. № 2. P. 127–142.
89. Ho P.L., Yip K.S., Chow K.H. et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008 // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 66. № 1. P. 87–93.
90. Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M. et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 17. P. 1897–1902.
91. Hassan S., Romero R., Hendler I. et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection // J. Perinat. Med. 2006. Vol. 34. № 1. P. 13–19.
92. Lamont R.F. Preterm labour prevention clinics // BJOG. 2014. Vol. 121. № 10. P. 1317–1318.

Infectious Factor in the Miscarriage Genesis

O.A. Pustotina, DM, PhD, Prof., V.V. Ostromensky, PhD

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg

Contact person: Olga Anatolyevna Pustotina, pustotina@gmail.com

The article deals with the infectious factor in the genesis of early losses of pregnancy and preterm birth. And if the role of infection in the etiology of early pregnancy loss is minimal, the majority of late miscarriages, as well as early and early preterm birth conditioned by infectious and inflammatory diseases. It is stressed that the main strategy for the prevention of pregnancy loss involves the early detection of urogenital infection and its timely treatment before the infectious and/or inflammatory process leads to irreversible changes in the cervix, myometrium, placenta, membranes and fetus.

Key words: pregnancy, infection, pregnancy loss, premature birth

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола

О.А. Громова, д.м.н., проф.^{1,2}, И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.¹, А.Н. Рубашкина², Н.К. Тетруашвили, д.м.н., проф.³, Н.П. Лапочкина, д.м.н.²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 34–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41

Систематический анализ исследований 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) свидетельствует о высокой биоусвояемости (> 50%) и низкой токсичности молекулы. В эксперименте пероральный прием 7-ГМР в дозе 160 мг/кг/сут не сопровождался развитием неблагоприятных эффектов, 7-ГМР в дозе 2600 мг/кг/сут приводил к незначительному снижению массы тела. Показаны противовоспалительные свойства 7-ГМР, обусловленные ингибированием белка NF-κB (опосредует провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли альфа) и повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемоксигеназы 1. На фоне применения 7-ГМР в дозах 36 или 72 мг/сут отмечалось статистически достоверное снижение частоты приливов. Наиболее изучены противоопухолевые свойства 7-ГМР. В экспериментах установлено, что 7-ГМР ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии.

Ключевые слова: лигнаны ели, 7-гидроксиматаирезинол, противовоспалительное действие, противоопухолевое действие

Введение

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) был найден в составе экстрактов ели (*Picea abies*), пихты белой (*Abies alba*), дугласовой пихты (*Pseudotsuga menziesii*) и других хвойных деревьев. 7-ГМР также является основным лигнаном зерновых (пшеницы, овса, ячменя,

проса), отрубей кукурузы и цельного зерна амаранта [1]. В норвежских хвойных деревьях содержание гидроксиматаирезинола достигает 84% от общего количества лигнанов [2]. 7-ГМР и другие лигнаны растений (матаирезинол, сециолаларицирезинол, ларицирезинол, изоларицирезинол, си-

рингарезинол, мидирезинол, пинорезинол, сезамин, сезамолинол) характеризуются антиоксидантными [3], противовоспалительными, противомикробными и противоопухолевыми свойствами [4, 5]. Ранее нами был проведен хемореактивный анализ свойств молекулы 7-ГМР в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиолом, фитоэстрогеном, бета-ситостеролом, эпигаллокатехин-3-галлатом) [6]. Это позволило сформулировать молекулярные механизмы некоторых эффектов молекулы 7-ГМР:

- противовоспалительного (ингибирование 5-липоксигеназы, матриксной металлопротеиназы 2, митоген-активируемой киназы р38-альфа, рецептора лейкотриена В4, рецептора простагличина);
- противоопухолевого (антиоксидантный эффект за счет ингибирования гемоксигеназы 2, ингибирование циклинзависимых киназ 3 и 4, фактора роста эпидермиса, белка mTOR);
- вазодилаторного (ингибирование адренорецепторов и ренина);
- антибактериального и противовирусного (ингибирование вирусных протеаз 3С).

Несмотря на широкий спектр возможных фармакологических эффектов 7-ГМР, обнаруженных в результате хемореактивного анализа, по данным литературы, были изучены лишь некоторые из них. База данных Embase содержит более 200 публикаций по исследованиям 7-ГМР, база данных PubMed – 57 публикаций. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа всех имеющихся научных публикаций по исследованиям биологических и биомедицинских эффектов молекулы 7-ГМР, последовательно рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований 7-ГМР, в том числе фармакокинетика, токсичность, противовоспалительные и противоопухолевые свойства. Отдельно проанализирован вопрос о потенциальных проэстрогенных свойствах молекулы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика, биодоступность и влияние 7-ГМР на клинические симптомы в постменопаузе изучались у женщин, не получавших заместительную гормональную терапию ($n = 22$). Участницы принимали 7-ГМР по 36 мг/сут (низкая доза) либо 72 мг/сут (высокая доза) в течение восьми недель. Согласно фармакокинетическому анализу, максимальная концентрация 7-ГМР в крови составила 757 нг/мл, а время ее достижения – один час (рис. 1А). К восьмой неделе исследования уровень 7-ГМР в плазме крови достоверно увеличился при приеме 7-ГМР в обеих дозах ($p < 0,05$, рис. 1Б и В) [7]. Известно, что под воздействием кишечной флоры 7-ГМР трансформируется в энтеролактон – основной продукт биотрансформации растительных лигнанов в организме. На фоне применения 7-ГМР в течение восьми недель уровни энтеролактона в плазме крови увеличились в 1,5 раза в обеих группах, отмечалось снижение частоты приливов. 7-ГМР в дозе до 72 мг/сут, принимаемый на протяжении восьми недель, был безопасным и хорошо переносился [7].

Токсичность

В экспериментальном исследовании хронической токсичности 7-ГМР в форме ацетата калия крысы ежедневно получали 7-ГМР в дозах 160, 640 и 2600 мг/кг/сут в течение 13 недель. 7-ГМР существенно не влиял на какие-либо внешние клинические симптомы, результаты офтальмоскопии или двигательную активность крыс. В подгруппе самцов применение максимальной дозы ассоциировалось с некоторым уменьшением массы тела на протяжении всего исследования и увеличением относительной массы почек. На фоне использования 7-ГМР в высоких дозах наблюдался рост количества тромбоцитов у самок и количества лейкоцитов у самцов. У самок также было отмечено некоторое удлинение менструального цикла.

Уровень триглицеридов плазмы дозозависимо снижался при всех трех дозировках. Таким образом, при длительном приеме 7-ГМР в дозе 160 мг/кг/сут не выявлялось никаких неблагоприятных эффектов [8].

В исследовании с участием здоровых добровольцев-мужчин не установлено каких-либо побочных эффектов от однократного приема 7-ГМР в дозе до 1350 мг [9].

Токсикология 7-ГМР была исследована на беременных крысах, которые получали дотации 7-ГМР в дозах 140–180, 460–740 и 1190–2930 мг/кг/сут с 0-го по 21-й день гестации. У животных изучались стандартные параметры репродуктивной функции (индексы плодовитости и беременности, наличие или отсутствие желтого тела, имплантации яйцеклетки, потери

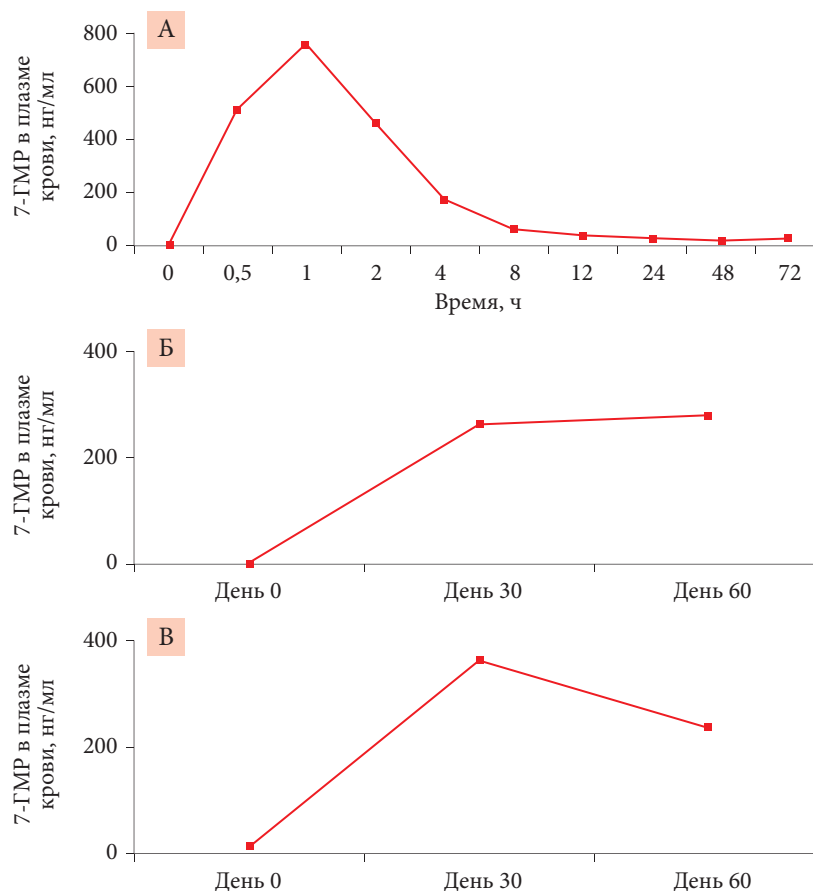


Рис. 1. Результаты фармакокинетического исследования 7-ГМР: А – после однократного приема 36 мг; Б – после приема 36 мг/сут в течение восьми недель ($p = 0,006$); В – после приема 72 мг/сут в течение восьми недель ($p = 0,004$)

яйцеклетки до и после имплантации, количество ранних и поздних резорбций эмбрионов, количество живых и мертвых плодов, вес репродуктивных органов). У плодов оценивались внешние, висцеральные и скелетные изменения. Оказалось, что 7-ГМР не влияет на репродуктивную функцию и не приводит к тератогенезу. Уменьшение массы тела самок и объема потребляемой пищи наблюдалось во всех группах в течение первых трех дней беременности вследствие снижения вкусовой привлекательности

корма, поскольку 7-ГМР имеет характерный горьковатый вкус [10]. Таким образом, 7-ГМР был по существу нетоксичным при назначении крысам (2000 мг/кг/сут в течение 28 суток) и собакам (665 мг/кг/сут в течение 28 суток), несмотря на то что 7-ГМР хорошо всасывается (> 50% дозы) и быстро элиминируется [9].

Противовоспалительные свойства

Лигнан 7-ГМР характеризуется выраженной противовоспалитель-

ной активностью и эффективно ингибирует специфические воспалительные реакции с участием клеток, регулирующих процессы воспаления, – моноцитов и гранулоцитов. В моноцитах линии THP-1 7-ГМР дозозависимо ингибирует синтез/секрецию фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, а в гранулоцитах – снижает уровни активных форм кислорода и провоспалительного интерлейкина 8 [11].

Эндотелиальное воспаление преобладает в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что в эндотелиальных клетках аорты 7-ГМР ингибирует индуцированную ФНО-альфа экспрессию белков клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (рис. 2). Это приводит к снижению ФНО-альфа-индуцированной адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам (рис. 3) и более низкой активации провоспалительного фактора транскрипции NF-κB, значительно снижая ФНО-альфа-индуцированное фосфорилирование NF-κB по аминокислотному остатку серин-536 (на 30–80%) [12].

По данным другого исследования, 7-ГМР тормозит ФНО-альфа-опосредованные воспалительные процессы именно за счет ингибирования фосфорилирования провоспалительного фактора NF-κB (ФНО-альфа-связанного ядерного фактора κB, рис. 4) и ингибирования транслокации белка NF-κB внутрь клеточного ядра. В результате блокировки активности NF-κB 7-ГМР подавлял экспрессию мРНК и белка провоспалительных медиаторов ФНО-альфа (молекулы адгезии сосудистых клеток 1, интерлейкина 6, индуцибельной синтазы оксида азота) [13].

Кроме того, 7-ГМР дозозависимо тормозил ФНО-альфа-индуцированное фосфорилирование внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2 ERK (МАРК) и Akt, что важно для замедления роста опухолевых флоктов, снижал уровни активных форм кислорода за счет индуцирования экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемок-

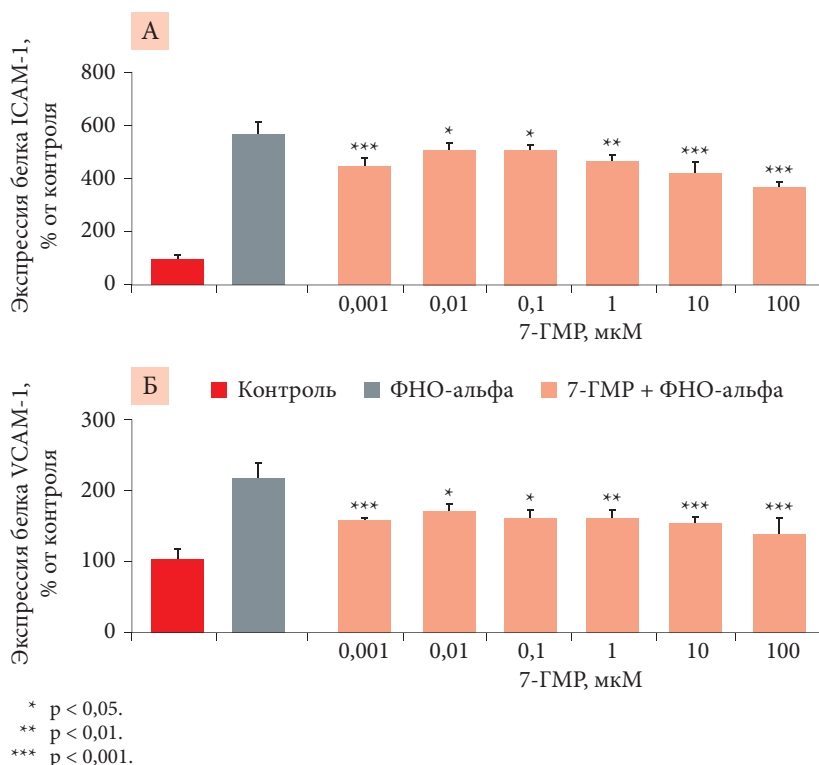


Рис. 2. Подавление лигнаном 7-ГМР ФНО-альфа-индуцированной экспрессии белков ICAM-1 (А) и VCAM-1 (Б) в эндотелиальных клетках аорты

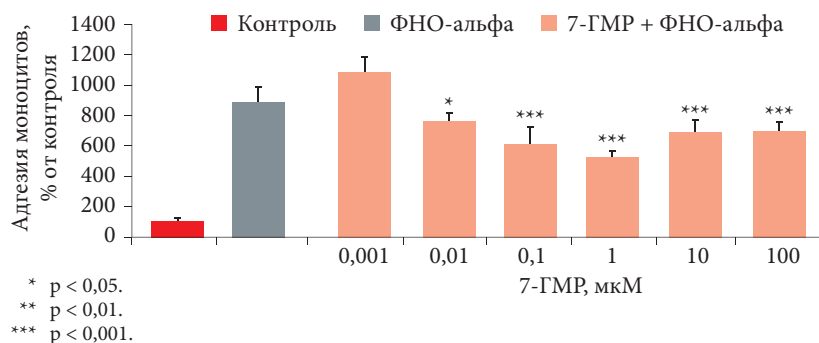


Рис. 3. Подавление лигнаном 7-ГМР ФНО-альфа-индуцированной адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты

сигеназы 1, повышал экспрессию эритроидного ядерного фактора 2, который активирует экспрессию ферментов антиоксидантной защиты [13].

Потенциальные эстрогенные свойства

Вопрос существования про- или антиэстрогенных эффектов 7-ГМР достаточно спорный. В цитируемом ранее клиническом исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе 7-ГМР быстро абсорбировался и метаболизировался до энтеролактона микробиотой кишечника. Клинически это сопровождалось статистически достоверным снижением частоты приливов на 50% от исходного уровня ($p = 0,025$, в течение восьми недель, рис. 5) [7]. На основании этого результата некоторые исследователи предположили, что 7-ГМР якобы обладает проэстрогенным действием. Однако данный вывод совершенно не обоснован. Рассмотрим более подробно патофизиологию приливов.

Приливы – вазомоторные симптомы, наиболее часто встречающиеся при менопаузе и гормональных расстройствах репродуктивной системы. Более 80% женщин в менопаузе страдают от приливов, и более чем у 10% из них эти симптомы значительно снижают качество жизни. Считается, что заместительная гормональная терапия эстрогенными препаратами – одно из наиболее эффективных средств устранения приливов [14]. Хотя применение эстрогенов приводит к уменьшению острых и частоты приливов в 80–90% случаев, осторожность при назначении эстрогенных препаратов следует соблюдать у всех женщин, страдающих раком молочной железы, яичников [15], раком матки [16], венозной тромбоэмболией или имеющим семейную историю рака груди [17]. Кроме того, известны нежелательные эффекты эстрогенной терапии, такие как головная боль, избыточная задержка жидкости, болезненность молочных желез, маточные кровотечения и др. [18].

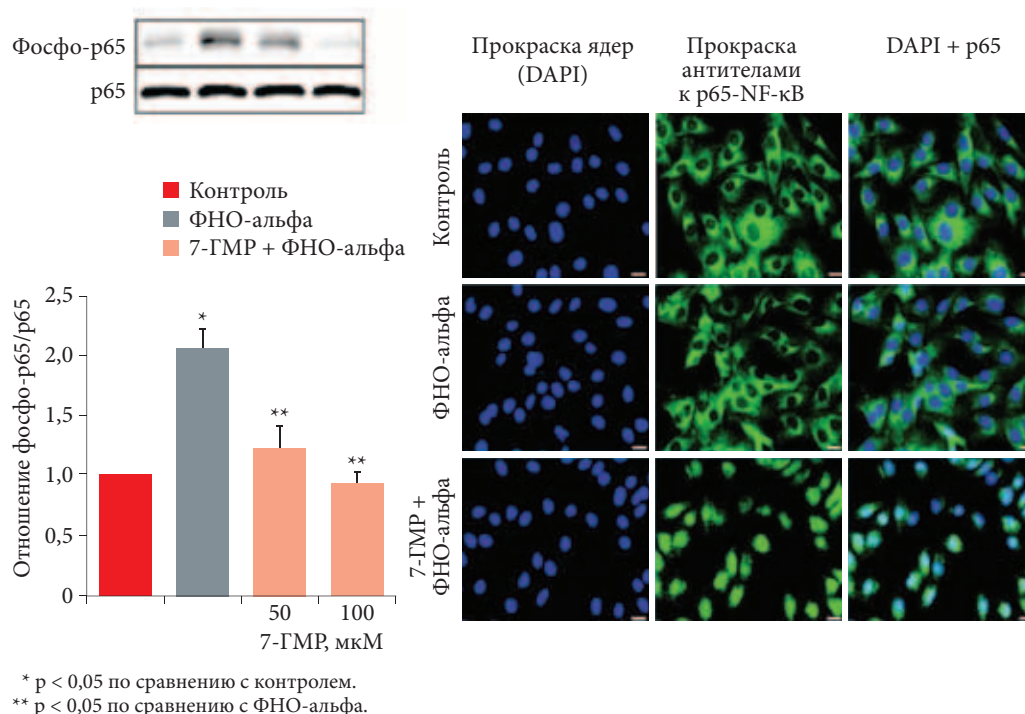


Рис. 4. Подавление лигнаном 7-ГМР фосфорилирования и ядерной транслокации фактора NF-κB p65 в эндотелиальных клетках. Клетки предварительно обрабатывали 7-ГМР (50, 100 мкМ) в течение четырех часов и затем стимулировали ФНО-альфа (20 нг/мл) в течение двух часов. Лизаты клеток анализировали с использованием фосфоспецифических антител к NF-κB (p65)

Важно отметить, что устранение приливов на фоне приема 7-ГМР вовсе не является аргументом в пользу предполагаемого «проэстрогенного» действия 7-ГМР. Дело в том, что приливы возникают вследствие по крайней мере трех патофизиологических механизмов: вегетативного (нарушения регуляции вегетативной нервной системы), абстинентного и гормонально-нейротрансмиттерного (влияние на терморегуляторное ядро гипоталамуса) [19].

Действие эстрогенов связано, по всей видимости, именно с абстинентным механизмом, то есть приливы рассматриваются как проявление своеобразной «абстиненции» эстроген-чувствительных нейрональных систем, находившихся долгое время в условиях высокого содержания эстрогенов. В самом деле, существует определенная схожесть симптоматики менопаузы и симптоматики при абстинентном синдроме в случае болезней зависимости. Косвенно

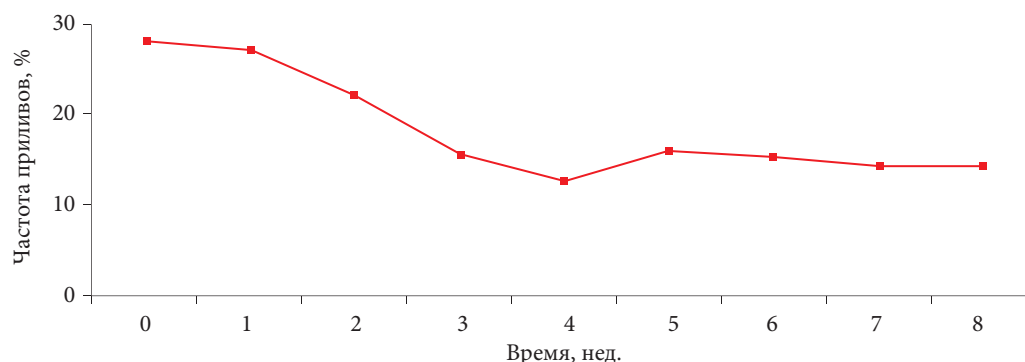


Рис. 5. Снижение частоты приливов при приеме 72 мг/сут 7-ГМР в течение восьми недель

подтверждает возможность абстиненции к эстрогенам провокация приливов при использовании заместительной гормональной терапии у пациенток с первичной аменореей [14].

В то же время влияние того или иного препарата на патофизиологию приливов может осуществляться и по другим механизмам. В медиальной преоптической области гипоталамуса содержится терморегуляторное ядро, активирующее механизмы для поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной. У женщин с приливами границы терморегуляторной зоны уже по сравнению с женщинами, которые не испытывают приливов, что обусловлено избытком катехоламинов и недостатком серотонина [19].

Например, молекула бета-аланина в коей мере не может считаться «проэстрогенной», однако бета-аланин эффективен в терапии эстроген-зависимых приливов [20]. Бета-аланин и синтезируемый из него карнозин облегчают симптоматику приливов благодаря антигистаминному эффекту [21]. Бета-аланин необходим для синтеза ацетилкоэнзима А – центрального кофактора биохимических путей, вовлеченных в метаболизм жиров, белков и углеводов. По данным биоинформационного и хемореактивного анализов, ингибирование бета-аланином активности глициновых и NMDA-рецепторов может быть важным механизмом терапевтического эффекта препарата при приливах [19, 22]. Таким образом, влияние на патофизиологию приливов, установленное в рамках того или иного клинического исследования, не может быть доказательством влияния 7-ГМР на рецепторы эстрогенов.

Другой механизм возможного «проэстрогенного» эффекта 7-ГМР заключается в воздействии на уровни эндогенных эстрогенов. Предполагается, что прием растительных лигнанов благотворно сказывается на метаболизме эстрогенов. Например, прием в течение месяца многокомпонентной добавки для профилактики опухо-

лей молочной железы, содержащей 7-ГМР, индол-3-карбинол, глюкарат кальция, экстракты расторопши, крапивы, значительно увеличивал концентрацию 2-гидроксистерогена в моче [23]. Однако этот эффект не исследовался отдельно для 7-ГМР, так что вопрос остается открытым.

В целом, все имеющиеся аргументы в защиту предполагаемых «проэстрогенных» эффектов 7-ГМР косвенны. Опубликованных исследований, в которых демонстрировалось бы непосредственное связывание лигнанов и рецепторов эстрогенов, не найдено. По причине отсутствия прямых данных о взаимодействии 7-ГМР и других растительных лигнанов с рецепторами эстрогенов имеющиеся косвенные результаты достаточно противоречивы и зависят от применявшегося метода исследования. Например, при использовании первичных гепатоцитов линий клеток RTH-149 и ZF-L для скрининга эстрогенной активности лигнановых экстрактов *in vitro* эстрогенную активность измеряли как секрецию белка вителлогена (эстроген дозозависимо индуцирует секрецию вителлогена). В результате эстрогенная активность лигнана 7-ГМР не была подтверждена [24]. В другом исследовании потенциальную «эстрогенность» 7-ГМР и энтеролактона оценивали по другой методике: изучалось влияние различных веществ на рост и апоптотические маркеры в клеточной линии MCF-7, чувствительной к эстрогенам. Обнаружено, что испытываемые вещества (7-ГМР, энтеролактон, эстрадиол) увеличивали процент клеток MCF-7 в S-фазе клеточного цикла, причем эффекты 7-ГМР и энтеролактона были снижены в присутствии антагониста рецептора эстрогена (тамоксифена) [25]. Выводы этого эксперимента, проведенного на культуре клеток, тем не менее недостаточно обоснованны. Во-первых, рост клеток линии MCF-7 может происходить не только из-за предполагаемых «проэстрогенных» эффектов 7-ГМР, но и по другим причинам. Во-вторых, тамоксифен может вли-

ять на рост клеток, не только взаимодействуя с рецепторами эстрогенов (например, влияя на апоптоз белков Bcl-2, Bax и др.). В-третьих, не получено прямых доказательств связывания 7-ГМР с рецепторами эстрогенов.

Следует отметить, что при анализе взаимодействий лигнана 7-ГМР со стероидными рецепторами *in vitro* в концентрациях менее 1,0 мкМ для 7-ГМР не установлено никакой антиандрогенной, эстрогенной или антиэстрогенной активности [26]. Таким образом, молекулярные механизмы влияния 7-ГМР на патофизиологию приливов требуют отдельного изучения.

Противоопухолевые свойства

7-ГМР характеризуется выраженными противоопухолевыми свойствами (профилактика образования опухолей, замедление роста уже имеющихся опухолей). 7-ГМР и его метаболит энтеролактон ингибируют рост модели опухоли молочной железы [27], индуцированной 7,12-диметилбензантраценом. Противоопухолевый эффект 7-ГМР наблюдается уже при использовании достаточно низкой дозы – 4,7 мг/кг/сут [28]. Важно отметить, что противоопухолевый эффект характерен именно для 7-ГМР и матаирезинола, но не для схожей с ними молекулы нортрахелогенина (рис. 6). В отличие от 7-ГМР нортрахелогенин не ингибировал рост индуцированных диметилбензантраценом опухолей молочной железы и не метаболизировался до энтеролактона [27]. Данный результат представляет существенный интерес для установления потенциальных молекулярных механизмов противоопухолевого воздействия 7-ГМР. В эксперименте 7-ГМР и его метаболит энтеролактон уменьшали рост и метастазы клеток опухоли печени, привитых подкожно крысам (клеток гепатомы линии АН109А). Значение 50%-ной ингибирующей концентрации для пролиферации клеток гепатомы составило 200 мкМ, а для инвазии клеток гепатомы – 144 мкМ. 7-ГМР и энтеролактон подавляли пролиферацию

клеток гепатомы, удлинняя время деления клеток гепатомы и увеличивая скорость апоптоза [29].

Противоопухолевый эффект 7-ГМР продемонстрирован на модели рака предстательной железы (ксенотрансплантаты онкоклеток у мышей с резекцией тимуса). Через три дня после инъекций опухолевых клеток мыши начали получать либо стандартную диету, либо стандартную диету, дополненную 7-ГМР (0,15% от общей массы). Затем в течение девяти недель наблюдали скорость роста опухоли. По сравнению с контролем прием 7-ГМР ассоциировался с меньшим объемом опухоли, более медленным темпом ее роста и большей интенсивностью апоптоза опухолевых клеток [30].

В эксперименте показано, что 7-ГМР позволяет осуществлять эффективную профилактику опухолей матки, вызванных однократным воздействием канцерогена N-этил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина на крыс в 11-недельном возрасте. После чего осуществлялись дотации 7-ГМР (200 или 600 мг/кг в составе соевой диеты) до возраста 15 месяцев. Заболеваемость аденокарциномой матки была значительно снижена уже при приеме 200 мг/кг 7-ГМР (11%) (доля заболевших в контрольной группе – 50%, $p < 0,05$). 7-ГМР метаболизировался главным образом в энтеролактон и гидроксиэнтеролактон [31].

7-ГМР в дозе 30 мг/кг/сут статистически значимо ингибировал рост опухоли молочной железы крыс, индуцированной диметилбензантраценом, уменьшал образование полипов и предотвращал накопление бета-катенина в ядре (патологическая метка образования полипов) [9].

Химиопрофилактическая активность 7-ГМР также была показана на модели аденоматозной полипозной кишечной неоплазии у мышей. Среднее число аденом в тонком кишечнике у мышей, получавших 7-ГМР, было значительно ниже ($26,6 \pm 11,0$, $p < 0,05$) по сравнению с мышами в группе плацебо (инулин, $39,6 \pm 8,9$, рис. 7). 7-ГМР приводил к нормализации уровня бета-катенина в ткани аде-

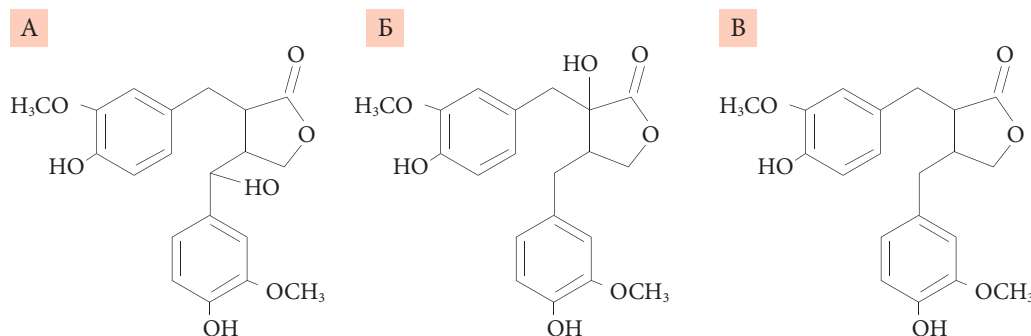


Рис. 6. Химические структуры 7-ГМР (А), матаирезинола (Б) и нортрахелогенина (В)

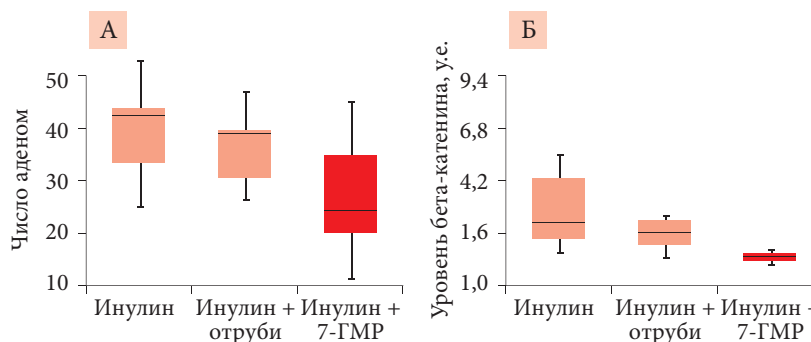


Рис. 7. Химиопрофилактическая активность 7-ГМР на модели аденоматозной полипозной кишечной неоплазии у мышей, получавших в течение пяти недель диету с высоким содержанием жиров, с добавлением 2,5% инулина, 2,5% инулина + 10% ржаных отрубей или 2,5% инулина + 0,02% 7-ГМР: А – общее количество аденом; Б – внутриядерный уровень бета-катенина в ткани аденомы

номы, следовательно, 7-ГМР опосредует химиопрофилактический эффект через бета-катениновый сигнальный путь. Заметим, что прием 7-ГМР позволил восстановить внутриядерный уровень бета-катенина в ткани аденомы ($0,41 \pm 0,25$ у.е.) до уровня, обнаруженного в неизмененных клетках окружающей слизистой оболочки ($0,36 \pm 0,28$ у.е.) [32].

В России проведены первые исследования действия 7-ГМР. Так, наблюдение за 30 женщинами, перенесшими миниинвазивное хирургическое лечение по поводу удаления доброкачественных и злокачественных опухолей матки и яичников, показало, что использование в реабилитационном периоде 7-ГМР (препарат Лигнариус) в дозе 30 мг/сут в течение 60 дней позволило достоверно улучшить качество регенерации, повысить антиоксидантный статус пациентов и улучшить переносимость химио- и радиотерапии [33].

Заключение

В перименопаузальный период отмечается нестабильность темпа деления клеток репродуктивной системы, возрастает риск опухолей молочной железы, яичников, рака толстого кишечника, легких. Кроме того, повышается уровень неспецифического системного воспаления, связанного не только с опухолями, но и с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Гиперпролиферативный потенциал эстрогенов и их производных, используемых при проведении заместительной гормональной терапии в постменопаузальный период, усугубляет риск возникновения опухолевых заболеваний и тромбоземболических состояний. При анамнезе,отягощенном по опухолевым заболеваниям, тромбоземболии, системному воспалению, эффективная и безопасная профилактика жизненно важна. Пероральный прием лигнанов растительного происхождения, характеризующих-

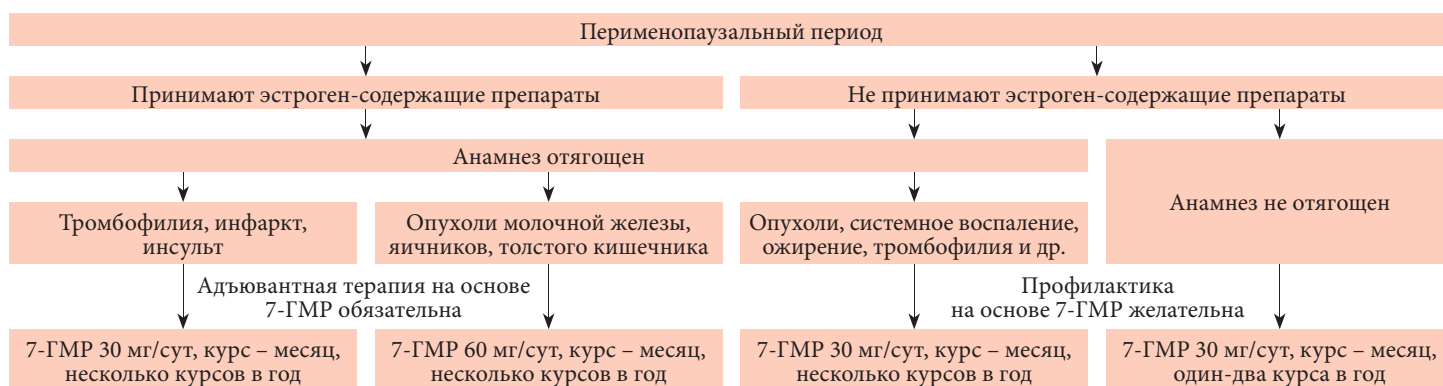


Рис. 8. Возможная схема профилактического назначения 7-ГМР в перименопаузальный период

ся крайне низкой токсичностью, – перспективное направление такой профилактики (рис. 8).

Результаты систематического анализа исследований лигнана 7-ГМР указали на его специфические противовоспалительные (ингибирование белка NF-κB, повышение экспрессии ферментов антиоксидантной защиты суперок-

сиддисмутазы и гемоксигеназы 1) и противоопухолевые свойства (ингибирование роста гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии), обусловленные нормализацией темпа деления клеток.

Таким образом, 7-ГМР – перспективное средство химиопрофилактики

рака в перименопаузальный период и адъювантного сопровождения терапии эстроген-содержащими препаратами на основе эстрадиола, эстрадиола валерата, эстриола, этинилэстрадиола, гексэстрола, полиэстрадиола фосфата, фосфэстрола и особенно конъюгированных эстрогенов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант 18-07-00944

Литература

1. Smeds A.I., Eklund P.C., Sjöholm R.E. et al. Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts // J. Agric. Food Chem. 2007. Vol. 55. № 4. P. 1337–1346.
2. Hovelstad H., Leirset I., Oyaas K., Fiksdahl A. Screening analyses of pinosylvins stilbenes, resin acids and lignans in Norwegian conifers // Molecules. 2006. Vol. 11. № 1. P. 103–114.
3. Yamauchi S., Sugahara T., Nakashima Y. et al. Radical and superoxide scavenging activities of matairesinol and oxidized matairesinol // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. Vol. 70. № 8. P. 1934–1940.
4. Smeds A.I., Eklund P.C., Willför S.M. Chemical characterization of high-molar-mass fractions in a Norway spruce knotwood ethanol extract // Phytochemistry. 2016. Vol. 130. P. 207–217.
5. Gerstenmeyer E., Reimer S., Berghofer E. et al. Effect of thermal heating on some lignans in flax seeds, sesame seeds and rye // Food Chem. 2013. Vol. 138. № 2–3. P. 1847–1855.
6. Громова О.А., Рубашкина А.Н., Филимонова М.В. и др. Адъювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезином как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 13. С. 14–19.
7. Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum prolactin and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study // J. Am. Coll. Nutr. 2013. Vol. 32. № 6. P. 428–435.
8. Lina B., Korte H., Nyman L., Unkila M. A thirteen week dietary toxicity study with 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMRlignan) in rats // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2005. Vol. 41. № 1. P. 28–38.
9. Kangas L., Saarinen N., Mutanen M. et al. Antioxidant and antitumor effects of hydroxymatairesinol (HM-3000, HMR), a lignan isolated from the knots of spruce // Eur. J. Cancer Prev. 2002. Vol. 11. Suppl. 2. P. S48–S57.
10. Wolterbeek A.P., Roberts A., Korte H. et al. Prenatal developmental toxicity study with 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMRlignan) in rats // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2004. Vol. 40. № 1. P. 1–8.
11. Cosentino M., Marino F., Maio R.C. et al. Immunomodulatory activity of the lignan 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) extracted from the heartwood of Norway spruce (Picea abies) // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10. № 3. P. 339–343.
12. Spilioti E., Holmbom B., Papavassiliou A.G. et al. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells // Mol. Nutr. Food Res. 2014. Vol. 58. № 4. P. 749–759.
13. Yang D., Xiao C.X., Su Z.H. et al. (-)-7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor-α-mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF-κB and activating Nrf2/HO-1 // Phytomedicine. 2017. Vol. 32. P. 15–23.
14. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия // Климактерий. 2009. № 1. С. 25–33.
15. Lacey J.V.Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 334–341.
16. Coughlin S.S., Giustozzi A., Smith S.J., Lee N.C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer // J. Clin. Epidemiol. 2000. Vol. 53. № 4. P. 367–375.

17. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.
18. Reynolds R.F., Obermeyer C.M., Walker A.M., Guilbert D. Side effects and sociobehavioral factors associated with the discontinuation of hormone therapy in a Massachusetts health maintenance organization // Menopause. 2001. Vol. 8. № 3. P. 189–199.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина // Гинекология. 2010. Т. 12. № 2. С. 29–36.
20. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 3. С. 92–97.
21. Pawlyk A.C., Cosmi S., Alfinito P.D. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation // Brain Res. 2006. Vol. 1123. № 1. P. 135–144.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» б-аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействий б-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // Гинекология. 2012. Т. 14. № 2. С. 65–69.
23. Laidlaw M., Cockerline C.A., Sepkovic D.W. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial // Breast Cancer (Auckl.). 2010. Vol. 16. № 4. P. 85–95.
24. Christianson-Heiska I., Isomaa B. The use of primary hepatocytes from brown trout (*Salmo trutta lacustris*) and the fish cell lines RTH-149 and ZF-L for in vitro screening of (anti)estrogenic activity of wood extracts // Toxicol. In Vitro. 2008. Vol. 22. № 3. P. 589–597.
25. Cosentino M., Marino F., Ferrari M. et al. Estrogenic activity of 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) from Norway spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells // Pharmacol. Res. 2007. Vol. 56. № 2. P. 140–147.
26. Saarinen N.M., Wärrä A., Makela S.I. et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*) // Nutr. Cancer. 2000. Vol. 36. № 2. P. 207–216.
27. Saarinen N.M., Penttinen P.E., Smeds A.I. et al. Structural determinants of plant lignans for growth of mammary tumors and hormonal responses in vivo // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 93. № 2–5. P. 209–219.
28. Saarinen N.M., Huovinen R., Wärrä A. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model // Nutr. Cancer. 2001. Vol. 41. № 1–2. P. 82–90.
29. Miura D., Saarinen N.M., Miura Y. et al. Hydroxymatairesinol and its mammalian metabolite enterolactone reduce the growth and metastasis of subcutaneous AH109A hepatomas in rats // Nutr. Cancer. 2007. Vol. 58. № 1. P. 49–59.
30. Bylund A., Saarinen N., Zhang J.X. et al. Anticancer effects of a plant lignan 7-hydroxymatairesinol on a prostate cancer model in vivo // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2005. Vol. 230. № 3. P. 217–223.
31. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N. et al. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2004. Vol. 229. № 5. P. 417–424.
32. Oikarinen S.I., Pajari A., Mutanen M. Chemopreventive activity of crude hydroxymatairesinol (HMR) extract in Apc(Min) mice // Cancer Lett. 2000. Vol. 161. № 2. P. 253–258.
33. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В. и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ гинекологических заболеваний // Гинекология. 2018. Т. 20. № 6. С. 25–30.

Systematic Analysis of Fundamental and Clinical Studies of Lignan 7-Hydroxymatairesinol

O.A. Gromova, DM, PhD, Prof.^{1,2}, I.Yu. Torshin, PhD¹, A.N. Rubashkina², N.K. Tetruashvili, DM, PhD, Prof.³, N.P. Lapochkina, DM, PhD²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Systematic analysis of studies of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) indicates high bioavailability (> 50%) and low toxicity of the molecule. In the experiment, oral administration of 7-HMR at a dose of 160 mg/kg/day was not accompanied by the adverse effects, 7-HMR at a dose of 2600 mg/kg/day led to a slight decrease in body weight. Demonstrated anti-inflammatory properties of 7-HMR due to inhibition of NF-κB protein (mediates pro-inflammatory effects of tumor necrosis factor alpha) and increased expression of antioxidant defense enzymes of superoxide dismutase and hemoxygenase. Against the background of the use of 7-HMR at doses of 36 or 72 mg/day, a statistically significant decrease in the frequency of hot flashes was noted. Antitumor properties of 7-HMR are the most studied ones. In the experiments it was found that 7-HMR inhibits the growth of hepatoma, tumors of the breast, uterus, prostate and adenomatous polypus intestinal neoplasia.

Key words: spruce lignans, 7-hydroxymatairesinol, anti-inflammatory effect, antitumor effect

Шейка матки: зона ответственности гинеколога

В рамках III Национального научно-образовательного конгресса «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» обсуждались последние достижения в диагностике и лечении предопухолевых и опухолевых заболеваний органов женской репродуктивной системы. В частности, рассматривались возможности консервативной терапии доброкачественных и предраковых патологий шейки матки с использованием эпигенетически активных фармакологических средств.



Профессор, д.б.н.
В.И. Киселев

Эпигенетика предрака шейки матки

оболочки в опухолевые клетки. При этом диспластические изменения цервикального эпителия (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) нарастают постепенно от легкой (CIN I) до тяжелой степени (CIN III). Постоянная неконтролируемая пролиферация генетически измененных клеток в конечном итоге может привести к РШМ. Однако появляется все больше данных, которые ставят под сомнение то, что события всегда развиваются по такому сценарию. Так, даже в Швейцарии, стране с высоким уровнем медицины, низкими показателями заболеваемости РШМ и смертности от него, налаженной регистрацией неопластических поражений, наблюдается значительный рост частоты CIN III и РШМ. Как показала оценка частоты возникновения предраковых и раковых поражений шейки матки, с 2000 по 2014 г. общее число случаев выявляемого при конизации РШМ увеличилось почти на 40%, а CIN III – на 130%². В другом исследовании было продемонстрировано, что ДНК онкогенных типов ВПЧ 16/18 уже интегрирована в 50% случаев CIN I³. Хотя раньше

считалось, что CIN I вызывается эпизодической формой, когда ДНК ВПЧ находится в ядре клетки хозяйки в виде стабильной обособленной эписомы и не приводит к патологическим изменениям.

В этой связи следует обратить внимание на модель эпигенетического переключения, согласно которой злокачественные процессы развиваются скачкообразно. Установлено, что дисплазия слабо выраженной степени (CIN I) может сразу эволюционировать в дисплазию тяжелой степени (CIN III) и инвазивный рак. Например, CIN I может быстро трансформироваться в CIN III на фоне вируса Эпштейна – Барр, хламидийной инфекции, полиморфизма гена интерлейкина 10 и других причин, которые невозможно учесть в клинической практике. «Таким образом, сам факт носительства персистирующей инфекции ВПЧ – то, что многие считают относительно безопасным состоянием, на самом деле представляет собой колоссальную угрозу», – пояснил профессор В.И. Киселев.

К настоящему времени накоплено огромное количество данных о том, что существенную роль при опухолевой

Как отметил член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ (Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва), в настоящее время рассматриваются два возможных механизма молекулярной прогрессии предрака шейки матки до рака шейки матки (РШМ): эпигенетическое переключение и последовательное развитие¹. Подразумевается, что при последовательном развитии инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска запускает механизмы трансформации клеток слизистой

¹ Nedjai B., Reuter C., Ahmad A. et al. Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model? // Int. J. Cancer. 2018. Vol. 143. № 7. P. 1720–1730.

² Ochs K., Meili G., Diebold J. et al. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014 // Front. Med. (Lausanne). 2018. Vol. 5. ID 58.

³ Huang L.W., Chao S.L., Lee B.H. et al. Integration of human papillomavirus type-16 and type-18 is a very early event in cervical carcinogenesis // J. Clin. Pathol. 2008. Vol. 61. № 5. P. 627–631.

III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

трансформации цервикального эпителия играют потенциально регулируемые эпигенетические нарушения (специфические изменения метилирования ДНК, модификации гистонов, экспрессия микроРНК). Не затрагивая первичную структуру ДНК, они подавляют экспрессию генов и белков противоопухолевой защиты, что повышает риск малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток. Установлено, что уровень аномальных эпигенетических модификаций, в частности уровень промоторного ДНК-метилирования генов противоопухолевой защиты, неуклонно растет по мере прогрессирования CIN⁴, достигая максимума на стадии инвазивного рака⁵.

В отличие от генетических мутаций эпигенетические нарушения обратимы, что определяет перспективы использования лекарственных средств, регулирующих работу эпигенетических механизмов. Среди таких препаратов профессор В.И. Киселев выделил дииндолилметан, который за множественную противоопухолевую активность получил в научной литературе название «терапевтическое чудо». Дииндолилметан отличается уни-

кальной способностью не только одновременно блокировать множество молекулярных механизмов в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эпителия, но и распознавать клетки, пребывающие в состоянии метаболического стресса, и, активируя молекулярно-генетические механизмы, запускать процесс их физиологической гибели. Эффективность препарата подтверждена в клинических исследованиях. По данным многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования, применение дииндолилметана в виде интравагинальных суппозиториях у пациенток с CIN I–II было значительно эффективнее плацебо (по показателю «полная регрессия CIN после 90–180 дней с начала терапии») и не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями⁶.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 17 российских центров изучались эффективность и безопасность вагинальных суппозиториях, содержащих дииндолилметан (препарат Цервикон-ДИМ). Пациентки с гистологически подтвержденными не-

опластическими процессами шейки матки (CIN I–II) получали Цервикон-ДИМ в дозе 200 мг/сут два раза в день в течение трех месяцев. Эффективность терапии оценивалась после окончания курса лечения по результатам гистологического исследования биоптатов шейки матки. Через три месяца в основной группе доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN I–II составила 87,3% (разница по сравнению с плацебо статистически достоверна, $p = 0,013$). Наряду с терапевтической эффективностью препарат продемонстрировал и высокую безопасность – по частоте развития нежелательных явлений Цервикон-ДИМ был сравним с плацебо⁷.

В заключение профессор В.И. Киселев подчеркнул, что выявление ВПЧ и/или наличие изменений шейки матки считается достаточным показанием для использования препарата Цервикон-ДИМ. Это нашло отражение в инструкции по применению, согласно которой препарат предназначен для лечения CIN независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции.

Расширенные возможности консервативной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии

По словам академика РАН, д.м.н., профессора Льва Андреевича АШРАФЯНА (Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва), малигнизация ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток шейки матки в значительной степени индуцируется синтезом

двух онкобелков Е6 и Е7, кодируемых геном ВПЧ высокого онкогенного риска. Онкобелок Е7 запускает процессы клеточной трансформации с мощной активацией метилирования генов противоопухолевой защиты, что приводит к быстрому формированию тяжелой формы дисплазии (CIN III) и инвазивному раку. Экспериментально дока-



Профессор, д.м.н.
Л.А. Ашрафян

⁴ Дисплазии шейки матки. Открываем новые горизонты профилактики и лечения // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 37. Акушерство и гинекология. № 3–4. С. 20–26.

⁵ Verlaet W., Van Leeuwen R.W., Novianti P.W. et al. Host-cell DNA methylation patterns during high-risk HPV-induced carcinogenesis reveal a heterogeneous nature of cervical pre-cancer // Epigenetics. 2018. Vol. 13. № 7. P. 769–778.

⁶ Ashrafian L., Sukhikh G., Kiselev V. et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention // EPMA J. 2015. Vol. 6. ID 25.

⁷ 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.

зана способность онкобелков Е6 и Е7 прямо или опосредованно стимулировать активность ферментов эпигенетических модификаций – ДНК-метилтрансферазы и гистондеацетилазы и таким образом вызывать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ослаблять иммунную защиту. Известно, что гипер- и неопластические процессы в гормон-зависимых органах и тканях репродуктивной системы значимо более выражены при повышенном уровне агрессивного метаболита эстрогена – 16-альфа-гидроксистерона (16-альфа-ОНЕ1). В цервикальном эпителии экспрессия онкобелка Е7 ВПЧ и повышенный уровень эстрогена 16-альфа-ОНЕ1 взаимно усиливают друг друга, тем самым ускоряя процессы опухолевой трансформации. Деструктивные методы лечения CIN достаточно распространены в клинической практике. Однако при устранении только морфологических элементов ткани процессы репарации замедляются, а вероятность рецидива сохраняется. Кроме того, петлевая эксцизия или конизация шейки матки увеличивает риск преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей. По мнению профессора Л.А. Ашрафяна, для подавления патологических процессов в цервикальной зоне, особенно у молодых женщин с нереализованным репродуктивным потенциалом, следует отдавать предпочтение консерва-

Деметилирующая активность дииндолилметана способствует деметилированию и восстановлению активности опухоль-супрессорных генов. Дииндолилметан подавляет воспаление, неоангиогенез, индуцирует процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, управляет дифференцировкой опухолевых стволовых клеток. Он также нормализует метаболизм эстрадиола, ингибируя синтез 16-альфа-ОНЕ1, обладающего выраженными канцерогенными свойствами

тивной терапии, тем более что арсенал гинеколога пополнился препаратом Цервикон-ДИМ. Препарат Цервикон-ДИМ, разработанный для эффективного и безопасного лечения диспластических заболеваний шейки матки, благодаря действующему веществу дииндолилметану обладает мультитаргетной активностью в отношении молекулярных механизмов патогенеза дисплазий и канцерогенеза. Большое значение имеет деметилирующая активность дииндолилметана, приводящая к деметилированию и восстановлению активности опухоль-супрессорных генов. Дииндолилметан подавляет воспаление, неоангиогенез, индуцирует процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, управляет дифференцировкой опухолевых стволовых клеток.

Кроме того, он нормализует метаболизм эстрадиола, ингибируя синтез 16-альфа-ОНЕ1, обладающего выраженными канцерогенными свойствами.

Если выбрана наблюдательная тактика, то Цервикон-ДИМ назначается по одному суппозиторию два раза в день в течение трех – шести месяцев под контролем клинко-лабораторных показателей. Если планируется выполнение оперативного лечения дисплазии шейки матки, то Цервикон-ДИМ может применяться на подготовительном этапе перед операцией и после хирургического лечения. Однако, как обратил внимание профессор Л.А. Ашрафян, начинать терапию Цервиконом-ДИМ необходимо не ранее, чем произойдет отторжение струпа после оперативного лечения шейки матки.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Мингалева

CIN шейки матки: постлечебный мониторинг, алгоритм оценки кольпоскопических картин и тактика ведения

Профессор, д.м.н. Наталья Вячеславовна МИНГАЛЕВА (Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар) напомнила, что одним из достоверных методов диагностики характера патологического процесса шейки матки считается кольпоскопическое исследование. Его информативность определяется типом зоны трансформации

в зависимости от ее представленности на эктоцервиксе, расположения и видимости переходной зоны:

- I тип – переходная зона и вся зона трансформации видны полностью на эктоцервиксе, любых размеров;
- II тип – переходная зона расположена в эндоцервиксе, видна только при инструментальной визуализации канала, а зона

III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

трансформации видна не полностью, любых размеров;

- III тип – переходная зона не видна даже при попытке инструментальной визуализации канала, большая часть или даже вся зона трансформации расположена в эндоцервиксе, любых размеров.

При первом типе трансформации и наличии CIN II–III экцизия проводится на глубину 7–10 мм, при втором типе – 10–15 мм, третьем типе – до 15–25 мм (в большинстве случаев по нижней границе рекомендованной глубины). Согласно европейским стандартам качества, если в качестве лечебного воздействия при CIN используется экцизия, необходимо стремиться удалить патологический очаг одним образцом в пределах здоровых тканей. При этом гистологическое заключение должно содержать информацию о статусе краев удаленного участка ткани. В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению РШМ (2014) указано, что при гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекций и соскобе с оставшейся части цервикального канала

проведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным⁸.

Предупреждение рецидивов – одна из главных задач при ведении пациенток с патологией шейки матки. Уровень остаточных поражений/рецидивов после лечения CIN составляет 5–15%, большинство из них обнаруживается в течение первых двух лет. Рецидив заболевания в первые шесть месяцев происходит почти в 15% случаев⁹. К факторам риска рецидива после применения экцизионных методик относятся позитивный край резекции, поражение крипт и персистирующая ВПЧ-инфекция через 6–12 месяцев.

Наличие CIN в краях удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива, но не является поводом для повторной экцизии, если зона трансформации полностью визуализируется, нет признаков железистой патологии и инвазии, а возраст женщины менее 50 лет. Однако женщины старше 50 лет с неполной экцизией CIN по эндоцервикальному краю находятся в группе высокого риска по продолжению заболевания. Минимальным требованием для ведения таких пациенток яв-

ляется тщательный цитологический контроль.

Наблюдение после лечения CIN II–III подразумевает цитологический контроль, ВПЧ-тест, кольпоскопию и осуществляется с периодичностью раз в три месяца в течение года и далее два раза в год.

В смежных с дисплазией тканей уровень метилирования так же высок, как и в инфицированных, поэтому в подобных случаях оправданно назначение препаратов, осуществляющих деметилирование. В ряде исследований показано, что препарат Промисан, содержащий индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, снижает уровень метилирования генов, что способствует восстановлению противоопухолевой защиты клеток и выздоровлению пациенток с CIN I–II без рецидива¹⁰. По словам профессора Н.В. Мингалевой, применение препарата Промисан по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев защищает от прогрессирования диспластических изменений эпителия шейки матки и снижает риск рецидивирования после деструкции, экцизии и конизации (таблица).

Особого внимания также заслуживает дииндолилметан (препарат Цервикон-ДИМ). Препарат ускоряет элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, усиливает неспецифический иммунный ответ на инфекцию.

В настоящее время большое значение придается адекватному ведению пациенток в послеоперационном периоде, которое предусматривает специализиро-

В смежных с дисплазией тканях уровень метилирования так же высок, как и в инфицированных, поэтому в подобных случаях оправданно назначение препаратов, осуществляющих деметилирование. Промисан, содержащий индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, снижает уровень метилирования генов, что способствует восстановлению противоопухолевой защиты клеток и выздоровлению пациенток с CIN I–II без рецидива

⁸ Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2014.

⁹ Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 5. P. 441–450.

¹⁰ Сидорова И.С., Унанян 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.

III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

Мультитаргетные эффекты действующих субстанций Цервикон-ДИМ и Промисана

Параметр	Цервикон-ДИМ	Промисан
Действующее вещество	Дииндолилметан	Индол-3-карбинол + эпигаллокатехин-3-галлат
Механизм действия	Индукция апоптоза ВПЧ-инфицированных клеток, блокада воспаления, деметилирование генов, блокада 16-альфа-ОНЕ1	Индукция апоптоза ВПЧ-инфицированных клеток Блокада белка Е7, чувствительность к интерферонам, блокада стволовых опухолевых клеток Защита здоровых клеток от трансформации
Классический эффект	Элиминация ВПЧ Снижение рецидивирования после манипуляций на шейке матки	Защита от прогрессирования при CIN Снижение рецидивирования после деструкции, эксцизии, конизации

ванный прием по патологии шейки матки с обязательным диспансерным наблюдением.

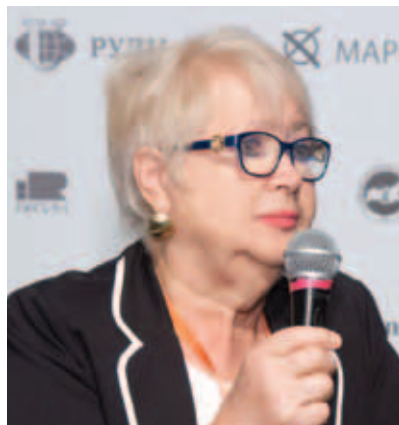
Согласно приказу Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н, постлечебный мониторинг при CIN II–III включает первый осмотр через месяц после манипуляции с проведением кольпоскопического исследования. Второй и третий осмотры проводятся через два и три месяца соответственно с применением цитологического и кольпоскопического исследования, выполнением ВПЧ-теста. После этого в течение года осуществляется

наблюдение, которое предполагает проведение раз в три месяца кольпоскопического, цитологического исследования (онкоцитологии), ВПЧ-теста. При отрицательном результате ВПЧ-теста его повторяют через шесть месяцев, а затем через год. При положительном результате ВПЧ-тест повторяют через шесть месяцев с вирусной нагрузкой и в качестве лечебного сопровождения назначают курс лечения препаратом Цервикон-ДИМ.

В случае аномальной кольпоскопии или цитологии, по-

ложительного края резекции следует рассмотреть вопрос о повторении манипуляции в пределах здоровой ткани, а при совпадении двух тестов провести реконизацию.

Наблюдение в течение второго года в рамках специализированного приема осуществляется с периодичностью раз в четыре месяца с проведением тестирования на ВПЧ, кольпоскопии и цитологии. Дальнейшее наблюдение (в течение третьего года и далее) проводится врачами женских консультаций с визитами два раза в год.



Профессор, д.м.н.
Л.И. Мальцева

Профессор, д.м.н. Лариса Ивановна МАЛЬЦЕВА (Казанская государственная медицинская академия) отметила, что на фар-

Эпигенетическая терапия ВПЧ-поражений шейки матки для снижения онкологического риска

мацевтическом рынке России представлен ряд средств, обладающих эпигенетическими свойствами. Среди них препарат с выраженной антиоксидантной активностью Эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат), универсальный корректор патологических процессов в органах и тканях женской репродуктивной системы Индинол Форто (индол-3-карбинол), средство для профилактики рака органов женской репродуктивной системы Промисан (индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат), препарат,

воздействующий на патогенез диспластических процессов шейки матки Цервикон-ДИМ (дииндолилметан).

Во многих работах продемонстрирована прямая противомикробная и противовирусная активность эпигаллокатехин-3-галлата (Эпигаллата) в отношении *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, герпесвирусов, аденовирусов, энтеровирусов, вирусов гепатита и гриппа. Ввиду противомикробных и противовирусных свойств Эпигаллат широко применяется при лечении хроничес-

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

III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы»

кого цервицита, а также совместно с препаратом Цервикон-ДИМ при ВПЧ-ассоциированном цервиците и CIN.

Было показано, что комбинация индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата (Промисан) предупреждает прогрессирование CIN, снижает риск рецидивирования после деструкции.

Возможности нового препарата дииндолилметана для интравагинального введения (Цервикон-ДИМ) также активно изучались. Было проведено исследование с участием 64 женщин 18–64 лет с CIN II (58%) и CIN III (42%), которые получали дииндолилметан 2 мг/кг/сут в течение шести месяцев. Оказалось, что через шесть месяцев 85% испытуемых не нуждались в конизации в условиях рутинной практики. Было сделано заключение о том, что дииндолилметан в дозе 2 мг/кг/сут может быть профилактическим и терапевтическим средством при РШМ¹¹.

Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования показали, что терапия дииндолилметаном (препарат Цервикон-ДИМ) в течение трех месяцев способствовала элиминации ВПЧ в 70% случаев, а также полному и частичному регрессу CIN I–II в 73% случаев⁷.

Таким образом, результаты клинических исследований и клинический опыт свидетельствуют об эффективности консервативного лечения эпигенетическими препаратами при малых формах поражений латентной ВПЧ-инфекции, обнаружении атипических клеток плоского эпителия неопределенного значения, CIN I и II, а также хроничес-

ком бактериальном и ВПЧ-ассоциированном цервиците. Кроме того, эпигенетические препараты целесообразно на-

значать после хирургического вмешательства по поводу CIN II и CIN III для профилактики рецидивов.

Заключение

Сегодня в арсенале врачей есть мощные инструменты для профилактики и лечения пролиферативных гинекологических заболеваний (фармацевтические средства, представленные компанией «ИльмиксГрупп»), которые эффективно и безопасно корректируют нарушения эпигенетических процессов и восстанавливают активность генов противоопухолевой защиты.

Эпигаллокатехин-3-галлат, входящий в состав Эпигаллата, отличается выраженной антиоксидантной активностью, подавляет патологический рост и деление клеток в органах и тканях женской репродуктивной системы. Согласно полученным данным, эпигаллокатехин-3-галлат эффективно восстанавливает активность опухоли-супрессорных генов при патологии шейки матки и пролиферативных заболеваниях эндометрия. Эпигаллат широко применяется для профилактики и эпигенетического лечения патологических гиперпластических процессов женской репродуктивной системы.

Индол-3-карбинол (основное действующее вещество лекарственного средства Индинол Форто) обладает доказанным мультитаргетным противоопухолевым действием. Индол-3-карбинол вызывает остановку клеточного цикла, восстанавливает метаболизм эстрадиола, блокирует циклооксигеназу второго типа и воспаление. Лекарственный препарат Индинол Форто показан при циклической масталгии, в том числе на фоне доб-

рокачественной гиперплазии молочной железы.

Комбинация индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата (препарат Промисан) характеризуется способностью блокировать основные механизмы канцерогенеза и применяется в профилактике рака органов женской репродуктивной системы. Показано, что прием Промисана препятствует прогрессированию CIN, а также способствует снижению рецидивирования после деструкции шейки матки.

Новый лекарственный препарат Цервикон-ДИМ на основе действующего вещества дииндолилметана разработан для безопасной и эффективной терапии диспластических заболеваний шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Цервикон-ДИМ обладает доказанной мультитаргетной противоопухолевой активностью, блокирует механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального канала, стимулирует апоптоз вирус-инфицированных и трансформированных клеток. На сегодняшний день Цервикон-ДИМ – единственное лекарственное средство, непосредственно воздействующее на патогенез CIN и препятствующее опухолевой трансформации. Применение препарата Цервикон-ДИМ считается перспективным, эффективным и бережным методом консервативной терапии дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. ☺

¹¹ Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemarano N. et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 116. № 3. P. 484–487.



OSTEOPATHY OPEN
международный конгресс

2019



«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ДИАЛОГ»



14 – 16 июня 2019 г., Москва,
гостиничный комплекс «Измайлово Бета», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 2Б

Впервые в Москве с 14 по 16 июня 2019 года в соответствии с планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации состоится Международный конгресс Osteopathy Open.

Приглашаем принять участие в конгрессе остеопатов и врачей, работающих в различных сферах медицины.



Основные темы научной программы

- Взаимодействие различных специалистов в лечении функциональных расстройств
- Междисциплинарный подход в лечении неврологических и ортопедических пациентов. Реабилитационный потенциал остеопатии
- Функциональные подходы в реабилитации детей
- Тело и эмоция. Остеопатия и психотерапия
- Подходы к лечению функциональных нарушений работы внутренних органов
- Остеопатия, стоматология и логопедия. Пути взаимодействия
- Китайская медицина, рефлексотерапия и остеопатия
- Биодинамический подход в остеопатии
- Возможности коррекции функциональных нарушений метаболизма. Гомеопатия, прикладная кинезиология, диетология



Информация о конгрессе и регистрация на официальном сайте

@ www.osteopathie2019.ru

Оргкомитет конгресса
E-mail: info@osteopathie2019.ru
Tel. +7 (495) 134-25-65

Участие в выставке
Лариса Белая
E-mail: bel@makongress.ru

Официальный оператор конгресса
ООО «МАКО КОНГРЕСС
МЕНЕДЖМЕНТ»
www.makongress.ru

MAKO

Организаторы:



Москва
21-23 сентября
2019



**ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АКУШЕРСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ.
ПАМЯТИ ДЖЕЙМСА ЯНГА СИМПСОНА**

**III пленум правления
Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов**

Докладчики из Великобритании, Канады, Италии, Индонезии,
Австралии, Польши, России.

Адрес:
121248, Россия, Москва,
Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1
отель Radisson Collection Moscow

www.plenum2019.arfpoint.ru



ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС УРОЛОГОВ

с международным участием

24-25/05/2019, УФА

Конгресс-холл «Торатау»
ул. Заки Валиди, д. 2

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Мочекаменная болезнь
- Неотложная урология
- Интернациональная сессия: One belt and one road
- Андрология
- Онкоурология
- Фокальная терапия рака предстательной железы
- Нейроурология и ядерная медицина
- Детская урология
- Синдром хронической тазовой боли
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- Современные методы лечения
- Клеточные технологии в урологии
- Онкоимунология
- Урогинекология
- Биопсия предстательной железы от рандомной к таргетной
(с симуляционным курсом «Fusion-биопсия предстательной железы»)
- Репродуктивная урология
- Роботическая хирургия
- Пересадка почки. Гемодиализ
- Инфекционно-воспалительные заболевания МПС
- Уретральная хирургия

Организаторы



При поддержке



Технический организатор



Шишкова Яна
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 210
По вопросам участия
E-mail: registration@eurasiacongressufa.ru

По вопросу приема тезисов
E-mail: thesis@eurasiacongressufa.ru

Павлов Валентин Николаевич
По научной программе
E-mail: programme@eurasiacongressufa.ru



eurasiacongressufa.ru



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23–27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-реgistру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастер-классы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь:

Юлия Протасова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

Сбалансированный комплекс для новой жизни

Для Вас, родные!

БРУДИ МАММА®

- этап прегравидарной подготовки
- 2-я половина беременности
- грудное вскармливание

Реклама


BRUDYTECHNOLOGY®

Производитель БРУДИ ТЕКНОЛОДЖИ
С. Л. К. Рiera де Сан-Мигель, 3, 2-е, 4а., 08006 — БАРСЕЛОНА (ИСПАНИЯ)
Тел.: 93 217 03 66, Факс: 93 217 78 41

 **ЕВРО**СЕРВИС

Официальный дистрибьютор ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»
121357, г. Москва, ул. Вересаева, д. 8
www.euro-service.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ГИНЕСТРИЛ®

мифепристон 50 мг

для лечения лейомиомы матки¹

Новые² возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- Способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и матки¹
- Позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию³
- Не вызывает эстрогенного дефицита³
- Однократный суточный пероральный прием¹



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинестрил®
2. По сравнению с оперативным методом (первая миомэктомия была выполнена в 1840 году)
3. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С.62 – 68



Мифепристон включен ВОЗ
в перечень основных лекарственных
средств с 2005 года

www.miomynet.ru



АО «Нижфарм»
Россия, Н.Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, 7
Московский офис АО «Нижфарм»
Россия, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 44, стр.4

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ДАТА ВЫХОДА : 2 КВАРТАЛ 2019 ГОДА

Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил® РУ Р N002340102 от 31.05.2017

Дата выхода: 2 квартал 2019 года

Реклама