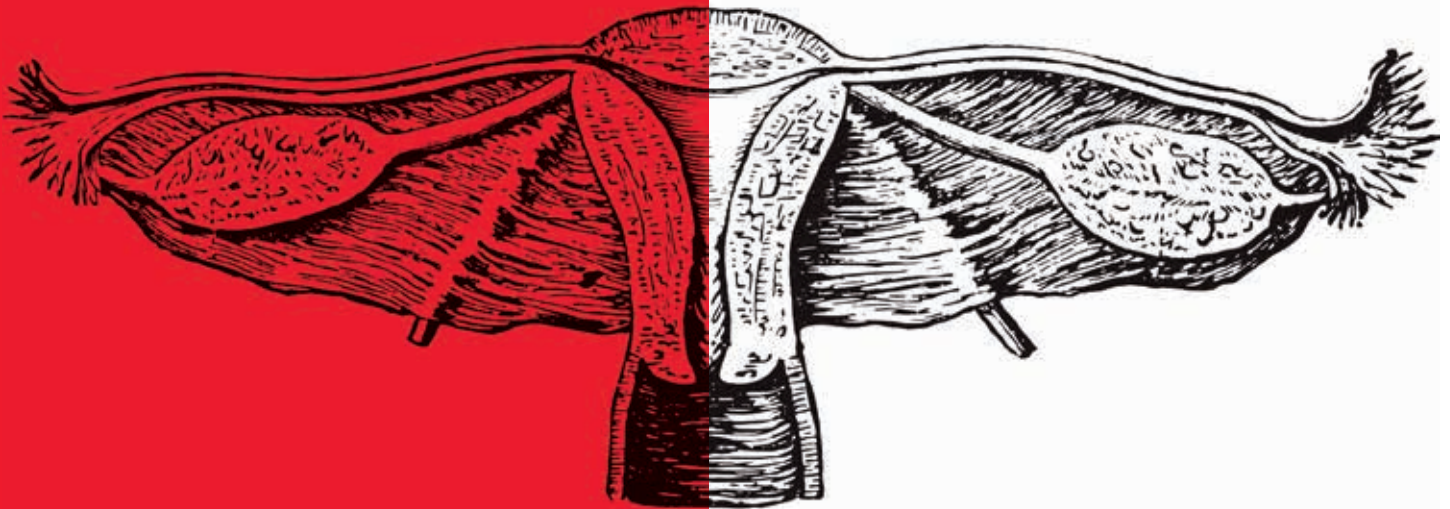


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **32** **ТОМ 17**  
**2021**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №3

О тактике ведения беременных и родоразрешении в условиях пандемии COVID-19 рассказывает профессор С.Г. ЦАХИЛОВА

6

Алгоритм лечения пациенток с поражением шейки матки, вызванным вирусом папилломы человека

20

Патогенетическое обоснование применения агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом

32



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

# ЦЕРВИКОН®-ДИМ

суппозитории вагинальные

Единственный в России лекарственный препарат с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки<sup>1,3</sup>



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток<sup>1</sup>
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток<sup>2</sup>
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки<sup>2</sup>



## ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ВАШИХ РУКАХ!

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН®-ДИМ.** Регистрационное удостоверение: ЛП-004939-290121. Торговое наименование: ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Международное непатентованное или группировочное наименование: диндолидметан. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: один суппозиторий содержит действующее вещество – диндолидметан 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: прочие противосексуальные препараты. Код АТХ: LD1XX. Показания к применению: лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Противопоказания: 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 при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и рекомендуемые дозы. Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится пациентами. В некоторых случаях могут возникать обычно обратимые нежелательные явления: нарушения со стороны иммунной системы – крапивница, зуд; нарушения со стороны сердца – укорочение атриовентрикулярного проведения; нарушения со стороны сосудов – повышение артериального давления; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея. Условия отпуска: по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению Цервикон®-ДИМ РУ № ЛП-004939-290121 от 29.01.2021. 2. Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе диндолидметана у пациенток с цервикальной неоплазией (CIN I-II). Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91–98. 3. Адаптировано из источника: <https://pubs.rsc.org/doi/10.1039/C8MD00017A> на день обращения 26.05.2021. Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939-290121.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Ацино Рус», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, помещение 1. Тел. +7 (495) 502-92-47  
E-mail: medinfo\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss, quality\_rus@acino.swiss



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 32.  
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»  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 32.  
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’  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@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-Петербурге)  
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)  
О.В. КНЯЗЕВ, 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-Петербурге)  
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, член-корр. РАН, 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)  
Oleg V. KNAYZEV, 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. СМIRНОВА, 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, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, 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, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
Ф. Ди МАРИО

### 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. СМIRНОВА, 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, G.Ye. IVANOVA,  
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,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETZ,  
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, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, 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. YEMELYANOV, 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, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, 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. SKOROMETZ,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, 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. NEZANOV,  
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, М.А. ФРОЛОВ

### **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. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## **Редакция**

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **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. ANTSIFEROV, 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. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Print run of 20 000 copies. Published 4 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](http://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](http://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

Профессор С.Г. ЦАХИЛОВА:  
«Хочу, чтобы мои ученики каждый раз  
испытывали радость и трепет при рождении новой жизни» 6

## Обзор

А.А. МОРГОЕВА, С.Г. ЦАХИЛОВА, Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ,  
А.С. ЗЫКОВА, И.В. ОЛИСАЕВА  
Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной  
дисфункции при преэклампсии 8

## Лекции для врачей

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ, В.А. ЛИНДЕ,  
Б.В. АРАКЕЛЯН, Н.А. ТАТАРОВА  
К вопросу об использовании иглорефлексотерапии  
в профилактике и лечении привычного выкидыша 14

## Медицинский форум

Поражения шейки матки, ассоциированные  
с вирусом папилломы человека. Тактика лечения 20

Современный взгляд на лечение воспалительных  
заболеваний органов малого таза у женщин:  
фокус на Орцепол ВМ 26

Лечим эндометриоз, а думаем о репродуктивной функции 32

Прекоцепция в условиях новой реальности.  
Как не упустить возможности 36

Преиндукция родов 40

Алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузе.  
Консенсус ведущих международных и российских экспертов 46

# Contents

## People. Events. Dates

Professor S.G. TSAKHILOVA:  
'I Want My Students to Experience Joy and Awe at the Birth  
of a New Life Every Time'

## Review

A.A. MORGUYEVA, S.G. TSAKHILOVA, N.Yu. SAKVARELIDZE,  
A.S. ZIKOVA, I.V. OLISAYEVA  
The Role of Extracellular Vesicles in the Development of Endothelial  
Dysfunction in Preeclampsia

## Clinical Lectures

V.F. BEZHENAR, Ye.R. BARANTSEVICH, V.A. LINDE,  
B.V. ARAKELYAN, N.A. TATAROVA  
On the Use of Acupuncture in the Prevention  
and Treatment of Habitual Miscarriage

## Medical Forum

Cervical Lesions Associated with Human Papillomavirus.  
Treatment Tactics

Modern View on the Treatment of Inflammatory Diseases  
of the Pelvic Organs in Women:  
Focus on Orcepol WM

We Treat Endometriosis, and We Think About Reproductive Function

Reconception in the Conditions of a New Reality.  
How Not to Miss an Opportunity

Pre-Induction of Childbirth

Algorithms for the Management of Peri- and Postmenopausal  
Patients. Consensus of the Leading International and Russian Experts

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

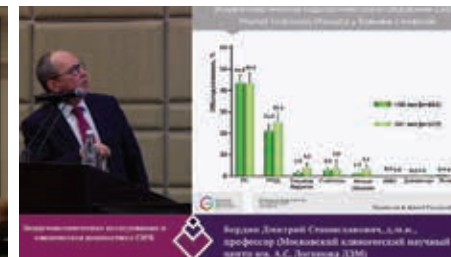


Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)



# Профессор С.Г. ЦАХИЛОВА: «Хочу, чтобы мои ученики каждый раз испытывали радость и трепет при рождении новой жизни»

*Об эффективности программы ранней диагностики заболеваний в акушерской и гинекологической практике, тактике ведения беременных и родоразрешении в условиях пандемии COVID-19, а также основополагающих принципах, которыми руководствуется акушер-гинеколог в практической деятельности, рассказывает врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, ответственный руководитель клинической базы ГБУ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор Светлана Григорьевна ЦАХИЛОВА.*



**– В нашей стране все больше внимания уделяется раннему выявлению и профилактике заболеваний. Светлана Григорьевна, насколько эффективно используется программа ранней диагностики заболеваний в акушерской и гинекологической практике?**

– Великий русский хирург и ученый, основоположник русской военно-полевой хирургии Николай Иванович Пирогов говорил: «Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет несомненную пользу человечеству». Сегодня перед акушерами-гинекологами стоит задача ранней диагностики и профилактики патологии. На текущий момент все учреждения амбулаторного

звена оснащены современным диагностическим оборудованием. Между тем диагностический арсенал постоянно расширяется.

Сегодня наиболее распространенной опухолью женской репродуктивной системы считается рак шейки матки. Каждые 15 минут от этой патологии умирает одна пациентка. С целью профилактики и раннего выявления данного злокачественного новообразования женщинам рекомендуются регулярное цитологическое исследование мазков, осмотр шейки матки под микроскопом (кольпоскопия), а также обследование на вирусы папилломы человека, связь которых с этим коварным заболеванием доказана.

Для раннего выявления миомы матки, гиперплазии и полипов эндометрия, эндометриоза целесообразно проходить ультразвуковое исследование, характеризующееся высокой чувствительностью. При необходимости можно использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию. При подозрении на онкологический процесс врач назначает более углубленное обследование, в том числе анализ на онкомаркеры.

В акушерской практике используются ультразвуковые критерии хромосомной патологии в ранние сроки гестации, изучается маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение в периоды эмбриогенеза, плацентации для прогнозирования возможных осложнений беременности.

Одной из основных причин материнской перинатальной, младенческой смертности в мире остается преэклампсия. При ее прогнозировании важно проводить расширенный комбинированный скрининг. Для ранней диагностики и прогнозирования используются генотипические маркеры предрасположенности к преэклампсии.





## Актуальное интервью

### – Какие современные методы применяются для диагностики гинекологических заболеваний? Насколько они эффективны?

– В арсенале акушера-гинеколога сегодня имеются такие инновационные инструменты, как гистероскопия, лапароскопия и роботическая хирургия. Проблема гиперпластических процессов эндометрия крайне актуальна. Благодаря внедрению метода офисной гистероскопии в амбулаторную практику стало возможным своевременное выявление и предотвращение рецидивирования заболевания. Сегодня доступна диагностика «через замочную скважину», позволяющая осматривать полость матки и брюшную полость, а также при необходимости оперативно удалить обнаруженную патологию. Одной из наиболее сложных и не до конца решенных задач клинической медицины остается выбор оптимального органосохраняющего метода лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Особое значение придается роботизированной миомэктомии. Частота наступления беременности после ее использования составляет 16,7–69%.

### – О каких терапевтических подходах к лечению заболеваний гинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19 должны знать врачи?

– В условиях COVID-19 все запланированные не по жизненным показаниям операции и лечебно-диагностические мероприятия должны быть отложены. Речь, в частности, идет о бессимптомной миоме, реконструктивно-пластических операциях половых органов. Экстренные операции рекомендуется проводить только при жизнеугрожающих состояниях. Такие установки объясняются вероятностью инфицирования медицинского персонала COVID-19 во время операции и соответственно дальнейшего распространения вируса.

### – Каковы особенности лечения пациентов в условиях продолжающейся пандемии?

– Патогенетическое лечение беременных, рожениц и родильниц предполагает профилактику тромбозов. При риске венозных тромботических осложнений используется низкомолекулярный гепарин от десяти дней до шести недель. При легкой форме заболевания в организм должно поступать достаточное количество жидкости *per os*. Для купирования клинических проявлений COVID-19 достаточно симптоматической терапии. Пациентам назначается комплексная терапия ринита, фарингита и бронхита. Проведение такой терапии возможно в домашних условиях. На фоне развития клинических симптомов респираторного заболевания важно мониторить уровень сатурации крови. При снижении сатурации менее 95% показаны респираторная поддержка и госпитализация.

### – Какие стратегии применяются для ведения беременных с сопутствующей патологией?

– При экстрагенитальной патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет

и др.) беременные имеют высокий риск инфицирования COVID-19. Более высокому риску заражения подвержены и пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Более высокая частота серьезных осложнений беременности на фоне COVID-19 отмечается во втором и третьем триместрах беременности.

В условиях пандемии ведение беременных осуществляется в динамике, скрининг-тесты проводятся на определенных сроках гестации. При возникновении симптомов, напоминающих проявления COVID-19, плановые визиты и скрининги могут быть отсрочены. Однако не исключено дистанционное наблюдение акушером-гинекологом.

### – Какова тактика родоразрешения беременных с COVID-19?

– Кесарево сечение не является методом родоразрешения при данной инфекции. Предпочтительны роды через естественные родовые пути. Тем не менее при сочетанных акушерских показаниях выполняется абдоминальное родоразрешение.

Новорожденного целесообразно изолировать от матери, ограничить выкладывание на грудь, кормление, чтобы не увеличивать риск заражения вирусом.

### – Светлана Григорьевна, вы много лет посвятили научно-практической и образовательной деятельности. Какими основополагающими принципами должен руководствоваться в своей работе врач акушер-гинеколог?

– Индийская пословица гласит: «Медицину невозможно выучить, и тот не является знающим врачом, кто не изучает ее каждый день заново». Для меня крайне важно привить моим ученикам любовь к медицине, чувство ответственности, в том числе за женское здоровье, чтобы они каждый раз испытывали радость и трепет при рождении новой жизни. Как преподаватель, профессор кафедры, своей задачей я считаю максимальное ориентирование будущих акушеров-гинекологов на профилактические мероприятия и раннюю диагностику, позволяющие максимально сохранить женское здоровье. Для студентов, еще не определившихся с выбором узкой специализации, а также ординаторов и аспирантов приоритетными должны быть оперативные манипуляции, которые помогают увидеть последствия недостаточной диагностики, бессимптомного течения заболеваний.

Выбор профессии акушера-гинеколога – ответственное решение. Тот, кто решил связать жизнь с этой специальностью, должен обладать такими качествами, как дисциплинированность, смелость, решительность, тяга к знаниям, умение ориентироваться и оперативно принимать решения в нештатной ситуации, ведь в этот момент на нем лежит ответственность не только за женщину, но и за ее будущего ребенка. ☺

# Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии

А.А. Моргоева, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., Н.Ю. Сакварелидзе, к.м.н.,  
А.С. Зыкова, И.В. Олисаева

Адрес для переписки: Алана Азраиловна Моргоева, morgoeva.a@mail.ru

Для цитирования: Моргоева А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю. и др. Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 32. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12

*Преэклампсия является наиболее тяжелым и опасным осложнением беременности и может приводить к системным нарушениям в организме матери. Заболевание, в основе развития которого лежит множество механизмов, остается сложным для диагностики из-за отсутствия надежных диагностических тестов.*

*Плацентарная недостаточность указывает на дефект ремоделирования спиральных артерий, что в конечном итоге приводит к системной эндотелиальной дисфункции и воспалительной реакции.*

*Существует гипотеза, что перекрестные взаимодействия плацентарных и материнских клеток опосредованы внеклеточными везикулами. Результаты современных исследований подтверждают, что экзосомы плаценты могут играть важную роль в межклеточных коммуникациях, которые, вероятно, способствуют плацентации и развитию материнско-плодного сосудистого обмена.*

*Роль экзосом в этиологии и развитии осложнений беременности не до конца изучена. Имеющиеся данные указывают на то, что состав, свойства и биологическая активность экзосом могут изменяться на фоне осложнений беременности. Экзосомы плаценты можно рассматривать как биомаркеры патологического течения беременности на ранних сроках у пациенток без симптомов. Для уточнения их роли в развитии патологий беременности необходимо использовать единый, но корректный стандарт выделения. Изучение состава плацентарных экзосом из крови женщин с патологией беременности и сравнение их с таковыми здоровых женщин могли бы способствовать разработке методов ранней диагностики патологии беременности.*

*Несмотря на множество исследований, этиология преэклампсии изучена недостаточно. Необходимо дальнейшее изучение особенностей влияния внеклеточных везикул производных синцитиотрофобластов на материнские макрофаги, а также определение механизмов, с помощью которых регулируется активность макрофагов между матерью и плодом.*

*Необходимо использовать современные достижения медицины для определения точных клеточных или молекулярных путей, стимулирующих выработку плацентарных внеклеточных везикул, которые могут способствовать развитию преэклампсии, искать способы предотвращения заболевания на начальных этапах.*

**Ключевые слова:** преэклампсия, внеклеточные везикулы, экзосомы, синцитиотрофобласт

**П**реэклампсия (ПЭ) остается наиболее тяжелым и опасным осложнением беременности и может приводить к системным нарушениям [1–3]. ПЭ является одним из ведущих факторов перинатальной заболеваемости во всем мире и на протяжении последнего десятилетия стабильно занимает 3–4-е место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности [4, 5].

В развитии ПЭ задействовано множество различных механизмов. Кроме того, в настоящее время отсутствуют надежные диагностические тесты. Не случайно ПЭ, представляющая собой гетерогенное состояние, остается сложной для диагностики [6–8].

Традиционно считается, что ПЭ – заболевание, разрешающееся после рождения плаценты. Однако в ряде исследований показано, что эндотелиальная дисфункция продолжается в течение многих лет после эпизода ПЭ [9, 10]. У женщин, перенесших это заболевание, риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, периферических сосудистых заболеваний увеличивается в два раза [11].

К распространенным осложнениям ПЭ относят маловодие, антенатальную гибель плода. У трети пациенток отмечается задержка роста плода, в два раза чаще регистрируются преждевременные роды [12, 13]. Дети, родившиеся от беременности, осложненной ПЭ, подвержены высокому риску развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии в младенческом и раннем детском возрасте [14, 15].

Чаще ПЭ встречается у впервые беременных, риск ее развития повышается при многоплодной беременности. Факторами риска развития ПЭ также считаются ожирение, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, юный и пожилой возраст матери [16–18].

Согласно результатам исследований этиологии ПЭ, выделяют две формы развития данного синдрома – плацентарную и материнскую [19]. При плацентарной форме ПЭ происходит дефект ремоделирования спиральных артерий, питающих плаценту, что в конечном итоге приводит к ишемии плаценты, ишемической реперфузии [20]. В результате высвобождаются плацентарные факторы, вызывающие системную эндотелиальную дисфункцию и воспалительную реакцию, а также формирование толерантности к фетальным аллоантигенам в организме матери. Дисбаланс в прооксидантно-оксидантной системе обуславливает развитие окислительного стресса у беременных. Ведущим фактором развития ПЭ считается артериальная гипертензия, контролируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [21, 22].

Как показывает анализ литературы, в последнее время интенсивно изучается активность экзосом плацентарного происхождения. Можно предположить, что перекрестные взаимодействия плацентарных и материнских клеток, опосредованные внеклеточными везикулами, способствуют возникновению и прогрессированию ПЭ. Не исключено, что у жен-

щин, для которых основным источником заболевания являются внеклеточные везикулы, секретирываемые плацентой, симптомы ПЭ могут проявляться на более ранних сроках беременности [23–26].

Экзосомы являются разновидностью внеклеточных везикул, дифференцируют их по происхождению и биогенезу, размерам и функциям. Внеклеточные везикулы (от 50 нм до 2 мм) секретируются различными видами клеток, включая человеческую плаценту, которая продуцирует широкий спектр везикул (экзосомы и микровезикулы) [27, 28].

Экзосомы и микровезикулы отличаются по размеру и способам формирования. Экзосомы меньше микровезикул (30–120 и 40–1000 нм соответственно), образуются в результате эндоцитоза мультивезикулярных тел и высвобождаются из клеток в результате экзоцитоза. Напротив, микровезикулы являются мембраносвязанными везикулами, которые выделяются из плазматической мембраны [29–31].

Поскольку роль внеклеточных везикул в патофизиологии ПЭ представляет новую область знаний, в литературе содержатся противоречивые данные.

Изменения, происходящие в циркулирующих внеклеточных везикулах, дают уникальную возможность изучения их как факторов риска ПЭ и влияния на функции материнских клеток и тканей до и во время беременности. Факторы риска развития ПЭ способны влиять на функционирование различных типов материнских клеток до беременности, о чем свидетельствуют изменения концентраций и биологически активного молекулярного содержимого циркулирующих микровезикул [32, 33]. Исследования микровезикул у небеременных позволяют предположить, что факторы риска развития ПЭ связаны с изменениями микровезикул, происходящих из эндотелиальных клеток сосудов, лейкоцитов и тромбоцитов [34, 35].

Анализ исследований показал, что эффекты факторов риска, связанных с ПЭ, аналогичны эффектам ПЭ в отношении эндотелиальных внеклеточных везикул. У женщин с факторами риска, обусловленными ПЭ, отмечаются повышенные концентрации внеклеточных везикул, происходящих из эндотелия, по сравнению с небеременными без этих факторов риска и/или женщинами с физиологически протекающей беременностью [36–40].

Плацента играет критическую роль в патофизиологии ПЭ [41]. Плацентарные трофобласты участвуют в ремоделировании спиральной артерии и дифференцируются в трофобласты и ворсинчатые трофобласты. Ворсинчатые трофобласты сливаются с образованием синцитиотрофобластов. Ворсины трофобласта проникают в дистальные части спиральных артерий, вытесняя эндотелиальные и гладкомышечные клетки материнских сосудов. Этот процесс превращает дистальные части спиральных артерий из узких сосудов в широкие каналы [42]. Кислородный градиент на ранних сроках беременности способствует проникновению ворсин трофобласта в спиральные артерии матки и ремоделиро-

ванию спиральной артерии [43]. Предполагается, что плацентарные трофобластные внеклеточные везикулы (40–300 нм) также могут играть роль в ремоделировании спиральной артерии [44, 45]. Плацентарные экзосомы содержат сериновые протеазы и металлопротеазы [26]. Предполагается, что металлопротеазы, секретируемые трофобластами, могут способствовать инвазии трофобластов и ремоделированию внеклеточного матрикса в стенке сосудов [46, 47].

Аномальная плацентация у женщин с ПЭ способна увеличивать количество циркулирующих в крови плацентарных микровезикул. Исследования показали более высокие концентрации внеклеточных везикул синцитиотрофобластов с измененным содержанием липидов и белков у женщин с ранним началом или тяжелой ПЭ по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью [48, 49]. Кроме того, если при нормальной беременности частота апоптоза синцитиотрофобласта составляет 2–3%, на фоне ПЭ она возрастает до 5–6% [50]. Исходя из этого, исследователи пришли к заключению о более высоких концентрациях циркулирующих синцитиотрофобластных внеклеточных везикул у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными [51]. Кроме того, у женщин с ранним началом ПЭ наблюдаются более высокие концент-

рации внеклеточных везикул, продуцируемых синцитиотрофобластом, чем у женщин с поздним началом ПЭ [52, 53].

Приходится констатировать, что состав и свойства плацентарных экзосом изучены недостаточно, поскольку в большинстве исследований использовали смесь всех внеклеточных везикул, а также выделяемых белков [54].

Изучение влияния внеклеточных везикул производных синцитиотрофобластов на материнские макрофаги позволит установить механизмы, с помощью которых регулируется активность макрофагов между матерью и плодом. Изучив роль материнских внеклеточных везикул в регуляции обмена трофобластов и иммунной активности на границе с плодом, можно будет назвать факторы, регулирующие динамику взаимодействия между матерью и плодом. Это в свою очередь определит роль взаимодействия внеклеточных везикул материнского и плацентарного происхождения для инициации и прогрессирования ПЭ. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных клеточных или молекулярных путей, стимулирующих выработку плацентарных внеклеточных везикул, которые могут способствовать развитию ПЭ. ❁

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. № 5. P. 1122–1131.
2. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme // *Placenta.* 2009. Vol. 30. Suppl. A. P. S32–S37.
3. Торчинов А.М., Кузнецов В.М., Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018. Т. 17. № 1. С. 22–26.
4. Сяндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сащенко С.Л. и др. Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией // *Человек, спорт, медицина.* 2013. Т. 17. № 1. С. 57–66.
5. Yanez-Mo M., Siljander P.R., Andreu Z. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol. 4. ID 27066.
6. Myatt L., Redman C.W., Staff A.C. et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. № 6. P. 1293–1301.
7. Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Цахилова С.Г. и др. Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных – проблема и решения // *Лечащий врач.* 2010. № 11. С. 16–23.
8. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. и др. Преэклампсия. Руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Роль маркеров инвазии трофобластов в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 11. С. 9–12.
10. Трифонова Е.А., Габидулина И.Ю., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов // *Молекулярная медицина.* 2016. № 1. С. 8–14.
11. Mongraw-Chaffin M.L., Cirillo P.M., Cohn B.A. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort // *Hypertension.* 2010. Vol. 56. № 1. P. 166–171.
12. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Semin. Perinatol.* 2009. Vol. 33. № 3. P. 130–137.
13. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 10. С. 4–11.
14. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129. № 6. P. e1552–e1561.

15. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the avon longitudinal study of parents and children // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 335–345.
16. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. № 2. Pt. 1. P. 359–372.
17. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23. № 2. С. 84–87.
18. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В. и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 6. С. 39–44.
19. Salomon C., Ryan J., Sobrevia L. et al. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e68451.
20. Roberts J.M., Lain K.Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia // *Placenta.* 2002. Vol. 23. № 5. P. 359–372.
21. Кирсанов Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 7. С. 46–55.
22. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 4. С. 25–31.
23. Бобров М.Ю. Внеклеточные везикулы и микроРНК: перспективные объекты исследования для понимания патогенеза преэклампсии // *MEDICA MENTE. Лечим с умом.* 2016. № 2. С. 3–8.
24. Taylor D.D., Akyol S., Gercel-Taylor C. Pregnancy associated exosomes and their modulation of T cell signaling // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. № 3. P. 1534–1542.
25. Salomon C., Yee S., Scholz-Romero K. et al. Extravillous trophoblast cells-derived exosomes promote vascular smooth muscle cell migration // *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. ID 175.
26. Ouyang Y., Bayer A., Chu T. et al. Isolation of human trophoblastic extracellular vesicles and characterization of their cargo and antiviral activity // *Placenta.* 2016. Vol. 47. P. 86–95.
27. Anderson H.C., Mulhall D., Garimella R. Role of extracellular membrane vesicles in the pathogenesis of various diseases, including cancer, renal diseases, atherosclerosis, and arthritis // *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90. № 11. P. 1549–1557.
28. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 9. P. 2152–2164.
29. Colombo M., Raposo G., Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 30. P. 255–289.
30. Sukreet S., Silva E., Adamec J. et al. Galactose and sialo-galactose modifications in glycoproteins on the surface of bovine milk exosome are essential for exosome uptake in non-bovine species // *Curr. Dev. Nutr.* 2019. Vol. 3. № 1. P. 506–509.
31. Escrevente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. ID 108.
32. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation // *EMBO J.* 2011. Vol. 30. № 17. P. 3481–3500.
33. Bobrie A., Colomb M., Raposo G., Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses // *Traffic.* 2011. Vol. 12. № 12. P. 1659–1668.
34. Nielsen C.T., Østergaard O., Johnsen C. et al. Distinct features of circulating microparticles and their relationship to clinical manifestations in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3067–3077.
35. Stepanian A., Bourguignat L., Sennou S. et al. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss // *Obesity.* 2013. Vol. 21. № 11. P. 2236–2243.
36. Lacroix R., Plawinski L., Robert S. et al. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis // *Haematologica.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 1864–1872.
37. Tramontano A.F., Lyubarova R., Tsiakos J. et al. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus // *Mediators Inflamm.* 2010.
38. Kambe S., Yoshitake H., Yuge K. et al. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 91. № 5. P. 129.
39. Komaki M., Numata Y., Morioka C. et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 219.
40. Mouillet J.F., Ouyang Y., Bayer A. et al. The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection // *Int. J. Dev. Biol.* 2014. Vol. 58. № 2–4. P. 281–289.
41. Roberts J.M., Escudero C. The placenta in preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2012. Vol. 2. № 2. P. 72–83.
42. Zhou Y., Gormley M.J., Hunkapiller N.M. et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 7. P. 2862–2872.
43. Caniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia // *Placenta.* 2000. Vol. 21. Suppl. A. P. S25–S30.

44. Redman C.W., Tannetta D.S., Dragovic R.A. et al. Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia // *Placenta*. 2012. Suppl. 33. P. S48–S54.
45. Elfeky O., Longo S., Lai A. et al. Influence of maternal BMI on the exosomal profile during gestation and their role on maternal systemic inflammation // *Placenta*. 2017. Vol. 50. P. 60–69.
46. Harris L.K., Smith S.D., Keogh R.J. et al. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177. № 4. P. 2103–2105.
47. Chim S.S., Shing T.K., Hung E.C. et al. Detection and characterization of placental micro-RNAs in maternal plasma // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. № 3. P. 482–490.
48. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z. et al. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes // *Placenta*. 2013. Vol. 34. № 5. P. 436–442.
49. Marques F.K., Campos F.M.F., Filho O.A.M. et al. Circulating microparticles in severe preeclampsia // *Clin. Chim. Acta*. 2012. Vol. 414. P. 253–258.
50. Pillay P., Maharaj N., Moodley J., Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies // *Placenta*. 2016. Vol. 46. ID 18.
51. Salomon C., Scholz-Romero K., Sarker S. et al. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. № 3. P. 598–609.
52. Chen Y., Huang Y., Jiang R. et al. Syncytiotrophoblast – derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 119. № 3. P. 234–238.
53. Biró O., Föthi Á., Alasztics B. et al. Circulating exosomal and Argonaute-bound microRNAs in preeclampsia // *Gene*. 2019. Vol. 692. P. 138–144.
54. Shen L., Li Y., Li R. et al. Placenta-associated serum exosomal miR-155 derived from patients with preeclampsia inhibits eNOS expression in human umbilical vein endothelial cells // *Int. J. Mol. Med.* 2018. Vol. 41. № 3. P. 1731–1739.

### The Role of Extracellular Vesicles in the Development of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia

A.A. Morgoyeva, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., N.Yu. Sakvarelidze, PhD, A.S. Zikova, I.V. Olisayeva

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

Contact person: Alana A. Morgoyeva, morgoyeva.a@mail.ru

*Preeclampsia is the most severe and dangerous complication of pregnancy, which can lead to systemic disorders in the mother's body. This disease has many different developmental mechanisms and, given the lack of reliable diagnostic system to this day, it remains difficult to diagnose.*

*As an etiology, the placental form indicates a defect in the remodeling of spiral arteries, which ultimately leads to systemic endothelial dysfunction and inflammatory response.*

*There is a hypothesis that cross-interactions of placental and maternal cells are mediated by extracellular vesicles. Current research provides evidence that placental exosomes can play an important role in intercellular communications, which, in turn, can contribute to placenta and the development of maternal-fetal vascular metabolism.*

*Today, the role of exosomes in the etiology and development of pregnancy complications has not been sufficiently studied. Available data indicate that the composition, properties and biological activity of exosomes may change due to complications of pregnancy. Placental exosomes can be seen as biomarkers of the pathological course of early pregnancy in symptom-free patients.*

*In order to determine their exact role in the development of pregnancy pathologies, it is necessary to use a unified, but correct standard for their isolation. Studying the composition of placental exosomes from the blood of pregnant women with pregnancy pathologies and comparing it with healthy women could lead to the development of methods for early diagnosis of pregnancy pathologies.*

*Despite many studies, the etiology of preeclampsia has not been studied enough. It is necessary to study in depth the features of the influence of extracellular vesicles of syncytiotrophoblasts derivatives on maternal macrophages in order to find out the mechanisms by which the activity of macrophages is regulated at the border between mother and fetus.*

*It is necessary to use the most modern medical advances in order to determine the exact cellular or molecular pathways that stimulate the production of placental extracellular vesicles, which can contribute to the development of preeclampsia, and which will also help seek and find ways to prevent disease in the initial stages.*

**Key words:** preeclampsia, extracellular vesicles, exosomes, syncytiotrophoblast



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>

# К вопросу об использовании иглорефлексотерапии в профилактике и лечении привычного выкидыша

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
В.А. Линде, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Б.В. Аракелян, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Н.А. Татарова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Баранцевич Е.Р., Линде В.А. и др. К вопросу об использовании иглорефлексотерапии в профилактике и лечении привычного выкидыша // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 32. С. 14–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-32-14-19

*Частота самопроизвольного выкидыша в России достигает 15–23% всех беременностей. К основным причинам относятся генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, тромбофилические, идиопатические (возможно, нераспознанные иммунные). Несомненные факторы риска – возраст матери и психогенный стресс. Многообразие и многоуровневость патогенетических механизмов, затрагивающих психологическое состояние женщины, ее эндокринный и иммунный статусы, при жестком ограничении фармакологических возможностей, обусловленном беременностью, требуют поиска дополнительных альтернативных ресурсов для повышения эффективности проводимой терапии. Одним из таких ресурсов является иглорефлексотерапия.*

**Ключевые слова:** самопроизвольный выкидыш, привычный выкидыш, рецепторный аппарат эндометрия, иглорефлексотерапия

Согласно национальному руководству по акушерству, самопроизвольным выкидышем (СВ) считается самопроизвольное изгнание, или экстракция, эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует гестационному возрасту до 22 недель беременности [1]. Поскольку выкидыш – самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока [2], собственно гестационный срок в последние 20 лет меняется в зависимости от уровня медицины. Биологический срок гестации, коррелирующий с самостоятельной жизнеспособностью плода, как указано в руководстве по акушерству и гинекологии, соответствует 28 неделям при массе плода 1000 г [3].

Еще одна форма патологии при беременности – развивающаяся (замершая) беременность (НБ). НБ – подтвержденная ультразвуковая нежизнеспособность беременности (гибель плода) в отсутствие кровотечения [1, 2].

В соответствии с национальным руководством и определением Всемирной организации здравоохранения, под привычным выкидышем (ПВ) понимают наличие в анамнезе женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 недель [1]. Вместе с тем многие специалисты, занимающиеся проблемой привычных потерь плода, считают целесообразным обследование и при необходимости лечение супружеской пары при наличии





у женщины двух и более последовательных потерь беременности от одного и того же партнера. При этом некоторые исследователи сходятся во мнении о необходимости проведения тщательного клинико-лабораторного обследования и в ряде случаев лечения даже после одной НБ [4, 5]. С учетом демографических показателей в стране последнее вполне обоснованно [6].

По данным мировой литературы, частота самопроизвольного прерывания беременности на сроке до 22 недель колеблется в достаточно широком диапазоне – от 10 до 31% [7, 8]. Например, в США, по разным оценкам, ежегодно случается от 750 000 до 1 000 000 СВ [9]. В России частота СВ составляет 15–23%. Согласно общемировым данным, около 80% СВ происходит на сроке до 12 недель беременности [7, 10].

В настоящее время основными причинами СВ считаются генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические и тромбофилические. При исключении всех перечисленных причин говорят о неясном или идиопатическом генезе СВ [11]. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, причинами большинства идиопатических выкидышей являются нераспознанные иммунные нарушения [12]. Для реализации ряда причин характерны определенные сроки беременности. Так, анэмбриония и андрогенизация имеют место, как правило, на ранних сроках беременности [2, 13]. Хромосомные нарушения приводят к нарушению беременности на сроке до 11 недель [14]. Выкидыши, обусловленные избытком или недостатком гормонов, чаще регистрируются до десяти недель беременности, в то время как аутоиммунные процессы нарушают течение беременности обычно после десяти недель [15].

Выделяют три этапа (типа) развития гормонального невынашивания на ранних сроках: исходную или постепенно формирующуюся с увеличением срока беременности недостаточность желтого тела (до семи недель), нарушение прогестеронового лютеоплацентарного перехода (7–11-я неделя), увеличение латентного периода начала секреции и продукции прогестерона плацентой (с 12 недель) [16].

Большинство анатомических причин реализуется до 11–12-й недели беременности, тогда как истмикоцервикальная недостаточность встречается на более поздних сроках [13, 17].

Несомненными факторами риска СВ и НБ являются возраст матери и психогенный стресс [18–20]. Так, результаты метаанализа показывают, что психологические факторы способны увеличить риск СВ независимо от его причины примерно на 42% [21]. Данные, основанные на когортных исследованиях в африканских странах, свидетельствуют о том, что риск СВ увеличивается с повышением уровня образования [22].

Ведущей эндокринной причиной СВ и ПВ считается гипопрогестеронемия, непосредственно связанная с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ)

менструального цикла. В частности, О.А. Пустотина и А.Э. Ахмедова [23] утверждают, что НЛФ – центральное звено патогенеза ПВ. НЛФ регистрируется у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле [24]. При этом сама НЛФ полиэтиологична.

Недостаточность лютеиновой фазы у женщин с ПВ часто обусловлена гиперсекрецией лютеинизирующего гормона при гипосекреции фолликулостимулирующего гормона в первой фазе менструального цикла, что приводит к гипоэстрогении на этапе формирования доминантного фолликула. Как следствие, неполноценное развитие доминантного фолликула, преждевременная индукция мейоза, внутрифолликулярное перезревание и дегенерация ооцита. В такой ситуации при наступлении беременности из-за недостаточного развития гранулезной ткани формируется неполноценное желтое тело со сниженной продукцией прогестерона [25].

Между тем НЛФ может формироваться и вследствие поражения рецепторного аппарата эндометрия как проявление недостаточной реакции эндометрия на нормальный уровень гормонов, продуцируемых яичниками. В этом случае созревание фолликулов происходит нормально, беременность наступает, однако из-за снижения экспрессии рецепторного аппарата или экспрессии генов, отвечающих за рецепторы, развивается НЛФ, приводящая к СВ. При этом варианте развития НЛФ при ультразвуковом исследовании выявляют тонкий эндометрий, отсутствие его слоистости, измененный маточный кровоток. При обследовании на фоне нормальных уровней гормонов в крови по тестам функциональной диагностики обнаруживается НЛФ [26].

Поражение рецепторного аппарата эндометрия достаточно часто является следствием хронического эндометрита, что обуславливает единый патогенез нарушений эндокринной и иммунной систем на ранних этапах имплантации при непосредственном или опосредованном участии инфекций [27, 28]. Исследования последних лет показали, что на фоне хронического эндометрита изменяется локальный иммунитет. Так, при нормально протекающей беременности желтое тело, а позже плацента вырабатывают достаточное количество прогестерона. В его присутствии активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который увеличивает активность Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) и снижает активность Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1). В результате наблюдается сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов 4-го, 6-го и 10-го типов, продуцируемых Th2. Одновременно снижаются выработка провоспалительных цитокинов Th1 (интерлейкин 2, интерферон, фактор некроза опухоли) и активность естественных киллерных клеток. При СВ на фоне хронического эндометрита изменяются соотношения противо- и провоспалительных цитокинов, значительно снижается уровень прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, что приводит

к увеличению активности естественных киллерных клеток примерно в четыре раза [29–31].

Кроме того, хронический эндометрит может приводить к нарушению процессов дифференцировки ворсин хориона и васкуло- и ангиогенеза в их строме, что во многом определяет негативный сценарий развития беременности [32].

Как известно, в отличие от физиологического течения беременности при развивающемся СВ достоверно снижены уровни диагностически значимых факторов роста – фактора роста плаценты и сосудистого эндотелиального фактора роста [31, 33, 34].

Отдельную группу причин СВ и ПВ составляют антифосфолипидный синдром и другие тромбофилические состояния [14, 35]. ПВ является одной из акушерских проблем, ассоциированных с циркуляцией в крови матери антифосфолипидных антител, наряду с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения, преэклампсией и плацентарной недостаточностью [36, 37].

Еще одна практически самостоятельная причина поздних СВ и преждевременных родов – истмико-цервикальная недостаточность [38].

В мировой литературе позиция о необходимости и целесообразности лечения угрожающего и начавшегося СВ неоднозначна [39]. Однако в последние годы все больше специалистов высказываются за проведение лечения [40]. Необходимость лечения СВ, за исключением, может быть, первых четырех-пяти недель, при наличии жизнеспособного плода сомнений не вызывает [1, 2]. Речь прежде всего идет о симптоматической гемостатической терапии и снятии болевого синдрома. Используют такие препараты, как этамзилат, транексамовая кислота, дротаверина гидрохлорид, препараты магния. Рекомендуются витаминотерапия, в частности применение фолиевой кислоты [41].

Необходимость прогестероновой поддержки, равно как недостатки и преимущества микронизированного прогестерона и дидрогестерона, активно обсуждается на протяжении последних 20 лет как в мировой, так и в отечественной литературе [42, 43]. При этом сторонники прогестероновой поддержки акцентируют внимание на ее иммуномодулирующей и нейротекторной составляющей [28, 44].

При антифосфолипидном синдроме предлагают использовать фраксипарин, иммуноглобулины, микродозы аспирина и т.д. [45–47], при истмико-цервикальной недостаточности – швы на шейке матки, pessaries и их комбинации [38].

С учетом многообразия и многоуровневости патогенетических механизмов развития СВ и ПВ, затрагивающих психологическое состояние женщины и ее эндокринный и иммунный статусы, при жестком ограничении фармакологических возможностей, связанном с беременностью, для повышения эффективности проводимой терапии требуется поиск дополнительных альтернативных ресурсов. Одним из таких ресурсов является иглорефлексотерапия (ИРТ) [13, 48].

В рандомизированных контролируемых исследованиях подтверждена эффективность ИРТ при снятии болевого синдрома, ассоциируемого с беременностью, независимо от ее срока [49–51]. Согласно доплерометрическим показателям кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса у беременных с угрожающим СВ на сроке 20–22 недели, на фоне ИРТ снижаются показатели кривых скоростей кровотока в пуповинной и средней мозговой артериях на 25% от исходного уровня, что говорит об улучшении фетоплацентарного и мозгового кровотока плода [52]. О токолитическом эффекте ИРТ свидетельствует анализ частотно-амплитудных характеристик сокращений матки [53]. Так, сразу после акупунктурного воздействия снижаются частота, амплитуда и увеличивается период сокращений как в правых, так и в левых отделах матки. Через 20 минут после акупунктурного воздействия сокращения на обеих сторонах матки не регистрируются. Через три сеанса иглорефлексотерапии у подавляющего большинства беременных маточные сокращения отсутствуют.

По мнению О.А. Романовой и соавт. [54], лечебный эффект ИРТ при угрожающем СВ, в частности, объясняется нормализацией процессов регуляции в нервной системе и, как следствие, восстановлением гомеостаза всего организма.

По данным Н.А. Жаркина и соавт. [55], воздействие инфракрасным низкоинтенсивным лазером в импульсном режиме на органоспецифические акупунктурные точки влагаллища эффективно при угрожающей ранней потере беременности и профилактике ПВ.

D. Betts и соавт. [56] и D. Jiang и соавт. [57] считают, что ИРТ можно рассматривать как один из разделов комплексной терапии СВ и профилактики ПВ.

Важным этапом профилактики и лечения ПВ являются реабилитационные мероприятия вне беременности [1, 7, 24, 58].

Один из важнейших вопросов, решаемых на этапе подготовки женщины с СВ в анамнезе к беременности, – восстановление чувствительности рецепторного аппарата эндометрия [27, 37]. Очевидно, что антибиотикотерапия в данном аспекте малоэффективна и вряд ли может рассматриваться в качестве базисной [10, 59].

По мнению В.М. Сидельниковой [25], одним из эффективных методов лечения нарушений рецепторного аппарата эндометрия является ИРТ. Эффективность ИРТ при рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах обсуждается уже давно. Так, данные систематического обзора и метаанализа свидетельствуют об эффективности ИРТ при рецидивирующей инфекции мочевых путей [60]. Ее эффективность при хроническом эндометрите подтверждают результаты исследования А.В. Самойловой и соавт. [61]. На улучшение работы рецепторного аппарата эндометрия на фоне проводимой ИРТ косвенно указывает и достаточно широкое ее использование в качестве вспомогательного мето-



да при проведении программ экстракорпорального оплодотворения и подготовки к ним [62–64].

Как уже отмечалось, психогенный стресс и тревожно-депрессивные состояния – значимые факторы риска СВ, особенно ПВ [21, 65]. Неспецифический психотерапевтический эффект ИРТ и ее специфическое нейрофизиологическое действие, позволяющие нормализовать показатели электроэнцефа-

лограммы и активировать систему эндорфинов, хорошо известны [66].

Таким образом, эффективность ИРТ, применяемой в целях лечения СВ и профилактики ПВ, сомнений не вызывает. Однако вопросы места и роли ИРТ в интегративном комплексном лечении СВ и профилактике ПВ в зависимости от особенностей их патогенеза требуют дальнейшего всестороннего изучения. ❁

## Литература

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации. М., 2016.
3. Многотомное руководство по акушерству и гинекологии. Т. 3 / под ред. П.А. Белошапко и С.М. Беккера. М.: Медицина, 1964.
4. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Аушева А.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. 55. № 1. С. 91–94.
5. Levang E., Limbo R., Ziegler T.R. Respectful disposition after miscarriage: clinical practice recommendations // MCN Am. J. Matern. Child Nurs. 2018. Vol. 43. № 1. P. 19–25.
6. Радзинский В.Е., Пустотина О.А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
7. Богданова Г.С., Зайдиева З.С., Магометханова Д.М. и др. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему // Медицинский совет. 2012. № 3. С. 67–71.
8. Kharazmi E., Fallah M., Luoto R. Miscarriage and risk of cardiovascular disease // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010. Vol. 89. № 2. P. 284–288.
9. Walter M.A., Alvarado M.S. Clinical aspects of miscarriage // MCN Am. J. Matern. Child Nurs. 2018. Vol. 43. № 1. P. 6–12.
10. Манкевич Я.Б., Аксененко В.А., Нежданов И.Г. Некоторые аспекты привычного невынашивания беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № 5. С. 231–236.
11. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2013. Т. 18. № 4–1. С. 1309–1312.
12. Линник А.П., Москалец О.В., Буянова С.Н. Иммунологическая характеристика различных клинических вариантов невынашивания беременности: патогенетические и компенсаторно-приспособительные аспекты // Актуальная биотехнология. 2014. Т. 10. № 3. С. 58–63.
13. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1 (53). С. 3–9.
14. Беляева М.А., Бобров С.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. № 3. С. 118–123.
15. Janosević D.R., Lilić V., Basic H. et al. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 68. P. 41–45.
16. Бескровный С.В., Гайворонских Д.И., Долгов Г.В. и др. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 4. С. 284–288.
17. Замотина И.В., Мессия Н.В., Полубенцев Д.Ю., Оленева М.А. Эффективность консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 5. С. 49–53.
18. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H. et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study // BMJ. 2019. Vol. 364. ID l869.
19. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности // Вестник Ивановской государственной медицинской академии. 2016. № 4. С. 37–41.
20. Agenor A., Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management // Womens Health (Lond.). 2015. Vol. 11. № 4. P. 527–541.
21. Qu F., Wu Y., Zhu Y.H. et al. The association between psychological stress and miscarriage: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 1731.
22. Moradinazar M., Najafi F., Nazar Z.M. et al. Lifetime prevalence of abortion and risk factors in women: evidence from a cohort study // J. Pregnancy. 2020.

23. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Медицинский совет. 2016. № 4. С. 130–136.
24. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008.
25. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
26. Михалевиц С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения // Медицинские новости. 2012. № 2. С. 12–18.
27. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
28. Осипова Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности // Гинекология. 2014. № 3. С. 14–17.
29. Raghupathya R., Al-Mutawa E., Al-Azemib M. et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery // J. Reprod. Immunol. 2009. Vol. 80. № 1–2. P. 91–99.
30. Hudić I., Fatusić Z. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and Th1/Th2 cytokine in women with threatened spontaneous abortion // J. Perinat. Med. 2009. Vol. 37. № 4. P. 338–342.
31. Дубровина С.О., Маклюк А.М., Линде В.А., Маркарьян И.В. Патогенетические аспекты невынашивания ранних сроков беременности // Медицинский вестник Юга России. 2011. № 2. С. 63–68.
32. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. № 4. С. 612–620.
33. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода. Диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
34. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 444.
35. Шляхтенко Т.Н., Алябьева Е.А., Аржанова О.Н. и др. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. LXIV. № 5. С. 69–76.
36. Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility // J. Reprod. Immunol. 2009. Vol. 80. № 1–2. P. 132–145.
37. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
38. Шалина Р.И. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2015. № 1. С. 40–43.
39. Schreiber C.A., Chavez V., Whittaker P.G. et al. Treatment decisions at the time of miscarriage diagnosis // Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 128. № 6. P. 1347–1356.
40. Gallot V., Nedellec S., Capmas P. et al. Early recurrent miscarriage: evaluation and management // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2014. Vol. 43. № 10. P. 812–841.
41. Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения // Гинекология. 2017. № 2. С. 59–65.
42. Walch K., Hefler L., Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial // Fetal Neonatal Med. 2005. Vol. 18. P. 265–269.
43. Серова О.Ф., Соваев Н.И., Марченко С.Ю. и др. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 38. С. 24–27.
44. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Yang Z., Wang K.K. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms // Front. Neurosci. 2013. Vol. 13. № 7. P. 108–112.
45. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н., Сельков С.А. Клинико-патогенетическое обоснование использования ВВИГ у женщин с невынашиванием беременности на фоне АФС // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. Спецвыпуск. С. 88–89.
46. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Шогирадзе Л.Д. Опыт применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с невынашиванием и хроническим эндометритом // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 5. С. 21–31.
47. Кумыкова З.Х. Применение фраксипарина во время планирования и ведения беременности при привычном невынашивании // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4 (10). С. 77–80.
48. Soliday E., Mammenga S., Higgins K. Engaging practitioners in advancing research on acupuncture in pregnancy // J. Altern. Complement. Med. 2015. Vol. 21. № 11. P. 707–712.
49. Betts D., Smith C.A., Dahlen H.G. Does acupuncture have a role in the treatment of threatened miscarriage? Findings from a feasibility randomised trial and semi-structured participant interviews // BMC Pregnancy Childbirth. 2016. Vol. 16. № 1. P. 298.



50. Bishop A., Ogollah R., Bartlam B. et al. Evaluating acupuncture and standard care for pregnant women with back pain: the EASE Back pilot randomised controlled trial (ISRCTN49955124) // Pilot Feasibility Stud. 2016. Vol. 2. ID 72.
51. Bergamo T.R., Latorraca C.O.C., Pachito D.V. et al. Conclusions and methodological quality of systematic reviews on acupuncture in acute conditions associated with pregnancy // Acupunct. Med. 2018. Vol. 36. № 3. P. 146–152.
52. Линде В.А., Романова О.А., Боташева Т.Л., Железнякова Е.В. Оптимизация комплексного лечения угрожающих преждевременных родов на основе стереофункциональных особенностей системы «мать – плацента – плод» // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 2 (1). С. 107–110.
53. Линде В.А., Боташева Т.Л., Романова О.А. и др. Стереофункциональные особенности системы «мать – плацента – плод» в оптимизации комплексного лечения угрожающих преждевременных родов // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 4. С. 95–100.
54. Романова О.А., Боташева Т.Л., Гимбут В.С. и др. Гемодинамические реакции маточно-плацентарно-плодового комплекса при использовании иглорефлексотерапии в лечении угрожающих преждевременных родов в зависимости от стереофункциональной специфики системы «мать – плацента – плод» // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. С. 48.
55. Жаркин Н.А., Цыбульская О.В., Бурова Н.А. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности // Лекарственный вестник. 2012. Т. 6. № 8. С. 3–6.
56. Betts D., Smith C.A., Hannah D.G. Acupuncture as a therapeutic treatment option for threatened miscarriage // BMC Complement. Altern. Med. 2012. Vol. 12. ID 20.
57. Jiang D., Li L., Wan S., Meng F. Acupuncture and Chinese herbal medicine effects on assisted reproductive technology: six cases and their clinical significance // Med. Acupunct. 2019. Vol. 31. № 6. P. 395–406.
58. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. № 5. С. 55–61.
59. Мелкозёрнова О.А., Баишмакова Н.В., Пацюк О.В., Погорелко Д.В. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 5. С. 31–35.
60. Qin X., Coyle M.E., Yang L. et al. Acupuncture for recurrent urinary tract infection in women: A systematic review and meta-analysis // BJOG. 2020.
61. Самойлова А.В., Чернышов В.В., Левицкая В.М., Сидоров А.Е. Нормализация гемодинамики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ) нелекарственными методами // Medicus. 2015. Vol. 3. № 3. С. 23–25.
62. Cheong Y.C., Dix S., Ng E.H.Y. et al. Acupuncture and assisted reproductive technology // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 7. CD006920.
63. Rubin L.H., Cantor D., Marx B.L. Recurrent pregnancy loss and traditional Chinese medicine // Med. Acupunct. 2013. Vol. 25. № 3. P. 232–237.
64. Smith C.A., Ussher J.M., Perz J. et al. The effect of acupuncture on psychosocial outcomes in women suffering from infertility: a pilot randomized controlled trial // J. Altern. Complement. Med. 2011. Vol. 17. № 10. P. 923–930.
65. Cheung C.S., Chan C.H., Ng E.H. Stress and anxiety-depression levels following first-trimester miscarriage: a comparison between women who conceived naturally and women who conceived with assisted reproduction // BJOG. 2013. Vol. 120. № 9. P. 1090–1097.
66. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. М.: Медицина, 1982.

### On the Use of Acupuncture in the Prevention and Treatment of Habitual Miscarriage

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Ye.R. Barantsevich, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.A. Linde, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, B.V. Arakelyan, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.A. Tatarova, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> City Aleksandrov' Hospital, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

*The frequency of spontaneous miscarriage in Russia reaches 15-23% of all pregnancies. The main causes include genetic, anatomical, endocrine, infectious, immunological, thrombophilic, idiopathic (possibly unrecognized immune). The undoubted risk factors are: the mother's age and psychogenic stress. The variety and multilevel nature of pathogenetic mechanisms affecting the psychological state of a woman, her endocrine and immune statuses, with severe limitations of pharmacological capabilities due to pregnancy, require the search for additional alternative resources to increase the effectiveness of therapy. Acupuncture is one of these resources.*

**Key words:** spontaneous miscarriage, habitual miscarriage, endometrial receptor apparatus, acupuncture

# Поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Тактика лечения

*Вирус папилломы человека (ВПЧ) – общее название группы вирусов, широко распространенных в мире. Лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. В рамках маркетинговой сессии, организованной при поддержке компании «Ацино», прозвучал доклад ведущего эксперта в области гинекологии, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии, заслуженного деятеля науки Республики Татарстан, заведующей отделением гинекологии клинической больницы № 2 Ларисы Ивановны МАЛЬЦЕВОЙ. Она рассказала о тактике лечения поражений шейки матки, вызванных ВПЧ.*

**И**нфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска запускает механизм трансформации клеток слизистой оболочки и приводит к развитию рака шейки матки (РШМ). Ежегодно в мире диагностируется около 570 000 новых случаев этого злокачественного новообразования. Рост заболеваемости за последние десять лет составил 7,8%, смертности – 13,1%. Примерно в 60% случаев РШМ выявляется у женщин старше 45 лет и в 20% – у женщин старше 65 лет.

Последние годы наблюдается тенденция к росту частоты выявления РШМ в молодой популяции (шесть-семь новых случаев) и пожилой популяции – 17 случаев на 100 тыс. женщин<sup>1</sup>. Пик заболеваемости цервикальным раком приходится на возраст 40–49 лет. Не случайно основной целью гло-

бальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на период 2020–2030 гг. по ликвидации РШМ стало снижение уровня смертности от данного заболевания. В перспективе порог заболеваемости должен составлять четыре случая рака шейки матки на 100 тыс. женщин в год. Перед мировым здравоохранением поставлены задачи, которые необходимо выполнить к 2030 г.<sup>2</sup>:

- 90% девочек должны быть вакцинированы против ВПЧ к 15 годам;
- 70% женщин должны проходить скрининг с помощью высокопроизводительного теста к 35 годам, а затем к 45 годам;
- 90% женщин с заболеванием шейки матки (предраком и инвазивным раком) должны получать соответствующее лечение.

Эксперты ВОЗ рекомендуют комплексный подход к профилактике РШМ и борьбе с ним. При этом алгоритм действий предусматривает наблюдение за здоровьем женщины на протяжении всей жизни. Так, в целях первичной профилактики РШМ предусмотрено не только проведение вакцинации против ВПЧ, но и информирование детей 9–14 лет о пользе здорового образа жизни, половое воспитание с учетом возраста и культуры, пропаганда использования презервативов. В свою очередь вторичная профилактика – скрининг РШМ у женщин старше 30 лет позволяет выявлять предраковые поражения на стадии, на которой они легко поддаются лечению.

На сегодняшний день известно около 200 типов ВПЧ, из которых не менее 25 признаны канцерогенными. Из 14 типов ВПЧ с наи-

<sup>1</sup> WHO Human papillomavirus and cervical cancer // [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/)

<sup>2</sup> Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ускорения ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения // [www.who.int/publications/i/item/9789240014107](http://www.who.int/publications/i/item/9789240014107).

более высоким онкогенным риском ассоциируются вирусы 16-го, 18-го и 45-го типов.

Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным и персистирующим. Около 90% случаев инфицирования ВПЧ остаются незамеченными в течение двух лет, и лишь у 10% женщин отмечается персистенция инфекции. Для персистирующей ВПЧ-инфекции характерно выявление типоспецифической ДНК ВПЧ при повторном взятии образца через 6–12 месяцев. Риск развития предракового поражения шейки матки повышен именно у женщин с персистирующим ВПЧ.

У женщин в возрасте 30–35 лет опасность персистенции ВПЧ увеличивается в десять раз по сравнению с женщинами более молодого возраста. Наиболее высокий риск персистенции ВПЧ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) наблюдается у женщин в возрасте старше 50 лет, имеющих сексуальные отношения с молодыми мужчинами<sup>3</sup>.

Наибольшую опасность в отношении риска развития РШМ представляют 16-й, 18-й, 45-й генотипы ВПЧ. Важно, что количество вируса отражает активность процесса. Персистенция ВПЧ 16-го, 18-го и 45-го типов в совокупности является причиной развития плоскоклеточного рака в 75% случаев и аденокарциномы в 94% случаев. Причем 18-й и 45-й типы чаще ассоциируются с аденокарциномой.

Транзиторная (эписомальная) форма ВПЧ нередко встречается у молодых женщин. Различают транзиторную форму со стой-

ким отрицательным ответом – вирус исчезает через 12 месяцев и нестойким отрицательным ответом – через 12 месяцев вирус сохраняется в отсутствие поражения шейки матки.

Латентная форма носительства ВПЧ характеризуется персистенцией в течение двух и более лет без изменений шейки матки. Эта форма опасна непрогнозируемым риском трансформации в дисплазию шейки матки. Интегративная форма существования ВПЧ – интеграция клеточной ДНК, сопровождающаяся тяжелым поражением шейки матки.

Транзиторная форма с нестойким отрицательным ответом относится к малым формам поражения шейки. При ВПЧ-инфекции они отличаются длительной персистенцией при нормальных цитологических результатах. Малые формы поражения шейки матки могут реализоваться в появлении атипичных клеток – дисплазии низкой LSIL (low grade SIL) и высокой HSIL степени (high grade SIL) к концу второго года наблюдения.

У многих молодых женщин возможна самоэлиминация ВПЧ в течение двух лет. Тем не менее в 10% случаев за тот же период может наблюдаться прогрессирование до диспластических изменений цервикального эпителия второй степени (CIN II) и более. Обнаружение ВПЧ в отсутствие клинических или субклинических проявлений инфекции ассоциируется с 250-кратным увеличением риска развития РШМ<sup>4</sup>. В связи с этим необходимо своевременно выявлять носительство онкогенных типов ВПЧ и начинать лечение до развития предраковых поражений шейки матки.

К факторам риска персистенции ВПЧ относят:

- ✓ тип и онкогенность вируса;
- ✓ раннее начало половой жизни;
- ✓ наличие более пяти партнеров;
- ✓ паритет (количество рожденных детей) и юный возраст при рождении первого ребенка;
- ✓ наличие других инфекций, передаваемых половым путем, бактериальный вагиноз, хронические воспалительные заболевания;
- ✓ игнорирование барьерной контрацепции;
- ✓ курение;
- ✓ альтернативные виды секса;
- ✓ частые внутриматочные вмешательства;
- ✓ вторичный иммунодефицит.

Может ли CIN, ассоциированная с ВПЧ, регрессировать самостоятельно? Установлено, что дисплазия слабо выраженной степени (CIN I) регрессирует в 57% случаев, в 32% – персистирует, но инвазивный рак развивается в 1% случаев. При CIN II регрессия наблюдается в 43% случаев, персистенция – в 35%. В 22% случаев патологический процесс прогрессирует, причем инвазивный рак формируется у 5% женщин. Даже у женщин с CIN III, которая считается абсолютным предраковым состоянием, в 32% случаев возможна регрессия. HSIL – CIN II и CIN III развивается, как правило, в течение трех лет с момента инфицирования у 27% женщин<sup>5</sup>.

В исследованиях последних лет показано, что ВПЧ способствует активации воспалительного процесса в шейке матки. Развитию рака, вызванного ВПЧ, предшествует длительное хроническое воспаление шейки матки, которое во многих случаях возникает при участии других инфекционных агентов, передаваемых поло-

<sup>3</sup> Dillner J., Arbyn M., Unger E., Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination // Clin. Exp. Immunol. 2011. Vol. 163. № 1. P. 17–25.

<sup>4</sup> Muñoz N., Bosch F.X., Castellsagué X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 111. № 2. P. 278–285.

<sup>5</sup> Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Паавонен И. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012.

вым путем. При этом воспаление зависит от типа ВПЧ, имеется риск прогрессирования. При персистенции и трансформации ВПЧ происходит активация воспалительных путей, включая путь «циклооксигеназа – простагландин», в неопластических эпителиальных клетках, что способствует развитию иммунных клеток, инфильтрации, воспалению и прогрессированию опухоли. Продукция белков ВПЧ E5, E6, E7 способна повышать экспрессию циклооксигеназы и простагландина E2. Вероятно, это основная причина воспаления, вызванного ВПЧ. Кроме того, повреждение ДНК приводит к воспалению, вследствие гибели клетки из-за некроза воспаление усиливается. Накопление микроРНК, которые участвуют в процессах воспаления и старения, сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Интенсивность воспаления тесно связана со степенью поражения, а миграция макрофагов из эпителия в строму способствует продвижению диспластических клеток<sup>6</sup>.

Таким образом, можно выделить два ключевых момента, связанных с ВПЧ и воспалением, – исходное наличие воспалительного процесса в шейке матки и активацию воспалительного процесса на фоне дисплазии. Данные процессы взаимосвязаны: ВПЧ способствует воспалению, воспаление – прогрессированию ВПЧ. Возникает состояние, которое называется ВПЧ-ассоциированным цервицитом. ВПЧ-ассоциированный цервицит характеризуют упорное течение с низкой эффективностью стандартных методов лечения, высокая частота

дисбиотических состояний влагалища. В 30% случаев заболевание сопровождается формированием острых кондилом. При ВПЧ-ассоциированном цервиците обнаруживается сочетанная ВПЧ-инфекция из двух-трех вирусов с доминированием ВПЧ 16-го типа, а также нетяжелые атипические изменения эпителия у 19% и умеренные у 4,5% женщин<sup>7</sup>.

В настоящее время хорошо известно, что в развитии неопластических процессов в тканях шейки матки участвуют метаболиты эстрогенов. ВПЧ негативно влияет на обмен эстрадиола в клетках эпителия шейки матки. В норме концентрация метаболита эстрогена 2-гидроксистерона (2-ОНЕ1) превышает концентрацию 16-гидроксиэстрогена (16-ОНЕ1). При персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии образуется аномально высокое количество 16-альфа-ОНЕ1, что усиливает клеточную пролиферацию. Накопление же 4-гидроксиэстрогена (4-ОНЕ1) на фоне ВПЧ вызывает перерождение клеток-мишеней, приводя к развитию злокачественных новообразований<sup>8</sup>.

В патогенезе ВПЧ-ассоциированного РШМ появилось и еще одно звено – метилирование генов противоопухолевой защиты и их «молчание». ВПЧ способствует блокированию генов противоопухолевой защиты, они перестают контролировать опухолевый рост. Блокада (метилирование) генов противоопухолевой защиты в 21 раз повышает риск прогрессирования CIN<sup>9</sup>.

Сегодня активно изучается новая концепция развития РШМ – по-

ражение стволовых клеток в области зоны трансформации, которое приводит к быстрому прогрессированию злокачественного процесса. ВПЧ поражает полипотентные стволовые клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Поэтому при поражении ВПЧ стволовых клеток быстро формируется CIN II и III, и в течение одного года или двух лет развивается РШМ.

Для диагностики патологии шейки матки используют:

- цитологическое исследование;
- ВПЧ-тестирование;
- молекулярные маркеры;
- кольпоскопическое исследование.

Биопсия и выскабливание цервикального канала обязательны при наличии цитологических и кольпоскопических признаков атипичного эпителия.

В России рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии шейки матки. Цитологическое исследование женщинам в возрасте 21–29 лет выполняется один раз в три года, цитологический скрининг и ВПЧ-тестирование в возрасте 30–65 лет – один раз в пять лет или только цитология – ежегодно после 40 лет.

Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки и 24 международных сообществ, женщинам с выявленным ВПЧ проводят цитологический скрининг с 21 года. Существует два подхода к наблюдению за пациентками с CIN: консервативное с цитологическим исследова-

<sup>6</sup> Hemmat N., Baghi H.B. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer // Pathog. Dis. 2019. Vol. 77. № 5. P. fzt048.

<sup>7</sup> Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин // Акушерство и гинекология. 2017. № 6.

<sup>8</sup> Chung S.-H., Wiedmeyer K., Shai A. et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 23. P. 9928–9934.

<sup>9</sup> 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. 2011. № 1. С. 58–60.



нием, обследованием на ВПЧ, выполнением кольпоскопии и биопсии шейки матки и проведение эксцизионных процедур или абляции переходной зоны. Как правило, консервативное наблюдение рекомендуется женщинам до 24 лет, даже при наличии CIN II<sup>10</sup>.

По мнению российских экспертов, у молодых женщин и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) также предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев. Хирургическое лечение проводится в отсутствие регрессии через 18–24 месяца.

У женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при p16-негативном результате иммуногистохимического исследования допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии один раз в шесть месяцев в течение двух лет.

Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации<sup>11</sup>.

Таким образом, консервативное лечение показано:

- женщинам с малыми формами поражений ВПЧ – латентной персистирующей инфекцией, которая не исчезает через 12 месяцев персистенции;
- молодым женщинам с выявленными клетками плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS), CIN I, CIN II шейки матки при p16-негативном или слабopоложительном результате;

- пациенткам с хроническим цервицитом бактериальным или ВПЧ-ассоциированным;

- после хирургического лечения CIN II и CIN III для профилактики рецидива.

На сегодняшний день наиболее эффективными в терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки признаны лекарственные средства, регулирующие работу эпигенетических механизмов. К таким препаратам относят дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлат (Эпигаллат), индолкарбинол (Индинол Форто). Целесообразно также добавление к диете биологически активной добавки (БАД) Промисан, содержащей индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Указанные препараты обладают уникальными свойствами. Они воздействуют на основные звенья патогенеза диспластических процессов шейки. На фоне эпигенетической терапии препаратами на основе индол-3-карбинола, дииндолилметана, а также БАД, содержащей эпигаллокатехин-3-галлат, при цервиците, ассоциированном с ВПЧ, происходят избирательный апоптоз и элиминация вирус-инфицированных клеток, тормозится образование агрессивных метаболитов эстрадиола, вследствие чего блокируется переход вирус-инфицированных клеток в злокачественные. Кроме того, блокируется синтез вирусного онкобелка E7, восстанавливается активность эндогенного интерферона и повышается чувствительность к экзогенному интерферону. Восстанавливаются функциональные возможности иммунной системы шейки матки и влагалища. Эпигенетическая терапия также способствует деметилированию генов пролиферации и противоопухолевой

защиты, блокаде стволовых опухолевых клеток.

В многочисленных исследованиях доказана прямая противомикробная и противовирусная активность эпигаллокатехин-3-галлата (активного компонента БАД Эпигаллат) в отношении широкого спектра возбудителей, таких как *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, герпесвирусы, аденовирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита и гриппа. Кроме того, в последних публикациях сказано, что эпигаллокатехин-3-галлат способствует подавлению пролиферации клеток рака шейки матки, блокированию ангиогенеза<sup>12</sup>.

При ВПЧ-ассоциированном цервиците и CIN рекомендовано использование эпигаллокатехин-3-галлата в качестве БАД в комбинации с препаратом дииндолилметана для интравагинального введения Цервикон-ДИМ.

Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ на основе метаболита действующего вещества индол-3-карбинола – дииндолилметана разработан для безопасной и эффективной терапии диспластических заболеваний шейки матки. Цервикон-ДИМ стимулирует апоптоз и ускоряет элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, усиливает неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Цервикон-ДИМ непосредственно воздействует на патогенез CIN и препятствует опухолевой трансформации. Дииндолилметан относится к практически нетоксичным препаратам. При интравагинальном применении Цервикон-ДИМ демонстрирует высокую местную биодоступность, при этом он практически не попадает в системный крово-

<sup>10</sup> Moyer V.A. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 12. P. 880–891.

<sup>11</sup> Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М., 2020.

<sup>12</sup> Wang Y.-Q., Lu J.-L., Liang Y.R., Li Q.-S. Suppressive effects of EGCG on cervical cancer // Molecules. 2018. Vol. 23. № 9. P. 2334.

ток. Показанием для применения препарата Цервикон-ДИМ является лечение дисплазии (CIN) шейки матки независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции. Использование препарата Цервикон-ДИМ оправданно и в случае субклинического течения ВПЧ-инфекции для профилактики развития CIN шейки матки.

Цервикон-ДИМ применяют интравагинально по 100 мг два раза в сутки, длительность курса – 3–6 месяцев. Продолжительность курса лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Эффективность препарата Цервикон-ДИМ подтверждена в клинических исследованиях. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании на фоне применения дииндолилметана в виде интравагинальных суппозиторов в дозе 200 мг (100 мг два раза в сутки) у пациенток с CIN I–II в течение 180 дней наблюдалась полная регрессия CIN<sup>13</sup>.

Назначая эпигенетическую терапию женщинам с ВПЧ-инфекцией, врач должен учитывать такой важный момент, как наличие дисбиоза влагалища или бактериального вагиноза. Установлена тесная взаимосвязь между инфекцией ВПЧ и обогащением бактериями. В частности, бактерии рода *Sneathia* ассоциируются с новообразованиями шейки матки, бактерии рода *Prevotella* – со стойкой инфекцией ВПЧ<sup>14</sup>.

Дисбиоз и бактериальный вагиноз приводят к увеличению восприимчивости к инфекции ВПЧ шейки матки, вирусной адгезии, инвазии ВПЧ в геном клетки, про-

На сегодняшний день наиболее эффективными в терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки признаны лекарственные средства, регулирующие работу эпигенетических механизмов. К таким препаратам относят дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлат (Эпигаллат), индолкарбинол (Индинол Форто)

грессированию CIN. Не случайно лечение бактериального вагиноза связывают с лучшим исходом поражений шейки матки<sup>15</sup>.

При бактериальном вагинозе, трихомонадном и кандидозном вагините, смешанных вагинальных инфекциях применяют препарат Нео-Пенотран Форте. Суппозитории препарата Нео-Пенотран Форте содержат метронидазол, характеризующийся антибактериальным и противотрихомонадным эффектами, и миконазол, оказывающий противогрибковое действие. В исследовании микробиологические показатели излечения на фоне терапии препаратом Нео-Пенотран Форте были получены в 100% случаев для трихомониоза, в 96,2% – для бактериального вагиноза и 90% – для кандидоза. При смешанных инфекциях общий микробиологический показатель излечения достиг 92%.

Применение препарата Нео-Пенотран Форте, содержащего метронидазол и миконазол, считается клинически доказанным медицинским подходом к лечению вагинальных инфекций с точки зрения эффективности и скорости достижения результата.

Итак, терапевтическое действие препарата Цервикон-ДИМ при дисплазии шейки матки

можно усилить предварительным лечением бактериального вагиноза, совместным применением БАД Эпигаллат и иммуномодуляторов. В частности, лечение ВПЧ-ассоциированного цервицита с CIN I на первом этапе предполагает проведение антибактериальной терапии (амоксциллин/клавуланат и джозамицин) и назначение БАД Эпигаллат 270 мг три раза в день. При наличии бактериального вагиноза или кольпита показана терапия препаратами Нео-Пенотран или Гайномакс в сочетании с пробиотиками. На втором этапе лечения к БАД Эпигаллат добавляют интравагинальный препарат Цервикон-ДИМ по одной свече два раза в сутки в течение трех месяцев. При CIN II у молодых женщин терапию препаратом Цервикон-ДИМ целесообразно сочетать с Эпигаллатом и Полиоксидонием. Как известно, Полиоксидоний воздействует на все звенья иммунитета, в том числе эффективен при наличии ВПЧ-инфекции.

Таким образом, тактика ведения пациенток с поражением шейки матки, ассоциированным с ВПЧ, должна быть комплексной с применением средств эпигенетического действия. ☺

<sup>13</sup> Ashrafiyan 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.

<sup>14</sup> Cheng L., Norenhaq J., Hu Y.O. et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women // NPJ Biofilms Microbiomes. 2020. Vol. 6. № 1. P. 39.

<sup>15</sup> Liang Y., Chen M., Qin L. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia // Infect. Agent. Cancer. 2019. Vol. 14. P. 29.

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
**статей**

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*

## Современный взгляд на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин: фокус на Орцепол ВМ

Обсуждению современных подходов к фармакотерапии воспалительных заболеваний женских половых органов был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании World Medicine в рамках XV Научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 5 сентября 2021 г.). Особый акцент был сделан на особенностях применения нового комбинированного препарата Орцепол ВМ для эмпирической антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза.



Профессор, д.м.н.  
Е.В. Ших

### Новое в фармакотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза

и имидазолов считаются наиболее рациональными и апробированными.

Сегодня в России используются около 30 групп антибиотиков. Высоким бактерицидным действием характеризуются фторхинолоны и нитроимидазолы. Они представляют серьезную альтернативу бета-лактамам антибиотикам. Большой клинический опыт накоплен в отношении ципрофлоксацина – фторхинолона второго поколения с широким антимикробным и бактерицидным спектром действия.

Особое значение для медицинской практики имеет высокая активность ципрофлоксацина в отношении патогенных и условно-патогенных грамотрицательных аэробных микроорганизмов и стафилококков. Бактерицидный эффект ципрофлоксацина обусловлен прежде всего способностью ингибировать ДНК-гиразу микробной клетки. К особенностям его механизма действия относятся также длительный постантибиотический эффект и медленное развитие резистентности. Не случайно ципрофлоксацин включен в Евразийские клинические рекомендации (2016) как препарат выбора для лечения

ВЗОМТ в амбулаторных условиях. Кроме того, ципрофлоксацин входит в оптимальный перечень (формуляр) антимикробных препаратов для медицинских организаций первого уровня (взрослое население).

Как уже отмечалось, ципрофлоксацин обладает широким антимикробным спектром, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий. В то же время он демонстрирует достаточно низкую активность в отношении анаэробных микроорганизмов. Между тем анаэробные микроорганизмы наряду с традиционными аэробными возбудителями могут встречаться при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, что предполагает назначение препарата, активного в отношении аэробных и анаэробных возбудителей. В отсутствие такового применяют комбинированную терапию, включающую препараты, влияющие на аэробную микрофлору, и препараты с антианаэробным действием. Наиболее рациональным считается комбинация фторхинолонов (ципрофлоксацин) и нитроимидазолов (орнидазол).

## XV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы»

Орнидазол – противопро-  
тозойный и противомикробный  
препарат, производное 5-ни-  
троимидазола. Орнидазол ак-  
тивен в отношении *Trichomonas*  
*vaginalis*, *Giardia lamblia* (*Giardia*  
*intestinalis*), *Entamoeba histolyti-*  
*ca*, а также облигатных анаэро-  
бов *Bacteroides* spp. (в том числе  
*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*,  
*B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*),  
*Fusobacterium* spp., *Clostridium*  
spp. и анаэробных кокков *Pepto-*  
*streptococcus* spp., *Peptococcus* spp.  
Исследование эффективности  
этиотропной терапии урогени-  
тального трихомониаза проде-  
монстрировало преимущество  
орнидазола в достижении кли-  
нического выздоровления па-  
циентов (93,3%) по сравнению  
с метронидазолом (40,4%), ти-  
нидазолом (44,1%), ниморазо-  
лом (85,7%) и тенонитрозолом  
(89,7%).

Бактерицидное действие орнида-  
зола основано на проникновении  
в паразитарную клетку, образова-  
нии в ней нитрогруппы, которая,  
взаимодействуя с ДНК патогена,  
нарушает спиралевидную струк-  
туру ДНК, что приводит к гибели  
клетки. Среди фармакологи-  
ческих особенностей препарата  
выделяют:

- ✓ быстрое всасывание из желудоч-  
но-кишечного тракта (ЖКТ);
- ✓ высокую биодоступность (бо-  
лее 90%);
- ✓ быстрое достижение макси-  
мальной концентрации в плаз-  
ме (через три часа после приема  
внутри);
- ✓ слабое связывание с белками  
плазмы (менее 15%);

- ✓ хорошее проникновение в жид-  
кости и ткани организма (вклю-  
чая спинномозговую жидкость);
- ✓ длительный период полувыведе-  
ния (около 13 часов) – в три раза  
больше, чем у метронидазола.

Таким образом, возникла необ-  
ходимость в выпуске препарата  
в твердой лекарственной форме,  
содержащего в своем составе ком-  
бинацию ципрофлоксацина и ор-  
нидазола, который отличался бы  
стабильностью и при этом харак-  
теризовался мощным механизмом  
действия. Именно таким стабиль-  
ным и эффективным препаратом  
стал Орцепол ВМ, разработанный  
компанией World Medicine.

Орцепол ВМ – единственный в Рос-  
сии комбинированный препарат  
с таким составом компонентов (ци-  
профлоксацин + орнидазол). Пре-  
имущества Орцепола ВМ очевидны:

- доказанная высокая эффек-  
тивность компонентов, включенных  
как в российские, так и в евро-  
пейские рекомендации по уро-  
логии и гинекологии;
- признанная сочетаемость обо-  
их компонентов;
- истинно бактерицидный (недо-  
зозависимый) эффект компо-  
нентов;
- аддитивность действий компо-  
нентов, охватывающая широкий  
спектр грамположительных и грам-  
отрицательных аэробов, а также  
всех анаэробов и даже простейших  
(для смешанных инфекций).

Сегодня комбинированный препа-  
рат Орцепол ВМ по праву счита-  
ется препаратом выбора для эмпи-  
рической терапии воспалительных  
заболеваний женских половых ор-  
ганов на амбулаторном этапе.

Профессор Е.В. Ших вкратце  
рассказала о методах коррек-  
ции бактериального вагиноза  
(БВ). Она отметила, что эффек-  
тивным противомикробным  
средством является секнидазол,  
входящий в состав препарата  
Секнидокс. Однократный прием  
Секнидокса при БВ демонстри-  
рует высокую терапевтическую  
эффективность и хорошую пе-  
реносимость.

Однодозовая пероральная схема  
секнидазола служит привлека-  
тельной альтернативой много-  
дневным схемам лечения жен-  
щин с БВ. Однократная доза  
не только излечивает первичную  
инфекцию, но и снижает риск се-  
рьезных осложнений нелеченой  
и недостаточно леченной инфек-  
ции. Немаловажно, что секни-  
дазол не обладает активностью  
против полезных лактобактерий,  
то есть терапия секнидазолом  
считается лактосберегающей.  
Утвержденная схема лечения –  
однократный прием 2 г секнида-  
зола перорально, курс лечения –  
один день.

Почему возможен однократный  
прием секнидазола (Секнидокса)?  
Это объясняется его фармакоки-  
нетическими свойствами. В отли-  
чие от других нитроимидазолов,  
которые требуют ежедневного  
приема, однократная доза секни-  
дазола 2 г имеет длительный пе-  
риод выведения – концентрация  
в плазме сохраняется выше мини-  
мальной подавляющей концен-  
трации ассоциированных патогенов  
свыше 72 часов.

Секнидазол 2 г при однократном  
применении не отличается по эф-  
фективности от метронидазола  
(500 мг два раза в день в течение  
пяти дней) и секнидазола/ваги-  
нального метронидазола, а также  
разовой дозы 2 г перорального ме-  
тронидазола и 2 г секнидазола/ва-  
гинального орнидазола.

Секнидазол может рассматри-  
ваться как альтернатива лечению  
БВ у женщин, которые имели по-  
бочные эффекты или рецидивы  
на фоне терапии современными

В настоящее время комбинированный препарат  
Орцепол ВМ, в состав которого входят два  
компонента – ципрофлоксацин и орнидазол  
с доказанной высокой эффективностью, признан  
препаратом выбора для эмпирической терапии женщин  
с воспалительными заболеваниями половых органов  
на амбулаторном этапе

## XV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии»

препаратами. К преимуществу препарата относится возможность применения без ограничений в отношении алкоголя и оральных контрацептивов.

Профиль безопасности секнидазола, хорошо изученный благодаря 30-летнему клиническому применению, соответствует профилю безопасности 5-нитроимидазолов.

«Препарат Секнидокс зарегистрирован на российском рынке и может с успехом применяться в клинической практике», – констатировала профессор Е.В. Ших в заключение.



К.м.н. В.Н. Касян

**К**ак известно, за консультацией к гинекологу в большинстве случаев обращаются женщины репродуктивного возраста (18–45 лет). По данным Виктории Николаевны КАСЯН, к.м.н., доцента кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медицинского университета им. А.И. Евдокимова, возраст коитархе у них в среднем составляет 16 лет, возраст первых родов – 27 лет. Следовательно, в течение почти десяти лет молодые женщины испытывают потребность в надежной контрацепции и защите от болезней.

Среди факторов, влияющих на вагинальную флору, основное значение придается половому поведению, гигиене сексуальных практик и последствиям необоснованного самолечения. Актуальность проблемы заключается в том, что, согласно опросу, более 72% российских респондентов имеют опыт незащищенного секса.

Пациенткам с жалобами на выделения из половых путей обычно устанавливают один из четырех рекомендуемых диагнозов: бактериальный вагиноз, вульвова-

### Современные аспекты противомикробной терапии ВЗОМТ

гинальный кандидоз, аэробный кольпит либо инфекции, передаваемые половым путем (ВЗОМТ). На фоне рецидивов заболевания могут возникнуть психосоциальные проблемы и хроническая тазовая боль (ХТБ). Безусловно, трудно переоценить роль инфекции в репродуктивной медицине, длительное течение которой может привести к бесплодию, ХТБ, невынашиванию беременности, преждевременным родам, внутриматочной патологии и спайчному процессу, развитию новообразований и т.д.

Поскольку микробиологические исследования мазков занимают семь и более дней, распознавание возбудителей вагинита в большинстве случаев происходит на основании клинических проявлений. Пациенткам чаще назначают эмпирическую терапию в день обращения.

Бактериальные и грибковые инфекции часто носят смешанный характер, поэтому необходим препарат с широким спектром действия – антибактериальным, противопротозойным и фунгицидным. Хорошую эффективность в качестве альтернативной схемы лечения БВ, а также при различных типах вагинитов продемонстрировала комбинация метронидазола и клиндамицина. В исследовании показана высокая терапевтическая и клиническая эффективность местного комбинированного препарата, содержащего миконазол и метронидазол (Лименда), при БВ и вульвовагинальном кандидозе у беременных<sup>1</sup>.

По словам В.Н. Касян, комбинацию метронидазола и миконазола (Лименда) рекомендуется использовать:

- врачам, действующим строго по клиническим протоколам;
- для лечения пациенток со смешанным вагинитом и вагинальным кандидозом, с противопоказаниями или непереносимостью системных 5-нитроимидазолов;
- беременным (II–III триместры);
- в схемах, предусматривающих одновременное лечение половых партнеров с секнидазолом.

К сожалению, реальная ситуация с приемом препаратов, назначаемых при вагинитах или вагинозах, такова, что каждая вторая пациентка прекращает терапию, не завершив курса лечения. Основная причина несоблюдения врачебных назначений – купирование симптомов.

В данном аспекте особый интерес представляет секнидазол (Секнидокс), который принимают в дозе 2 г всего один раз. Удобная схема применения значительно повышает приверженность больных лечению. Кроме того, секнидазол не индуцирует и не ингибирует печеночные ферменты CYP 450, поэтому однократный прием при БВ не влияет на эффективность оральных контрацептивов. Преимуществом секнидазола является то, что он не обладает активностью против лактобацилл. В целом его эффективность при БВ достигает 98%. Пациенткам с частыми случаями БВ можно назначать сочетанную терапию.

В исследовании с участием 150 женщин с БВ наблюдалось

<sup>1</sup> Бицадзе В.О. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего миконазол и метронидазол, для лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных // Гинекология. 2016. Т. 18. № 6. С. 56–60.



## Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг Таблетки № 10  
Ципрофлоксацин 500 мг

**О**ригинальность  
**Ц**еленаправленность  
**П**ользность



## Секнидокс

Секнидазол 1,0 г № 2 таблетки

**ИЗЛЕЧЕНИЕ**  
без компромиссов



## Лименда

Метронидазол 750 мг + 7 суппозиториях вагинальных  
Миконазол 200 мг

**РАДИКАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ**  
**ДЕЛИКАТНОГО ВОПРОСА**

### Высокоактивные противомикробные и противопротозойные препараты:

Комбинированный,  
с широким спектром  
активности

- Единственная комбинация **Орнидазол + Ципрофлоксацин** на отечественном фармацевтическом рынке
- **Аддитивное действие** двух компонентов
- **Комплексная терапия ВЗОМТ** смешанной этиологии
- **Меньший риск** развития резистентности

Удобный и безопасный  
для пациентов

- Подтвержденная **высокая эффективность**
- Доказанная **хорошая переносимость**
- **Удобство** однократного применения

Комбинированный, для  
местного лечения  
бактериального вагиноза  
и инфекций влагалища  
полимикробной этиологии

- **Комплексная терапия** смешанных вагинитов
- Доказанная **высокая эффективность**
- **100% эффективность** при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом
- Возможно **применение у беременных** (II-III триместра)

## XV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы»

100-процентное излечение при совмещенном приеме перорального и вагинального орнидазола либо перорального секнидазола и вагинального метронидазола<sup>2</sup>.

Понятие ВЗОМТ собирательное. Восходящий путь распространения инфекции сопровождается развитием цервицита, эндометрита, сальпингита, сальпингоофорита, формированием tuboовариального абсцесса, вплоть до развития пельвиоперитонита. По оценкам, трубно-перитонеальный фактор по-прежнему лидирует среди причин бесплодия. Даже первый эпизод воспаления может стать фатальным для репродукции.

В большинстве случаев ВЗОМТ ассоциированы более чем с одним возбудителем. При этом острое начало воспалительного процесса наблюдается редко. Характерно постепенное бессимптомное развитие процесса, приводящее к хроническому течению. Последствиями субклинического течения ВЗОМТ могут стать ХТБ, спаечный процесс в малом тазу, болезненность и плохая подвижность матки и придатков, спайки в полости матки и бесплодие.

Согласно ведущим российским и международным руководствам, сразу после постановки диагноза назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Медицинские сообщества предлагают различные схемы лечения ВЗОМТ, включающие комбинации антимикробных препаратов, одним из компонентов которых обычно являются производные нитроимидазола.

В настоящее время в арсенале практикующего врача появился новый комбинированный антимикробный и противопротозойный препарат Орцепол ВМ с широким спектром действия. Одна таблетка препарата содержит цiproфлоксацин 500 мг и орнидазол 500 мг. «Это необходимая доза антибактериальных препаратов в одной

Хорошую эффективность при бактериальном вагинозе и различных типах вагинитов демонстрирует комбинация метронидазола и клиндамицина. Высокой терапевтической и клинической эффективностью при бактериальном вагинозе и вульвовагинальном кандидозе у беременных характеризуется препарат, содержащий миконазол и метронидазол

таблетке. Важно, что компоненты препарата характеризуются широким спектром действия, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий и анаэробных возбудителей», – уточнила В.Н. Касян.

Входящие в состав препарата Орцепол ВМ компоненты отличаются приемлемым профилем безопасности. Установлено, что цiproфлоксацин обладает наилучшим профилем безопасности

среди фторхинолонов, демонстрируя наименьшее число госпитализаций вследствие гиперчувствительности, по сравнению с моксифлоксацином и левофлоксацином.

Следовательно, назначая пациентам с субклиническим течением ВЗОМТ на амбулаторном этапе эмпирическую антибактериальную терапию препаратом Орцепол ВМ, можно рассчитывать на ее эффективность и безопасность.

### Заключение

**В**ыбор антибактериальных препаратов при ВЗОМТ основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра основных, в том числе устойчивых, возбудителей. Комбинированный препарат Орцепол ВМ по праву считается препаратом выбора при воспалительных заболеваниях женских половых органов. Орцепол ВМ – единственный в России препарат, содержащий комбинацию цiproфлоксацина 500 мг и орнидазола 500 мг, характеризующуюся мощным бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробов, а также всех анаэробов и даже простейших (для смешанных инфекций).

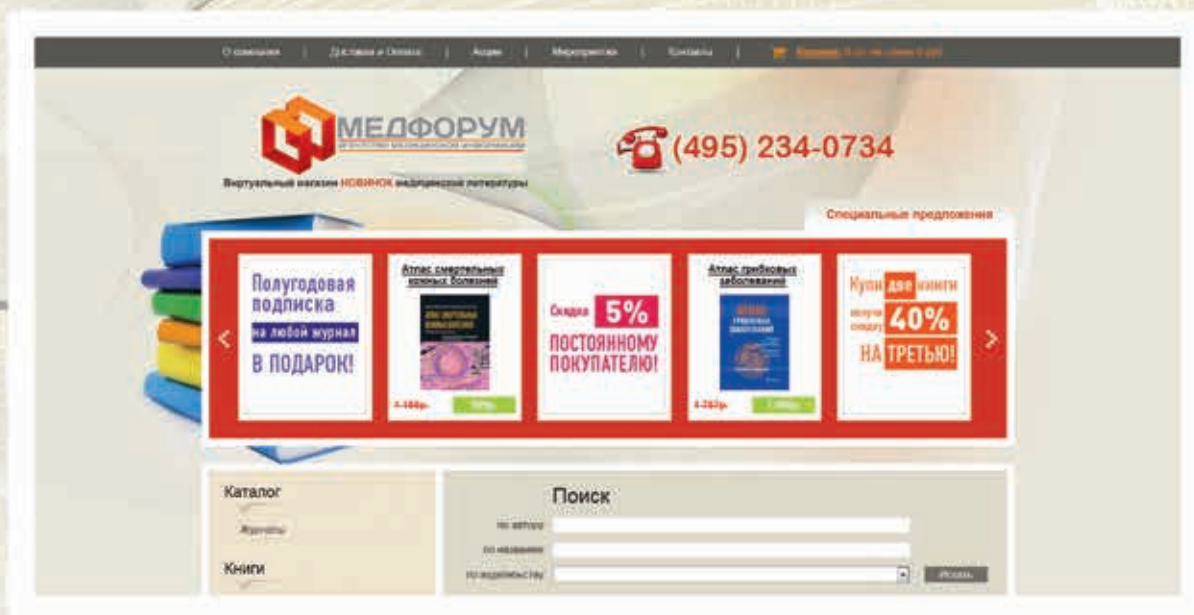
Одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых лекарственных средств, используемых для лечения бактериального вагиноза (ассоциированного с *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*), признан препарат Секнидокс (секнидазол). Удобный способ применения Секнидокса в виде однократного приема 2 г перорально существенно повышает приверженность пациенток лечению.

Для лечения пациенток со смешанным вагинитом и вагинальным кандидозом, в том числе беременных (II–III триместр), хорошей терапевтической опцией является местный комбинированный препарат Лименда, содержащий миконазол 200 мг и метронидазол 750 мг. ☺

<sup>2</sup> Saraçoğlu F, Göl K., Sahin I. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998. Vol. 62. № 1. P. 59–61.



# Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

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

# Лечим эндометриоз, а думаем о репродуктивной функции



На XV Научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» Роман Михайлович КОТЕНКО, к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог медицинского холдинга «СМ-Клиника» и Института усовершенствования медицинских специалистов, представил патогенетическое обоснование применения агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом для сохранения фолликулярного резерва.

При эндометриозе в силу децентрализации ядра в фолликуле нарушается прежде всего фолликулогенез. Изменяется стероидогенез за счет влияния на гранулезные механизмы клетки яичников, уменьшения экспрессии ароматазы P450 – ключевого фермента эстрогенов. Изменение концентрации эстрогена и прогестерона в фолликуле отражается на созревании ооцитов. Развитие окислительного стресса в фолликулярной жидкости приводит к остановке ооцита в профазе I, нарушению формирования митотического шпинделя (одно из условий нормального созревания ооцита) и, как следствие, отсутствию овуляции. Это сопровождается изменениями в перитонеальной жидкости на фоне значительного повышения уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4, 8, фактора некроза опухоли альфа), нарушением транспорта и снижением оплодотворяющей функции сперматозоидов за счет увеличения плотности *zona pellucida* в ооците. В итоге нарушается дизэмбриогенез и снижается рецептивность эн-

дометрия. Таков патогенетический механизм, приводящий к бесплодию при эндометриозе.

Около 30–50% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. Выбор тактики лечения эндометриоза и аденомиоза зависит от диагностической точности результатов обследования. Основными методами диагностики считаются трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), демонстрирующие сопоставимую диагностическую ценность. При аденомиозе МРТ имеет преимущество перед УЗИ, поскольку получаемые стандартизированные изображения не зависят от наличия фибромы.

Наиболее важным признаком аденомиоза на МРТ служит толщина переходной зоны более 12 мм. Если она менее 8 мм, в большинстве случаев диагноз исключается. При толщине переходной зоны 8–12 мм вторичными критериями являются отношение максимальной толщины переходной зоны к толщине миометрия более 40%, разница между максимальной

и минимальной толщиной переходной зоны более 5 мм, нечеткие границы, мелкоточечные гиперинтенсивные включения.

При хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом крайне важно максимально сохранить овариальный резерв. Практическое значение после хирургического лечения имеет оценка индекса фертильности эндометриоза с помощью соответствующей таблицы<sup>1</sup>. Расчет индекса фертильности позволяет выявить уровень функциональной активности органа и определить длительность выжидательной тактики. К недостаткам относят отсутствие в анализируемых параметрах данных о состоянии овариального резерва. По оценкам, на второй год после хирургического лечения рецидив заболевания имеет место у 15–20% женщин, через 5–7 лет – у 50–55%.

При выявлении у женщин репродуктивного возраста эндометриозной кисты размером 3 см и более решение о ее удалении принимает врач. Хирургическое вмешательство может потребоваться при нали-

<sup>1</sup> Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 5. P. 1609–1615.



# МИОМА МАТКИ, ЭНДОМЕТРИОЗ: КОГДА ВЫБОР ОЧЕВИДЕН

**phs** Фармстандарт

Бусерелин 3,75 мг

# БУСЕРЕЛИН ЛОНГ

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ. ПРОГНОЗИРУЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ.

- Показан при эндометриозе (пред- и послеоперационный периоды), миоме матки, гиперпластических процессах эндометрия
- Не вызывает обострения сопутствующей хронической патологии
- 1 инъекция/28 дней

1. Клинические рекомендации / под ред. Г.И. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. 2015. 2. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста // Фарматека. 2012. № 4. С. 48-51. 3. Инструкция по медицинскому применению

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

## XV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы»

чии кист, скрывающих растущие фолликулы, особенно при фиксированном яичнике.

Рациональная тактика ведения женщин с эндометриозом предполагает их условное разделение на две группы. Первую группу составляют пациентки в возрасте до 35 лет с впервые установленным эндометриозом, не получавшие лечения, или лапароскопической аблацией гетеротопии в анамнезе, а также с эндометриозом 1–2-й степени. При ведении таких больных показаны выжидательная тактика (не более 12 месяцев) либо хирургическая коррекция с последующим ожиданием беременности в течение шести месяцев. Во вторую группу входят женщины в возрасте старше 35 лет после хирургического и гормонального лечения, у которых после восстановления цикла в течение шести месяцев и более беременность не наступила, с эндометриозом 3–4-й степени. Таким пациенткам назначают лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Появление в клинической практике агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) позволило сохранить репродуктивную функцию у больных, отказаться от радикальных операций, повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Терапия аГнРГ включена в короткий (два-три дня менструального цикла) и длинный (с 21-го дня менструального цикла) протоколы для подготовки к программе ЭКО и снижения активности аденомиоза. Супердлинный протокол, предусматривающий 3–6-месячную терапию аГнРГ, рекомендуется как протокол выбора в программах ЭКО у пациенток с эндометриозом, но решение принимается с учетом овариального резерва. Супердлинный протокол стиму-

ляции яичников может быть рассмотрен при аденомиозе тяжелой стадии.

Высокая биологическая активность аГнРГ обусловлена:

- ✓ подавлением выработки половых стероидов;
- ✓ блокированием выработки ингибиторов апоптоза;
- ✓ угнетением пролиферации эпителиальных и стромальных клеток органов-мишеней (снижается индекс пролиферации Ki-67);
- ✓ деградацией экстрацеллюлярного матрикса и замедлением фиброза;
- ✓ снижением концентрации факторов роста;
- ✓ уменьшением локальной активности ароматазы и синтеза эстрогенов;
- ✓ подавлением экспрессии ряда провоспалительных цитокинов;
- ✓ повышением индекса резистентности в маточных сосудах и снижением кровотока;
- ✓ снижением объема матки на 40,5–52,6%.

В сравнительном исследовании эффективности аГнРГ, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и гестагена у пациенток с лейомиомой матки малого размера показано преимущество аГнРГ перед КОК и гестагеном в снижении размеров миоматозных узлов. Анализ исследований по снижению гонадотоксичности химиотерапии на фоне применения аГнРГ и оральных контрацептивов продемонстрировал более высокую эффективность аГнРГ в предупреждении преждевременного истощения функции яичников (11,1 против 13,2%). Это связано с тем, что аГнРГ сохраняют большой пул «дремлющих» примордиальных фолликулов, а также снижают синтез примордиального ростового фактора ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)-зависимыми фолликулами<sup>2</sup>.

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) (2008) сказано, что послеоперационное лечение аГнРГ способствует уменьшению интенсивности боли. Кроме того, при использовании аГнРГ в течение шести месяцев наблюдается отсрочка рецидива болевого синдрома более чем на 12 месяцев (ESHRE-2008).

В последнее время сформировался новый подход к гормональной терапии эндометриоза<sup>3</sup>. Считается, что трехмесячное применение аГнРГ с последующим длительным назначением диеногеста, ингибиторов ароматазы с прогестагенами (3–5 циклов) и дальнейшим трехмесячным курсом аГнРГ обеспечивает более длительную ремиссию заболевания.

Применяемые в отечественной практике аГнРГ Трипторелин-лонг и Бусерелин-лонг противопоказаны лишь при беременности, в период лактации и при повышенной чувствительности к их компонентам. Агонисты ГнРГ не влияют на углеводный и липидный обмен, систему свертывания крови, что делает возможным их применение при сахарном диабете, ожирении, варикозной болезни, гиперандрогении, артериальной гипертензии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и склонности к тромбообразованию.

Завершая выступление, Р.М. Котенко подчеркнул, что больным эндометриозом, нуждающимся в долговременной терапии аГнРГ, с целью купирования побочных эффектов следует назначать «возвратную» (add-back) терапию небольшими дозами эстрадиола или фитоэстрогенов через две недели (два-три месяца) после начала лечения аГнРГ вплоть до окончания их приема. ◻

<sup>2</sup> Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 6. P. 543–552.

<sup>3</sup> Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиции патогенеза // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 25. С. 42–47.



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru

# Преконцепция в условиях новой реальности. Как не упустить возможности



*Осознанно планируемая беременность подразумевает не менее разумный процесс подготовки к этому этапу жизни, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции. В ходе XV Научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 5 сентября 2021 г.) прозвучал доклад Татьяны Петровны ЗЕФИРОВОЙ, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Эксперт рассмотрела наиболее рациональные методы преконцепции в условиях новой реальности.*

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что у беременных вероятность заразиться COVID-19 не выше, чем в общей популяции. Но, если заражение происходит, риск тяжелого течения инфекции будет выше, чем в популяции в целом. По оценкам экспертов, шансы смерти у беременных с COVID-19 в 20 раз выше, чем у тех, кто не заразился этой инфекцией. Кроме того, у 11,5% детей, рожденных от переболевших матерей, также имело место вирусное инфицирование<sup>1</sup>. По мнению академика Л.В. Адамян, в условиях роста числа зараженных коронавирусом и неясности его влияния на репродуктивную систему женщин следует отложить репродуктивные планы и придерживаться контрацепции.

Беременность и роды – энергозатратный процесс, он требует больших энергетических и пластических ресурсов. Это своеобразное испытание на прочность для женского организма. Известно, что даже физиологическая гестация ускоряет ход эпигенетических часов и повышает

клеточный возраст в среднем на 0,5–2 года.

Важно, чтобы беременность была плановой и хорошо подготовленной. Однако, как показывает исследование, проведенное под эгидой Всемирной организации здравоохранения (2020), незапланированной является каждая четвертая беременность<sup>2</sup>.

Корректная профилактика дефицита витаминов и микроэлементов с помощью специальных биологически активных добавок в рамках преконцепционной подготовки способствует своевременному наступлению беременности, ее благополучному течению и успешному родоразрешению. Обратите внимание: ряд важных физиологических функций витаминов и микроэлементов может реализоваться только при условии их синергизма

<sup>1</sup> Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study // JAMA Pediatr. 2021. Vol. 175. № 8. P. 817–826.

<sup>2</sup> Bellizzi S., Mannava P., Nagai M., Sobel H.L. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries // Contraception. 2020. Vol. 101. № 1. P. 26–33.

# VITRUM® Prenatal *Plus*

Витрум Пренатал Плюс – оптимально сбалансированная формула<sup>1</sup> витаминов и минералов для поддержки иммунитета матери и правильного развития малыша

- ★ Оптимальная дозировка фолиевой кислоты<sup>2</sup>
- ♥ Комплекс для поддержки иммунитета – витамины А, С, D, Е, цинк и селен<sup>3</sup>
- Железо для профилактики анемии
- ★ Йод для развития мозга и нервной системы плода<sup>4</sup>
- ♥ В период беременности
- Во время грудного вскармливания
- ★ При подготовке к зачатию



Реклама

<sup>1</sup>Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации:—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.—36 с.  
<sup>2</sup>400 мкг. Нормальная беременность. Клинические рекомендации, Российское общество акушеров-гинекологов, одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020  
<sup>3</sup>И.Ю.Торшин, О.А. Громова / Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012. — 747 с  
<sup>4</sup>Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации:—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.—36 с.

СОГР RU.77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.08.17

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Трудно переоценить значимость рациональной предгравидарной подготовки, подводящей организм к полноценному зачатию, вынашиванию и родам. Ключевые точки прекоцепции включают в себя компенсацию экстрагенитальной патологии, санацию очагов инфекции, вакцинацию, профилактику и лечение микронутриентного дефицита.

Дефицит витаминов и минералов перед наступлением беременности и в период гестации, когда потребность женского организма в этих незаменимых пищевых веществах особенно велика, может нанести значительный ущерб здоровью матери и ребенка. На этапе прекоцепции предусмотрены следующие меры:

- прием препаратов фолиевой кислоты на протяжении трех месяцев до зачатия и первого триместра беременности (прием этих препаратов рекомендован и мужчинам);
- если на протяжении последнего года пациентку не обследовали по поводу обмена железа или она не принимала препаратов железа, ей рекомендовано 30–60 мг элементарного железа в день в течение трех месяцев до зачатия;
- в регионах, эндемичных по дефициту йода, в течение трех месяцев до зачатия назначают препараты йода (женщинам – 150 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут);
- условно здоровым женщинам показан прием витамина D в профилактической дозе 800–2000 МЕ/сут;
- женщинам, планирующим беременность, целесообразно включать в рацион жирную рыбу (один раз в неделю) либо принимать препараты с полине-

Новая парадигма прекоцепционной подготовки предусматривает назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамины и минералы в дозировках, не превышающих суточные нормы потребления, пациенткам не только высокого, но и низкого риска, планирующим беременность, с целью восполнения повышенной потребности в микронутриентах

сыщенными жирными кислотами.

Такой нутритивной поддержки вполне достаточно для здоровых и компенсированных по микронутриентному статусу супружеских пар. Однако, как известно, только 14% взрослых российских граждан обеспечены всеми необходимыми витаминами и микроэлементами. В связи с этим сформировалась новая парадигма прекоцепционной подготовки, согласно которой следует назначать витаминно-минеральные комплексы (ВМК), содержащие витамины и минералы в дозировках, не превышающих суточные нормы потребления (то есть биологически активные добавки), пациенткам не только высокого, но и низкого риска, планирующим беременность, с целью восполнения повышенной потребности в микронутриентах.

Е. Schaefer и соавт. (2019) пришли к выводу, что биологически активные добавки с ВМК могут быть хорошей стратегией как для здоровых женщин, планирующих беременность, так и для женщин с проблемами фертильности<sup>3</sup>.

Установлено, что ВМК, используемые на предгравидарном этапе, имеют потенциальные преимуще-

ства перед изолированной дотацией железа и фолиевой кислоты. Показано, что дотация витамина С сокращает период до наступления беременности у женщин с нормальным весом, дотация бета-каротина сокращает этот период у женщин с избыточным весом, дотация бета-каротина и витамина С – у женщин младше 35 лет, дотация витамина Е – у женщин в возрасте 35 лет и старше.

A.G. Godswill и соавт. (2020) продемонстрировали, насколько важно учитывать синергизм многих витаминов и микроэлементов, способностей реализовывать разнообразные эффекты только в случае обеспеченности организма всеми необходимыми компонентами<sup>4</sup>.

По словам профессора Т.П. Зефириной, ряд важных физиологических функций витаминов и микроэлементов может осуществляться только при условии их синергизма.

Корректная профилактика дефицита витаминов и микроэлементов с помощью специальных биологически активных добавок в рамках прекоцепционной подготовки способствует своевременному наступлению беременности, ее благополучному течению и успешному родоразрешению. ❁

<sup>3</sup> Schaefer E., Nock D. The impact of preconceptional multiple-micronutrient supplementation on female fertility // Clin. Med. Insights. Womens Health. 2019. Vol. 12. ID 1179562X19843868.

<sup>4</sup> Godswill A.G., Somtochukwu I.V., Ikechukwu A.O., Kate E.C. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: a systematic review // Int. J. Food Sci. 2020. Vol. 3. № 1. P. 1–32.





**Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»**

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



Журнал для врачей  
**«Национальная онкологическая программа 2030»**



Журнал для организаторов здравоохранения

**Hi + Med.**  
**Высокие технологии в медицине**

Реклама

**+7 (495) 234-07-34**

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

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

[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)

# Преиндукция родов



*Готовность организма к родам определяет их течение и исход как при спонтанном развитии родовой деятельности, так и при родовозбуждении. Олег Радомирович БАЕВ, д.м.н., профессор, руководитель родильного отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, рассказал об актуальных методах преиндукции родов, уделив особое внимание подготовке шейки матки к родам с помощью влагалищной терапевтической системы с контролируемым высвобождением динопростона 10 мг.*

## Преиндукция родов: теоретические и практические аспекты

**В** настоящее время известны два клинических фактора, значение которых в запуске, течении и исходе родов неоспоримо, – зрелость шейки матки (ШМ) и сокращение миометрия.

Созревание ШМ предшествует схваткам и продолжается в течение двух-трех недель перед родами. За созреванием ШМ следует сокращение миометрия. Поэтому, моделируя физиологический процесс родов, важно стремиться к тому, чтобы созревание ШМ предшествовало сокращению миометрия.

Безусловно, преиндукция родов с использованием методов, направленных на активацию механизмов, способствующих созреванию ШМ, играет важную роль, поскольку эффективность индукции родов напрямую коррелирует со степенью зрелости ШМ. Зре-

лость ШМ считается основным показателем для успешного проведения индукции родов. В исследовании S.K. Laughon и соавт. (2012) в группе незрелой ШМ, независимо от метода и паритета родов, частота успешных влагалищных родов была ниже, чем в группе зрелой ШМ. Подобная закономерность прослеживается и при недоношенной беременности<sup>1</sup>.

Для оценки зрелости ШМ используются различные шкалы. Но наибольшую распространенность получила шкала Бишоп. Более высокая оценка по этой шкале ассоциируется с увеличением вероятности влагалищных родов<sup>2</sup>. Оптимальной признана шкала зрелости ШМ Бишоп в модификации Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,

RCOG) (2008), которая учитывает положение, консистенцию, длину ШМ, открытие и положение головки. Зрелая ШМ соответствует 8–10 баллам по шкале Бишоп. Согласно упрощенным шкалам Бишоп, учитываемым только три признака – длину ШМ, открытие и положение головки, зрелая ШМ соответствует 7–9 баллам. Тем не менее упрощенная шкала предусматривает только две градации зрелости (незрелая/зрелая), что ограничивает индивидуальный выбор метода индукции.

Сегодня используются разные методы (медикаментозные и механические) преиндукции родов. В качестве фармакологических методов применяются антипрогестины, представителем которых является мифепристон, а также простагландины E<sub>2</sub>, в частности динопростон.

Мифепристон повышает синтез простагландинов и чувствительность миометрия к простаглан-

<sup>1</sup> Laughon S.K., Zhang J., Grewal J. et al. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 6. P. 486.e1–486.e9.

<sup>2</sup> Teixeira C., Lunet N., Rodrigues T., Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 286. № 3. P. 739–753.

## Сателлитный симпозиум компании «Ферринг»

динам. Он быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в сыворотке в течение двух часов, и имеет длительный период полувыведения (25 часов). На первом этапе назначают одну таблетку мифепристона 200 мг перорально с последующим наблюдением в течение 24 часов, после чего оценивают зрелость ШМ. При достижении зрелости ШМ (8 баллов по шкале Бишоп) пациенткам через 24 часа после приема препарата выполняется индукция родов с помощью амниотомии и/или окситоцина. Пациентки с незрелой или недостаточно зрелой ШМ (менее 8 баллов по шкале Бишоп) получают вторую таблетку (мифепристон 200 мг) с последующим наблюдением в течение 24–48 часов. На втором этапе при зрелой ШМ ( $\geq 8$  баллов по шкале Бишоп) осуществляется индукция родов, при незрелой или недостаточно зрелой ШМ через 24–48 часов после приема второй таблетки используются дополнительные методы или проводится операция кесарева сечения (КС). Мифепристон хорошо зарекомендовал себя как препарат для проведения преиндукции родов. Систематический обзор D. Harangama и J.P. Neilson (2009) показал, что мифепристон в отличие от плацебо достоверно способствует созреванию ШМ и началу родов в течение 48 часов после его приема, снижая частоту применения окситоцина и операции КС<sup>3</sup>. Мифепристон включен в последние клинические рекомендации «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» Минздрава России (2021) с целью преиндукции родов. Еще один препарат для проведения медикаментозной преиндукции – динопростон. Его действие направлено на мембранные каль-

циевые каналы и продукцию внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), повышение секреции коллагеназы. Наиболее распространенным является эндоцервикальный гель в пластиковом шприце, содержащий 0,5 мг динопростона. Эндоцервикальный гель вводят в асептических условиях, не глубже области внутреннего зева. Введение повторяют с шестичасовым интервалом дважды (всего три дозы динопростона на курс). Продолжительность индукции зависит от эффекта и может составлять от шести до 24 часов.

Целесообразно использовать влагалищную систему с постепенным высвобождением динопростона. Она состоит из небiorазлагаемого полимерного аппликатора, содержащего динопростон 10 мг, диспергированного в полимерной матрице. Аппликатор представляет собой внутривлагалищный вкладыш прямоугольной формы с закругленными краями. Динопростон после введения во влагалище женщин с целыми плодными оболочками высвобождается постепенно, постоянная скорость – около 0,3 мг/ч в течение 24 часов (при разрыве плодных оболочек скорость выше).

Динопростон достоверно чаще, чем плацебо, способствует увеличению частоты родов, начинающихся в течение 24 часов после его применения, и снижению частоты операций КС у женщин с интактной маткой. Вместе с тем динопростон может повышать риск гиперстимуляции матки. Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), динопростон с высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств (A1) целесообразно назначать для преиндукции родов в доношенном сроке.

К механическим методам подготовки к родам относятся пальцевое отслоение околоплодных оболочек, введение в шейку матки баллона, гидроскопических дилататоров. Техника проведения пальцевого отслоения такова. В асептических условиях с помощью пальца, введенного за внутренний зев, врач путем непрерывного кругового движения осторожно освобождает область внутреннего зева и прилегающую часть нижнего сегмента от плодных оболочек. Однако применение данного метода предполагает некоторую степень зрелости матки исходно, а время наступления эффекта зависит от исходной готовности к родам.

Гидроскопические расширители DILAPAN-S обеспечивают:

- 1) безболезненное расширение шейки матки в результате контролируемого давления равномерно по всей длине;
- 2) размягчение ткани ШМ за счет осмотической дегидратации;
- 3) стимуляцию продукции эндогенных простагландинов с деградацией коллагена.

Гидроскопические расширители в асептических условиях устанавливают последовательно в цервикальный канал (обычно 3–5), проходя за внутренний зев, но не далее рукоятки расширителя. Время экспозиции – 12 часов.

Показано, что применение гидроскопических расширителей DILAPAN-S в течение 12 часов ассоциируется с достоверным увеличением зрелости ШМ (на 3–4 балла по шкале Бишоп)<sup>4</sup>. Этот метод также включен в клинические рекомендации Минздрава России по подготовке ШМ к родам и родовозбуждению.

Цервикальный дилатационный катетер имеет два механизма действия – безболезненное

<sup>3</sup> Harangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 3. CD002865.

<sup>4</sup> Gupta J., Chodankar R., Baev O. et al. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour – an international multicentre observational study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. Vol. 229. P. 70–75.

расширение ШМ в результате контролируемого давления по всей длине и стимуляцию продукции эндогенных простагландинов с деградацией коллагена. Дилатационный катетер осторожно вводят в асептических условиях за внутренний зев и после введения 40 мл стерильного раствора в баллон несколько вытягивают, чтобы прижать к внутреннему зеву. Далее во влагалищный баллон вводят 20 мл раствора, затем маточный и влагалищный баллоны заполняют до 80 мл. Время экспозиции – 12 часов. По оценкам, цервикальный дилатационный катетер не уступает по эффективности влагалищной форме динопростона в отношении частоты влагалищных родов и операций КС. Рекомендован с целью немедикаментозной подготовки ШМ к родам.

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность двух механических методов преиндукции родов – с помощью гигроскопического расширителя DILAPAN-S и дилатационного катетера Фолея<sup>5</sup>. Оба метода показали сопоставимую эффективность в достижении влагалищных родов, но преимуществом DILAPAN-S стала более высокая комфортность для пациенток.

Для подготовки ШМ к родам может применяться комбинация методов. В России чаще используются две комбинации – двойного баллона с динопростомом и мифепристона с DILAPAN-S.

Комбинированное применение DILAPAN-S и мифепристона позволяет блокировать рецепторы прогестерона, повышать чувствительность к окситоцину, вторично усиливать продукцию интерлейкинов и простагландинов, а также расширять, обезвоживать и размягчать ШМ. Установлено, что при использовании комбинации DILAPAN-S и мифепристона роды в 1,6 раза чаще завершаются в течение 24 часов от начала подготовки, в три раза реже отмечается слабость родовой деятельности, в пять раз реже развиваются осложнения, обусловленные остановкой прогресса в родах.

Комбинированный метод преиндукции родов включен в последнюю версию клинических рекомендаций Минздрава России. Алгоритм действия с использованием комбинации методов при незрелой ШМ (0–5 баллов по шкале Бишоп) предусматривает на первом этапе прием в 9.00 мифепристона и в 19.00 установку расширителя с последующим удалением в 7.00 следующего дня и началом родовой деятельности. При недостаточном эффекте и незрелой ШМ назначают однократное введение динопростона. Если через шесть часов после его применения ШМ остается незрелой, необходимо оценить клиническую ситуацию с возможным проведением операции КС.

Особые сложности возникают с проведением подготовки к родам у пациенток с излитием околоплодных вод. При доношен-

ном сроке и зрелой ШМ ( $\geq 8$  баллов по шкале Бишоп) врач вправе предпринять выжидательную тактику. При недостаточно зрелой ШМ (6–7 баллов по шкале Бишоп) назначают мифепристон, при незрелой (0–5 баллов) – комбинацию мифепристона и DILAPAN-S.

Применение комбинированного метода у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод и незрелой ШМ (0–5 баллов по шкале Бишоп) способствует индукции родов в 73% случаев. При этом потребность в использовании окситоцина с целью родовозбуждения снижается в 2,3 раза. Важно, что такой подход позволяет сократить частоту операций КС в 2,5 раза.

Таким образом, моделируя искусственным путем процесс родов, важно стремиться к тому, чтобы сокращению миометрия предшествовало созревание ШМ, которое:

- ✓ достаточно по времени;
- ✓ обеспечивается разными агентами;
- ✓ занимает различный (иногда длительный) период времени;
- ✓ может способствовать началу родов без применения методов индукции.

По мнению профессора О.Р. Баева, преиндукция родов более важный этап, чем собственно индукция. Планируя процесс родоразрешения, необходимо учитывать механизмы действия методов преиндукции, интервал достижения эффекта и его продолжительность.

гом Ульфом фон Эйлером из семенной жидкости. Не случайно термин «простагландин» происходит от латинского названия предстательной железы (*glandula prostatica*). Позже выяснилось, что простагландины по своему действию близки к гормонам, но в отличие от последних син-

### Новый метод индукции родов – влагалищная система с динопростомом

Вторую часть своего выступления профессор О.Р. Баев посвятил вопросам эффективности и безопасности нового метода индукции родов с помощью влагалищной терапевтиче-

ской системы с постепенным высвобождением динопростона 10 мг, не так давно сертифицированной в нашей стране.

Впервые простагландин был выделен шведским физиоло-

<sup>5</sup> Saad A.F., Villarreal J., Eid J. et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial) // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 220. № 3. P. 275.e1–275.e9.

## Сателлитный симпозиум компании «Ферринг»

тезируются не в эндокринных железах, а в клетках различных тканей организма. Во время беременности они вырабатываются непосредственно в плодных оболочках и плаценте. Активность фермента 15-гидроксипростагландин дегидрогеназы в плодных оболочках во время беременности наиболее высокая в области внутреннего зева, но низкая во время родов, а в области плаценты фактически не меняется. Таким образом, синтез простагландинов в клетках плодных оболочек в области внутреннего зева увеличивается, что способствует созреванию ШМ и началу родов.

Динопростон (простагландин E2) вырабатывается плацентой и плодными оболочками. Показано, что динопростон повышает в ШМ продукцию эластазы, коллагеназы, гиалуроновой кислоты, уменьшает количество дерматана сульфата, что способствует укорочению и раскрытию ШМ<sup>6</sup>. Одновременно динопростон воздействует на мембранные кальциевые каналы и содержание циклического аденозинмонофосфата, способствуя активации сокращений миометрия. Следовательно, динопростон ускоряет созревание ШМ и активацию схваток.

В исследовании *in vivo* продукция простагландина E2 (динопростона) проходила со скоростью 0,3 мг/ч в течение 12 часов. По оценкам, подготовка ШМ к родам с помощью динопростона считается эффективным и безопасным методом<sup>7</sup>.

В данном аспекте интерес представляет влагалищная терапевтическая система Цервидил, содержащая 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением. Система представляет собой внутривлагалищный вкладыш. После его введения высвобождение динопростона у женщин с целой плодной обо-

лочкой происходит постепенно со скоростью 0,3 мг/ч в течение 24 часов. Благодаря короткому периоду существования и быстрому метаболизму (1–3 минуты) динопростон лишен значимого системного эффекта или токсичности. Показаниями к использованию этой системы являются инициация или продолжение подготовки ШМ к родам (преиндукция) при сроке беременности 37 недель и более.

Профессор О.Р. Баев кратко охарактеризовал схему индукции родов с помощью пессария с динопростоном 10 мг, в частности последовательность его введения и удаления:

- пессарий достают из морозильной камеры (от -10 до -250°) непосредственно перед введением, размораживания не требуется;
- упаковку вскрывают по нанесенной на ней линии без использования острых предметов, способных проткнуть поверхность пессария;
- зафиксировав пессарий между указательным и средним пальцем, его вводят глубоко в задний свод и поворачивают на 90°, чтобы он расположился поперек (для предотвращения экспульсии);
- после введения концы ленты должны выходить на 2–3 см из влагалища (чтобы облегчить извлечение), всю лишнюю ленту отрезают (для предотвращения случайного вытягивания пессария);
- беременные должны оставаться в лежачем положении в течение 20–30 минут, чтобы позволить пессарию увлажниться и набухнуть. После этого они могут свободно передвигаться;
- после введения препарата необходимо тщательно контролировать активность матки и состояние плода в течение 24 часов;

- пессарий удаляют, осторожно вытягивая его за оставленную снаружи часть ленты.

Влагалищную систему удаляют, если созревание ШМ завершено или начались роды. Систему удаляют при разрыве околоплодных оболочек, появлении симптомов гиперстимуляции, признаков нарушения плода или системного эффекта матери, а также за 30 минут до применения окситоцина.

Пессарий Цервидил не используют и не оставляют в случае, когда:

- начались роды;
- используются уретоники или другие препараты для преиндукции родов;
- имеют место сильные и продолжительные сокращения матки;
- роды противопоказаны или риск осложнений слишком высок.

С особой осторожностью пессарий Цервидил применяют при преждевременном излитии околоплодных вод, у беременных с глаукомой, гипертонусом или астмой в анамнезе, при многоплодной беременности, а также у многорожавших женщин и беременных старше 35 лет из группы риска. Перед назначением преиндукции родов с помощью пессария Цервидил следует прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе ацетилсалициловой кислоты.

Второй курс индукции с использованием пессария Цервидил, равно как и его назначение при недоношенной беременности, не рекомендуется. Данные о содержании динопростона в молоке кормящих матерей, прошедших индукцию пессарием Цервидил, а также сообщения о неблагоприятных эффектах у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Между тем, как показывают ре-

<sup>6</sup> Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins // Clin. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 43. № 3. P. 455–468.

<sup>7</sup> Thomas J., Fairclough A., Kavanagh J., Kelly A.J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 6. CD003101.

зультаты исследований, на фоне интравагинальной вставки простагландина E2 (динопростона) в 1,5 раза быстрее происходит созревание ШМ и практически в шесть раз сокращается время от начала индукции до родов по сравнению с плацебо<sup>8</sup>.

Эффективность влагалищной терапевтической системы с дозированным высвобождением динопростона при преиндукции родов продемонстрирована в исследованиях последних лет. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Н. Itoh и соавт. (2021) в группе вагинального динопростона с контролируемым высвобождением полное созревание ШМ происходило в четыре раза быстрее, чем в группе плацебо<sup>9</sup>. Высокая клиническая эффективность преиндукции родов с помощью вагинальной терапевтической системы с динопростона наблюдалась в ретроспективном исследовании L. Zhao и соавт. (2019) с участием 1656 беременных<sup>10</sup>. Согласно полученным данным, при использовании вагинальной системы с динопростона частота влагалищных родов возрастала до 76%, частота операций КС снижалась до 24%.

В исследовании F. Facchinetti и соавт. (2012) в группе вагинальной терапевтической систе-

мы с динопростона отмечались более высокая частота гиперстимуляции матки и более низкая частота применения окситоцина по сравнению с группой интравагинального геля<sup>11</sup>.

Преиндукция родов с помощью вагинальной терапевтической системы с динопростона с контролируемым высвобождением характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с интравагинальным гелем с динопростона. Подтверждение тому – результаты исследования G. Zanonato и соавт.<sup>12</sup>

Эффективность вагинальной терапевтической системы превосходит таковую механических методов в отношении достижения вагинальных родов в течение 24 часов. Согласно метаанализу Y.-R. Liu и соавт. (2019), вагинальная система с динопростона значительно эффективнее, чем двухбаллонный катетер, сокращает интервал между индукцией и родами и частоту применения окситоцина<sup>13</sup>.

В рандомизированном контролируемом исследовании С. Diguisto и соавт. (2021) показано преимущество вагинальной системы с динопростона перед двухбаллонным катетером в уменьшении интервала между индукцией и родами (23 против 32 часов) и обезболивании родов (35,4 против 27,5%)<sup>14</sup>.

Метаанализ Н. Wang и соавт. (2015) продемонстрировал более высокую эффективность вагинальной системы с динопростона по сравнению с баллоном Фоля в сокращении интервала между индукцией и родами, частоты неудачных индукций и применения окситоцина<sup>15</sup>.

Профессор О.Р. Баев уточнил, что на фоне применения влагалищной системы с постепенным высвобождением динопростона Цервидил частота гиперстимуляции невысока – 2–4,5%. Метод лечения гиперстимуляции достаточно прост: система удаляется из влагалища, и нежелательное явление разрешается в течение 2–13 минут<sup>8</sup>.

В исследовании III фазы EXPEDITE только в 4% случаев потребовалось извлечение системы Цервидил из-за развития нежелательного явления<sup>16</sup>.

Резюмируя сказанное, профессор О.Р. Баев констатировал, что основными характеристиками вагинальной терапевтической системы Цервидил с контролируемым высвобождением динопростона 10 мг являются:

- ✓ высокая эффективность;
- ✓ хороший профиль безопасности (сопоставим с другими методами);
- ✓ легкость введения и удаления;
- ✓ отсутствие дискомфорта у беременных. 🌸

<sup>8</sup> Witter F.R., Mercer B.M. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. The Prostaglandin E2 insert Study Group // J. Matern. Fetal Med. 1996. Vol. 5. № 2. P. 64–69.

<sup>9</sup> Itoh H., Ishii K., Shigeta N. et al. Efficacy and safety of controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) in Japanese pregnant women requiring cervical ripening: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021. Vol. 47. № 1. P. 216–225.

<sup>10</sup> Zhao L., Lin Y., Jiang T.-T. et al. Vaginal delivery among women who underwent labor induction with vaginal dinoprostone (PGE2) insert: a retrospective study of 1656 women in China // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019. Vol. 32. № 10. P. 1721–1727.

<sup>11</sup> Facchinetti F., Fontanesi F., Giovane C.D. et al. Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012. Vol. 25. № 10. P. 1965–1969.

<sup>12</sup> Zanonato G., Bergamini V., Mantovani E. et al. Induction of labor and pain: a randomized trial between two vaginal preparations of dinoprostone in nulliparous women with an unfavorable cervix // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011. Vol. 24. № 5. P. 728–731.

<sup>13</sup> Liu Y.-R., Pu C.-X., Wang X.-Y., Wang X.-Y. Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet. 2019. Vol. 299. № 1. P. 7–12.

<sup>14</sup> Diguisto C., Le Gouge A., Arthuis C. et al. Cervical ripening in prolonged pregnancies by silicone double balloon catheter versus vaginal dinoprostone slow release system: the MAGPOP randomised controlled trial // PLoS Med. 2021. Vol. 18. № 2. P. e1003448.

<sup>15</sup> Wang H., Hong S., Liu Y. et al. Controlled-release dinoprostone insert versus Foley catheter for labor induction: a meta-analysis // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016. Vol. 29. № 14. P. 2382–2388.

<sup>16</sup> Rugarn O., Tipping D., Powers B., Wing D.A. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event // BJOG. 2017. Vol. 124. № 5. P. 796–803.

## Контроль на кончиках ваших пальцев



## Для подготовки шейки матки и индукции родовой деятельности

**Торговое название:** Цервидил, 10 мг, система вагинальная терапевтическая

**Международное непатентованное название:** динопростон  
**Лекарственная форма:** система вагинальная терапевтическая (СВТ)  
**Фармакотерапевтическая группа:** родовой деятельности стимулятор – простагландина E2 аналог синтетический  
**Код АТХ:** G02AD02

**Показания к применению:**

Стимуляция созревания шейки матки у беременных в возрасте от 18 лет и старше при сроке гестации  $\geq 37$  недель, при наличии медицинских или акушерских показаний для индукции родовой деятельности.

**Режим дозирования:**

Препарат Цервидил следует применять только под контролем лечащего врача, имеющего соответствующую специализацию. СВТ вводят в верхнюю часть заднего свода влагалища. Систему следует извлечь через 24 ч независимо от степени созревания шейки матки. Не ранее чем через 30 минут после извлечения СВТ рекомендуется вводить окситоцин.

**Способ применения:**

СВТ Цервидил необходимо достать из морозильной камеры непосредственно перед введением. Не требует предварительного размораживания! Рекомендуется вводить в задний свод влагалища.

Не следует заправлять конец ленты во влагалище. После введения системы женщина должна оставаться в лежачем положении на спине в течение 20–30 минут. Извлечение произвести быстро и легко, потянув за хвостовую часть (ленту для извлечения). Необходимо извлечь СВТ для прекращения поступления динопростона, когда созревание шейки матки считается полным или по следующим причинам:

- Начало родовой деятельности
- Самопроизвольный разрыв плодных оболочек или амниотомия
- Признаки гиперстимуляции или гипертонических сокращений матки
- Признаки дистресса плода
- Тошнота, рвота, артериальная гипотензия или тахикардия у матери
- Не менее, чем за 30 минут до начала внутривенной инфузии окситоцина

**Противопоказания:**

- Гиперчувствительность к динопростону или к любому из вспомогательных веществ препарата
- Начало родовой деятельности
- Если ранее был введен окситоцин или другие стимуляторы родовой деятельности
- Предлежание плаценты или вагинальное кровотечение неясной этиологии во время настоящей беременности
- Длительные сильные сокращения матки
- Хирургические вмешательства на матке в анамнезе
- Клинически и анатомически узкий таз
- Неправильное предлежание плода
- Подозрения или клинические проявления признаков дистресс-синдрома плода
- Обширные хирургические вмешательства в анамнезе или разрывы шейки матки
- Воспалительные заболевания органов малого таза

**Особые указания и методы предосторожности:**

См. полную инструкцию к применению

**Срок годности: 3 года**

Условия хранения: хранить в морозильной камере при температуре от  $-25^{\circ}\text{C}$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  в оригинальной упаковке (саше в картонной пачке)

Литература: Инструкция по применению препарата Цервидил Рег. Уд.№ЛП-000106 от 24.12.2020.  
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.  
Информация для специалистов здравоохранения.

# Алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузе. Консенсус ведущих международных и российских экспертов

В онлайн-формате 22–23 мая 2021 г. прошел II Национальный конгресс по менопаузе, который объединил врачей различных специальностей из России, Италии, Бельгии, Австралии, Великобритании и других стран. В рамках конгресса при поддержке компании «Эбботт» состоялся симпозиум, посвященный вопросам ведения пациенток в пери- и постменопаузе. В нем приняли участие ведущие российские и зарубежные эксперты. Они представили современный алгоритм ведения пациенток в менопаузальном периоде, обсудили подходы к назначению менопаузальной гормональной терапии.

С приветственным словом к участникам симпозиума обратился президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., заслуженный деятель науки, профессор Владимир Николаевич СЕРОВ. Он подчеркнул, что климактерический период часто сопровождается комплексом симптомов, которые приводят к значительному снижению качества жизни, работоспособности, самооценки. В этом переходном периоде женщины подвержены развитию серьезных заболеваний, таких как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, атрофические нарушения мочевого тракта. Поэтому врачи должны особое внимание уделять сохранению здоровья и качества жизни пациенток в менопаузе. Эффективным методом ведения пациенток признана менопаузальная гормональная терапия, которая позволяет взять под контроль климактерические симптомы и отсрочить развитие возрастных изменений, связанных с дефицитом женских половых гормонов. Профессор В.Н. Серов подчеркнул, что разработка и широкое обсуждение современных алгоритмов ведения пациенток в менопаузальном периоде являются значимым вкладом в решение проблемы менопаузы в нашей стране.

## Показания и противопоказания к менопаузальной гормонотерапии

По словам специалиста по репродуктивной медицине и хирургии больницы Королевы Шарлотты, Челси и Вестминстера, Имперского колледжа Лондона, экс-председателя и попечителя Британского общества менопаузы, президента Международной ассоциации по менопаузе, профессора Ника ПАНЕЯ (Nick PANAY), проблема ведения женщин в менопаузе становится все более актуальной. Население стремительно стареет. По прогнозам, к 2025 г. в мире будет насчитываться свыше 1 млрд женщин в менопаузе. К сожалению, для многих из них менопауза означает снижение качества жизни, ухудшение здоровья.

Менопауза характеризуется различными симптомами и состоя-

ниями, связанными с дефицитом эстрогена. У женщин в годы, предшествующие менопаузе, наблюдаются нарушения менструального цикла. Распространенность приливов, ночной потливости, нарушений сна и перепадов настроения достигает пика к среднему возрасту менопаузы. Другие симптомы, такие как урогенитальная атрофия, диспареуния, а также остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, развиваются, как правило, в постменопаузе после долгого периода эстрогеновой недостаточности. Симптомы менопаузы и связанные с ней заболевания влияют на качество жизни и здоровье женщин в долгосрочной перспективе.

В метаанализе шести исследований оценивали распространенность прогрессирования вазомоторных симптомов у женщин во время перехода к менопаузе. Оценку проводили по годам, до и после последней менструации. Установлено, что доля женщин, испытывающих вазомоторные симптомы, начинает возрастать в годы перименопаузы, достигает пика через 12 месяцев после последней менструации и не возвращается к пременопаузальному уровню в течение как минимум восьми лет.

Манифестация вазомоторных и других менопаузальных симптомов ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. В частности, на фоне симптомов менопаузы риск развития ишемической болезни сердца выше на 34%, инсульта – на 30%, других



## II Национальный конгресс по менопаузе

сердечно-сосудистых заболеваний – на 48%<sup>1</sup>.

Вазомоторные симптомы (приливы и потливость) – ранние предвестники скрытого риска, например, сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт), остеопоротических переломов, снижения и утраты когнитивных функций.

Согласно данным крупного исследования с участием 1 272 115 женщин из Южной Кореи, позднее менархе, ранняя менопауза и короткий репродуктивный период ассоциируются с повышением риска переломов в постменопаузе, что объясняется длительным периодом дефицита эстрогена<sup>2</sup>.

В недавно опубликованном когортном исследовании анализировали влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск переломов. Оценивали влияние времени начала МГТ, дозы и приверженности терапии. По мнению исследователей, МГТ оказывает протективный эффект в отношении переломов, который возрастает при использовании более высокой совокупной суточной дозы и по мере увеличения приверженности пациенток лечению. Тот же эффект наблюдается у женщин, ранее принимавших эстрогенсодержащую МГТ. Максимальное повышение плотности костной ткани зафиксировано у тех, кто получал более высокие дозы эстрогенов в течение более длительного периода. Кроме того, применение прогестеронсодержащей МГТ оказывает протективный эффект в отношении переломов, возрастающий с увеличением дозы и продолжительности лечения<sup>3</sup>.

В хорошо известном исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI) рассматривали стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопоротических переломов и других осложнений у женщин в постменопаузе<sup>4</sup>. Авторы исследования рекомендовали не назначать гормональную терапию в целях профилактики хронических заболеваний в постменопаузе. Однако анализ данных исследования WHI продемонстрировал, что его проводили на неподходящей популяции: средний возраст женщин составил 63 года, причем среди них было больше женщин, чем в общей популяции, страдающих ожирением и гипертонией. Кроме того, женщинам назначали неподходящий режим терапии. В частности, прогестагеновый компонент – медроксипрогестерона ацетат (МПА) повышает резистентность к инсулину, снижает комплаентность артерий и увеличивает пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы. Доза конъюгированного эквиэстрогена (0,625 мг) была слишком высокой для этой возрастной группы. Доказано, что МГТ утрачивает свою эффективность и увеличивает риск нежелательных явлений у женщин более старшего возраста. Таким образом, можно говорить об окне терапевтических возможностей, до закрытия которого частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно сократить.

По мнению экспертов Американской кардиологической ассоциации, золотой возраст для предот-

вращения сердечно-сосудистых заболеваний – возраст менопаузального перехода, который начинается с момента появления первых менопаузальных симптомов (примерно с 45 лет). Эксперты отмечают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт являются лидирующей причиной смерти во всем мире как среди женщин, так и среди мужчин. При этом менопаузальный период – время увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины более подвержены риску их развития, поскольку после 50 лет повышается уровень артериального давления. МГТ при ее старте в возрасте до 60 лет или в течение десяти лет от начала наступления менопаузы в данный момент является единственным вмешательством, снижающим риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у здоровых женщин среднего возраста.

В исследовании MESA убедительно показано, что раннее начало МГТ имеет ключевое значение. Проведен анализ данных, полученных за течение 12 лет наблюдения за женщинами в постменопаузе, уже принимавшими МГТ на момент начала исследования. Авторы исследования пришли к выводу, что каждый год переноса старта МГТ статистически значимо коррелирует с повышением кальцификации коронарных артерий независимо от того, определялись отложения кальция исходно перед началом исследования или нет<sup>5</sup>.

МГТ при раннем старте (менее десяти лет после наступления менопаузы) снижает риск смертности от всех причин и ИБС по сравне-

<sup>1</sup> Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 6. P. e0157417.

<sup>2</sup> Yoo J.E., Shin D.W., Han K. et al. Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea // JAMA. Netw. Open. 2021. Vol. 4. № 1. P. e2030405.

<sup>3</sup> Chang C.Y., Tsai F.J., Chiou J.S. et al. Timing, dosage of and adherence hormone replacement therapy and fracture risk in women with menopausal syndrome in Taiwan: A nested case-control study // Maturitas. 2021. Vol. 146. P. 1–8.

<sup>4</sup> Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group // Control Clin. Trials. 1998. Vol. 19. № 1. P. 61–109.

<sup>5</sup> Erbel R., Delaney J.A.C., Lehmann N. et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 22. P. 2782–2791.

нию с плацебо или отсутствием лечения. При использовании МГТ свыше одного года риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снижается<sup>6</sup>.

Результаты нидерландского когортного исследования также показывают, что своевременный старт МГТ в возрасте до 50 лет – важный независимый фактор долголетия. Исследование было охвачено свыше 2500 женщин, заполнивших специальные опросники и находившихся под долгосрочным наблюдением. Исследователи подсчитали вероятность дожития этих женщин до возраста 90 лет и обнаружили, что, если женщины начали принимать МГТ в возрасте до 50 лет, их шансы превышать десятый десяток существенно выше по сравнению с теми, кто начал принимать МГТ в возрасте старше 50 лет. Данное исследование также подтвердило справедливость концепции окна возможностей МГТ и целесообразность раннего начала менопаузальной терапии.

Опираясь на накопленные данные, эксперты Международного общества по менопаузе в своих рекомендациях по обеспечению здоровья женщин среднего возраста утверждают: есть доказательства, что терапия эстрогенами, начатая примерно во время менопаузы, обладает кардиопротективным эффектом. Однако риски от такой терапии будут превышать пользу, если ее начинать более чем через десять лет от начала менопаузы<sup>7</sup>.

Кроме того, эксперты Международного общества по менопаузе заявили, что повышенный риск развития рака молочной железы (РМЖ) прежде всего связан с добавлением прогестагена к эстрогеновой терапии и зависит от продолжительности его использования.

Докладчик акцентировал внимание на влиянии различных типов прогестагенов и прогестеронов на риск развития РМЖ. По данным долгосрочного наблюдения за участницами исследования WHI, несмотря на неудачный дизайн исследования, на фоне гормональной терапии увеличения смертности и риска развития РМЖ не наблюдалось<sup>8</sup>.

Отсутствие повышенного риска РМЖ у пациенток, принимавших конъюгированный эквипрогестерон, можно объяснить значительным влиянием прогестагенов на ткань молочной железы. Известно, что более старые прогестагены, которые использовались в клинической практике несколько десятилетий назад, оказывают пролиферативное влияние на ткань молочной железы в отличие от современных прогестагенов – прогестерона или дидрогестерона.

Другой важной темой является связь типа использованного прогестагена с риском развития венозной тромбозной болезни (ВТЭ). По разным данным, прогестагены способны модулировать повышенный риск, связанный с пероральным эстрогеном, через проницаемость/депонирование

вен. Однако у пользователей МГТ с дидрогестероном риск ВТЭ отсутствует или снижен<sup>9</sup>.

Так, в исследовании ESTHER («случай – контроль») при оценке 271 последовательного случая ВТЭ повышение риска отмечалось на фоне приема перорального эстрогена, а также норпрегнана. При этом повышение риска ВТЭ на фоне приема микронизированного прогестерона либо производных прегнана (представителем которых является дидрогестерон) отсутствовало<sup>10</sup>.

Интересные данные получены в британских исследованиях «случай – контроль», в которых анализировали данные более 80 000 женщин с первичным диагнозом ВТЭ за период с 1998 по 2017 г., сопоставимых по возрасту с пациентками контрольной группы (более 391 000 женщин). Самый высокий риск ВТЭ зафиксирован на фоне приема конъюгированного эквипрогестерона с МПА, а комбинация эстрадиола с дидрогестероном показала самый низкий риск в отношении ВТЭ среди пероральных препаратов. Кроме того, с повышением риска ВТЭ не ассоциировалось применение трансдермальных режимов МГТ<sup>11</sup>.

Риск ВТЭ снижается при уменьшении дозы эстрогена. Снизив дозу эстрогена и подобрав правильный прогестаген, можно нейтрализовать протромботический риск<sup>12</sup>.

Сегодня исследователи продолжают работу над новыми разработками наиболее оптимального

<sup>6</sup> Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 1. № 1. CD004143.

<sup>7</sup> Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

<sup>8</sup> Chlebowski R.T., Anderson G.L., Aragaki A.K. et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials // JAMA. 2020. Vol. 324. № 4. P. 369–380.

<sup>9</sup> Canonico M., Plu-Bureau G., Scarabin P.-Y. et al. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy // Maturitas. 2011. Vol. 70. № 4. P. 354–360.

<sup>10</sup> Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. 2007. Vol. 115. № 7. P. 840–845.

<sup>11</sup> Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. et al. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2020. Vol. 371. m3873.

<sup>12</sup> Jick H., Derby L.E., Myers M.W. et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9033. P. 981–983.

режима гормональной терапии. В исследовании KEEPS по оценке профилактического эффекта эстрогена при раннем старте терапии приняли участие 729 женщин в постменопаузе в возрасте 42–59 лет. Длительность исследования составила 48 месяцев. Срок постменопаузы у всех участниц – менее трех лет. Пациенток рандомизировали на три группы: конъюгированного эквиестрогена, эстрадиола трансдермально и плацебо. Кроме того, все пациентки получали микронизированный прогестерон перорально. Результат оценивали по толщине комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонной артерии, измеренной при ультразвуковом исследовании (УЗИ), и показателю кальцификации коронарных сосудов<sup>13</sup>. Результаты показали отсутствие разницы между тремя группами. Кроме того, на фоне терапии отсутствовал повышенный риск РМЖ, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, сосудистых событий, смерти.

В свою очередь в интервенционном исследовании ELITE сравнивали эффективность и безопасность раннего и позднего назначения эстрадиола. В рамках исследования 643 женщины в постменопаузе наблюдались в течение пяти лет с разделением на две группы в зависимости от времени, прошедшего после менопаузального перехода, – менее шести и более десяти лет. Пациентки были рандомизированы на группы 17-бета-эстрадиола или плацебо. Кроме того, пациентки с отсутствием в анамнезе гистерэктомии получали десять дней вагинальный гель с 4%-ным прогестероном. Промежуточные исходы измеряли по ТКИМ сонной артерии каждые шесть месяцев. Зафиксировано значительное снижение роста ТКИМ у тех, кто принимал МГТ в группе ранней постменопаузы. В то же время в группе поздней постменопаузы такого эффекта не наблюдалось<sup>14</sup>. Два последних исследования характеризовались рядом поло-

жительных параметров дизайна: женщины в ранней постменопаузе (3–6 лет), использование более низких доз эстрадиола, которые больше подходят для картины менопаузы, и прогестерон, обеспечивающий защиту эндометрия, но оказывающий меньший андрогенный эффект. Впрочем, в исследованиях имелись и недостатки: небольшая мощность и временной отрезок менее пяти лет.

В заключение профессор Н. Паней подчеркнул, что сегодня ведется активная работа над определением дизайна некоего идеального решающего исследования, которое определило бы режим, подходящий для конкретной женщины с конкретными показаниями и временем его применения. Конечно, провести такое исследование нелегко. Оно должно быть масштабным по объему и продуманным в отношении дизайна. Но заключительное исследование необходимо для четкого определения алгоритма ведения женщин в менопаузальном периоде.

### Менопаузальный переход: когда и как переводить с комбинированной оральной контрацепции на менопаузальную гормональную терапию

В продолжение темы заведующая отделением гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, к.м.н. Антонина Александровна СМЕТНИК отметила, что в результате всероссийского анкетирования по назначению и применению МГТ, проведенного Российской ассоциацией по менопаузе, были получены запросы

от врачей из всех регионов страны. В первую очередь их интересовала адекватная информация о назначении МГТ. Так, в клинической практике врачам не хватает информации о схемах назначения и правильной смене препаратов, четких алгоритмах использования препаратов, контроле состояния пациенток при приеме МГТ. В настоящее время российскими экспертами подготовлены и опубликованы алгоритмы применения МГТ, затрагивающие аспекты использования МГТ в клинической практике<sup>15</sup>.

Особое внимание в гинекологической практике уделяется вопросам назначения контрацепции и перехода с контрацепции на МГТ. Согласно данным статистики, в Западной Европе процент сексуально активных женщин в возрасте 40–49 лет составляет 75–78% среди замужних и менее 10% среди незамужних. Ученые изучали возможные причины прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на примере контрацептива с комбинацией эстрадиола и диеногеста, которые использовались в течение четырех лет. 50,8% женщин прекратили прием КОК по следующим причинам: 10,5% больше не требовалась контра-

<sup>13</sup> Miller V.M., Jenkins G.D., Biernacka J.M. et al. Pharmacogenomics of estrogens on changes in carotid artery intima-medial thickness and coronary arterial calcification: Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Physiol. Genomics*. 2016. Vol. 48. № 1. P. 33–41.

<sup>14</sup> Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.

<sup>15</sup> Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период перименопаузы и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 3. С. 210–221.

цепция, 27,4% отказались в силу возникновения побочных эффектов, 9,9% – по другим причинам. У 1,4% женщин возникли проблемы с комплаентностью.

Анализ данных исследований применения гормональных пероральных контрацептивов в нашей стране показал, что по показаниям КОК назначались в 25% случаев. В 75% случаев имело место назначение без потребности в контрацепции (off-label).

По данным всероссийского анкетирования, 40,1% врачей, отвечая на вопрос о профиле безопасности МГТ, отметили, что безопасность МГТ приблизительно соответствует таковой современных КОК, 32,3% сочли, что безопасность МГТ выше, по мнению 18,4% врачей, безопасность МГТ ниже. 9,2% респондентов не смогли ответить на вопрос.

Безусловно, эффекты КОК и МГТ в перименопаузе имеют свои особенности. КОК в отличие от препаратов МГТ характеризуются наличием контрацептивного эффекта. В отношении влияния на менопаузальные симптомы, такие как вазомоторные симптомы, качество сна, настроение, безусловное преимущество принадлежит МГТ.

Существуют противоречивые данные о влиянии МГТ и КОК на риск развития рака яичников. В исследовании WHI, единственном рандомизированном клиническом исследовании, в котором изучали риск развития рака яичников, комбинированная МГТ существенно не повлияла на частоту развития рака яичников по сравнению с плацебо после пяти с половиной лет активного лечения и 13 лет наблюдения<sup>16</sup>.

Что касается риска развития РМЖ, и на фоне применения КОК, и при использовании МГТ данные не вполне однозначные. Тем не менее, исходя из позиции Всемирного общества по менопаузе, риск при использовании

микронизированного прогестерона или дидрогестерона в составе МГТ может быть ниже, чем при использовании некоторых синтетических гестагенов. Снижению риска рака эндометрия способствует прием как КОК, так и МГТ. В отличие от КОК МГТ показала снижение риска колоректального рака, рака шейки матки, а также огромный спектр позитивного влияния на метаболические нарушения, снижение риска сердечно-сосудистых событий, остеопороза, саркопении, деменции, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, в переходном периоде по показаниям необходимо применять именно МГТ.

На вопрос, были ли в вашей практике случаи перевода пациенток с КОК на МГТ, врачи ответили положительно, и только 8,5% респондентов с подобными ситуациями не сталкивались.

На вопрос о частоте перевода пациенток с КОК на МГТ по показаниям в перименопаузе практически 30,9% врачей ответили, что почти всегда стараются перевести с контрацептивов на МГТ, 32,7% – в половине случаев, 36,4% – менее чем в половине случаев. Безусловно, этот вопрос крайне актуален для врачей и пациенток. Варибельны ответы и на вопрос: в каком возрасте вы переводите пациенток с КОК на МГТ? Небольшая часть врачей назвала оптимальным возраст 45 лет, 19,7% – 50 лет. 16,5% врачей переводят пациенток на МГТ независимо от возраста при наличии симптомов климактерического синдрома. Свыше 56,5% такое решение принимают каждый раз в индивидуальном порядке.

По-разному врачи ответили и на вопрос: как обычно осуществляется перевод пациенток с КОК на МГТ? Большинство врачей (66,9%) при отмене КОК сразу назначают МГТ, что позволяет

быстро купировать проявления климактерического синдрома и не требует прекращения гормональной терапии. Тем не менее 25,7% врачей делают перерыв в приеме КОК и только после этого назначают МГТ. При этом врачи самостоятельно подбирают разные варианты схемы и отмены терапии, опираются на различные данные – ультразвукового исследования, гормонального фона, клинической картины. Это говорит о необходимости разработки четкого алгоритма перевода пациенток с КОК на МГТ.

Причинами перевода пациенток с КОК на МГТ большинство врачей (68,4%) считают возраст, 64,9% врачей переводят пациенток на МГТ, если КОК не справляется с симптомами климакса, 14,9% – если пациентки плохо переносят КОК, 24,6% – по желанию женщин.

По данным анкетирования, 73,5% врачей предпочитают оставить пациенток на КОК, если полагают, что их возраст еще не соответствует тому, когда нужно переводить на МГТ, 8,7% – если пациентки плохо переносят МГТ. Интересно, что на вопрос, использовали ли вы или ваша жена когда-либо гормональную контрацепцию, большинство врачей ответили утвердительно. И на вопрос, готовы ли вы рассмотреть МГТ для себя лично, 41,8% врачей ответили, что уже применяют МГТ, 31,7% – будут применять тогда, когда подойдет соответствующий период, и 12,5% планируют принимать МГТ даже при отсутствии или наличии умеренных климактерических симптомов.

Как отметила А.А. Сметник, возраст служит лишь условным ориентиром для понимания потребности в переходе с КОК на МГТ. Однако после 40 лет необходимо периодически (один раз в шесть месяцев) переоценивать соотношение риска и пользы гормональ-

<sup>16</sup> The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.



## II Национальный конгресс по менопаузе

ной контрацепции. Для определения приемлемости контрацепции для каждой пациентки следует учитывать наличие в совокупности более одного из перечисленных состояний:

- возраст менее или более 35 лет;
  - факт курения (более 15 сигарет в день);
  - наличие ожирения;
  - повышенный уровень артериального давления;
  - ВТЭ или тромбоз поверхностных вен;
  - дислипидемия;
  - тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, мигрень и т.д.;
  - послеродовой период, лактация.
- К возможным причинам отмены КОК женщиной либо лечащим врачом относятся:
- неблагоприятное соотношение «польза – риск»;
  - отсутствие полового партнера;
  - вынужденный перерыв (например, планируемая операция, им- мобилизация);
  - другие заболевания.

Если по какой-либо причине произошла приостановка приема КОК, при возникновении проявлений климактерического синдро-

ма на фоне отмены контрацептива показана МГТ.

Таким образом, для перехода с КОК на МГТ достаточно одного из предлагаемых критериев:

- климактерический синдром на фоне вынужденной отмены КОК;
- климактерический синдром и генитоуринарный менопаузальный синдром на фоне применения КОК, в том числе в безгормональном периоде;
- применение контрацептивов off-label с целью коррекции климактерического синдрома в любом возрасте;
- наличие других показаний к МГТ, например профилактика остеопороза;
- если прекратились закономерные менструальноподобные реакции или по запросу пациентки – при измерении уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) результат выше 30 мМЕд/л при двукратном измерении в безгормональном периоде.

Как выбирать режим МГТ при переходе с КОК? Прежде всего следует ориентироваться на возраст женщин. В возрасте менее 55 лет можно стартовать с циклической МГТ. Необходимо помнить, что женщинам младше 45 лет назна-

чают МГТ в стандартной или высокой дозе. В возрасте 45 лет или старше можно начинать с циклической МГТ в низкой дозе. Пациенткам в возрасте 55 лет или старше, которые по какой-либо причине продолжают принимать КОК, показан перевод на непрерывную МГТ в низкой или ультранизкой дозе.

Пациенток необходимо информировать об отсутствии контрацептивного эффекта у препаратов МГТ и рекомендовать при необходимости к использованию, например, барьерный метод контрацепции. Через два-три месяца после перехода на МГТ необходима повторная консультация при наличии результатов УЗИ органов малого таза (по показаниям) для оценки эффективности, потенциальных побочных реакций, наличия кровянистых выделений и их характера. При отсутствии или крайне скудной закономерной менструальноподобной реакции на фоне применения циклической МГТ (при исключении беременности и других причин аменореи) врач может рассмотреть вопрос о переходе на монофазную МГТ.

### Старт менопаузальной гормональной терапии: когда, как и что

**З**аведующий отделением акушерства и гинекологии в Университетском госпитале Сан-Пьер (Брюссель), экскл- член правления Международного общества по менопаузе Серж РОЗЕНБЕРГ (Serge ROZENBERG) в начале своего выступления представил клинический опыт раннего старта МГТ у женщин.

Клиническое наблюдение было рассмотрено на примере пациентки 44 лет, которая в течение последних двух лет отмечала несколько нерегулярных циклов. Последняя менструация – год назад. Анализ крови: высокий уровень ФСГ (50 мМЕ/мл), низкий – эстрадиола (< 15 пг/мл). Пациентка предъявляет жалобы на приливы

(от семи до десяти в сутки) и вы- раженную ночную потливость. Она отмечает снижение качества жизни, но боится начинать МГТ, поскольку ее мать заболела РМЖ в возрасте 67 лет. Возраст менархе у пациентки – 13 лет. Сопутствующие заболеваний не выявлено, лекарственных средств на регулярной основе в настоящее время не принимает, курит (15 сигарет в день), индекс массы тела – 20,8 кг/м<sup>2</sup> (масса тела – 58 кг, рост – 167 см). Уровень артериального давления в норме. По данным маммографического исследования, тип строения молочной железы – BIRADS A (норма). Уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на верхней гра-

нице нормы. Тест по Папаниколау (ПАП-тест) – без патологических изменений. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) показало остеопению в поясничном отделе позвоночника. Возникает ряд вопросов: имеются ли у данной пациентки показания и противопоказания к назначению МГТ? Если решение о назначении МГТ принято, когда начинать и как проводить терапию? Чтобы ответить на эти вопросы, докладчик рассказал об основных принципах назначения МГТ, преимуществах раннего начала МГТ, связанных с этой терапией рисках и особенностях времени начала и режима МГТ.

Одними из основных принципов назначения МГТ являются обнаружение и коррекция общих факторов риска. Курение, ожирение,

употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни – факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, рака и остеопороза.

Согласно российским статистическим данным, в указанной возрастной группе курят примерно 30% женщин. Причем, несмотря на то, что среди женщин процент курящих ниже, чем среди мужчин, у мужчин этот процент снижается, а у женщин нет. Именно поэтому необходимо обсуждать с пациентками опасность курения. Неутешительны и данные по ожирению. Так, почти у 50% российских женщин отмечается избыточный вес в возрастной группе 55–64 года, то есть в возрасте менопаузы<sup>17</sup>.

В связи с этим интерес вызывают результаты исследований в рамках программы WHI. Согласно недавно опубликованным данным, назначение специальной диеты женщинам с избыточным весом снижает смертность от РМЖ на 20%<sup>18</sup>.

Продолжая разбор клинического случая, докладчик отметил, что снижение качества жизни пациентки в большей степени обусловлено частыми приливами, влияющими на повседневную активность и качество сна. В исследовании показано, что большое количество вазомоторных симптомов связано с ухудшением вербальной памяти. При этом вазомоторные симптомы испытывают до 85% пациенток в постменопаузальном периоде<sup>19</sup>.

Таким образом, у женщин, страдающих из-за приливов, повышается еще и риск когнитивных нарушений. К сожалению, лишь каждая четвертая женщина обращается по этому поводу к врачу и рассматривает возможность лечения. Поэтому задача врача – убедить

женщин в необходимости и эффективности лечения постменопаузальных симптомов, в частности с использованием МГТ.

Согласно международному консенсусу, поддержанному EMAS, IMS, NAMS, NICE, Belgian Menopause Society, МГТ безопасна для здоровых женщин с симптомами, у которых постменопауза длится менее десяти лет, или для женщин моложе 60 лет, а также у тех, кто не имеет противопоказаний к МГТ. Известны и другие симптомы, требующие назначения МГТ: частая смена настроения, депрессия, нарушение сна, ломота и боль в суставах, симптомы вульвовагинальной атрофии.

Еще одно показание к назначению МГТ – выявление у женщины остеопороза. Остеопорозу уделялось большое внимание в 1980–90-х гг. В начале XXI в. в медицинской практике стали широко применять бифосфонаты, деносуибы и другие препараты для лечения остеопороза. Сегодня ситуация изменилась. Потенциальное значение придается МГТ вскоре после наступления менопаузы для лечения постменопаузального остеопороза. В многочисленных публикациях показано, что у пациенток в постменопаузальном периоде снижается МПКТ. Поэтому применение МГТ у женщин в возрасте до 60 лет считается эффективным средством против развития остеопороза. Иными словами, МГТ можно рассматривать как вариант для поддержания здоровья скелета и снижения риска переломов. Так, по данным исследования, в группе женщин в менопаузе, получавших конъюгированный эстроген и МПА, риск переломов был ниже, чем в группе плацебо<sup>20</sup>.

Как известно, у женщин в постменопаузе повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что у тех, кто получает эстроген + МПА, риск ИБС повышается на 2,5 случая на 1000 женщин в течение пяти лет. У женщин, принимающих только эстроген, наоборот, риск развития ИБС снижается на пять случаев. Это указывает на нежелательное воздействие со стороны используемого прогестинного компонента – медроксипрогестерона ацетата. В то же время имеются данные, подтверждающие эффективность других прогестинов. Это лишний раз доказывает зависимость риска развития сердечно-сосудистых заболеваний от типа прогестагена в составе МГТ. В настоящее время широкое распространение получила так называемая временная гипотеза, которую также называют гипотезой об окне терапевтических возможностей. Ее суть сводится к тому, что, если гормональную терапию начинать в возрасте ранней постменопаузы, в течение первого года после наступления менопаузы, когда артерии еще не поражены атеросклерозом, последующий риск развития атеросклероза существенно сокращается.

Показано, что женщины, у которых менопауза наступила до 45 лет, имеют на 50% более высокий риск ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с теми, у кого менопауза наступила после 50 лет<sup>21</sup>.

Возвращаясь к клиническому случаю, докладчик отметил, что применение МГТ будет способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у жен-

<sup>17</sup> Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A. et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors // *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12. № 1. P. 103–114.

<sup>18</sup> Chlebowski R.T., Aragaki A.K., Anderson G.L. et al. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 13. P. 1419–1428.

<sup>19</sup> Maki P.M. The clinical significance of cognitive complaints early in the postmenopause // *Menopause.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 1205–1206.

<sup>20</sup> Manson J.E., Kaunitz A.M. Menopause management – getting clinical care back on track // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 9. P. 803–806.

<sup>21</sup> Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.

## II Национальный конгресс по менопаузе

щин, планирующих начать МГТ, существуют специальные калькуляторы. Чтобы рассчитать степень риска, необходимо ввести в него данные пациентки: возраст, показатели холестерина и артериального давления, отметить стаж курения, отсутствие или наличие диабета и т.д. Калькулятор выдает расчетный уровень риска в течение десяти лет. У этой пациентки десятилетний риск сердечно-сосудистых заболеваний менее 5% – норма. Если он составляет 5–10% (верхняя граница), тогда применение МГТ нужно обсуждать с пациенткой предметно. При десятилетнем риске развития сердечно-сосудистых заболеваний более 10% следует проявлять осторожность и по возможности не прибегать к назначению МГТ<sup>22</sup>. Другим актуальным вопросом, особенно в условиях пандемии COVID-19, является риск развития тромбозов на фоне МГТ. Действительно, на фоне МГТ риск тромбозов увеличивается, но, как правило, у тех, у кого уже имеются факторы риска, в частности у женщин с тромбозами как в личном, так и в семейном анамнезе. При назначении МГТ следует своевременно выявлять риск тромбозов и соблюдать осторожность при ведении таких пациенток. Результаты масштабного исследования, основанного на широкой базе данных обращений к врачам общей практики в Великобритании, показали, что на фоне использования ультранизких доз эстрадиола (менее 1 мг) в сочетании с дидрогестероном риск тромбоза не повышается. При использовании комбинации эстрогена с прогестином, обладающим андрогенными свойствами, например норэтистероном или МПА, риск возрастает<sup>23</sup>.

Следовательно, на фоне приема ультранизких доз эстрадиола с адекватно подобранным прогестином риск тромбоза у женщин в постменопаузе не увеличивается. Это связано с влиянием терапии на гемостаз и фибринолиз за счет снижения активности как PAI-1, так и антигена к ним, в отсутствие влияния на выработку тромбина<sup>24</sup>.

Что касается противопоказаний к МГТ, в данном клиническом случае пациентка опасается развития РМЖ из-за отягощенного семейного анамнеза. Однако результаты ряда современных исследований показывают небольшое повышение риска развития РМЖ, но только на фоне приема конъюгированного эстрогена с МПА. При использовании эстрогена без прогестина у женщин в постменопаузе снижается риск развития РМЖ и смертности от него по сравнению с плацебо. Более того, в ряде исследований дополнительной связи МГТ с риском РМЖ у родственников первой степени не установлено. Впрочем, для сложных клинических случаев существуют калькуляторы, позволяющие рассчитать риск РМЖ. При анализе данных пациентки серьезного риска не выявлено: пятилетний риск менее 1%. Если риск менее 2%, МГТ назначать можно. При показателях 2–5% МГТ назначают с осторожностью. При риске выше 5% МГТ назначать не рекомендуется. Кроме того, плотность ткани молочной железы у пациентки изначально низкая. Как известно, плотность ткани молочной железы – самостоятельный значимый фактор риска РМЖ. При этом, чем плотнее ткань, тем выше риск. Таким образом, пациентке показано назначение МГТ. Поскольку женщина молодого возраста,

но имеет в анамнезе остеопению и курение, ей можно назначить циклический прием 1 мг бета-эстрадиола + прогестерон (или дидрогестерон) перорально в течение 14 дней каждого календарного месяца.

Доказано, что в отличие от таких прогестинов, как норэтистерон и МПА, при добавлении дидрогестерона к эстрадиолу риск РМЖ не увеличивается<sup>25</sup>.

Во избежание менструального кровотечения большинство женщин со временем хотят перейти на непрерывный комбинированный режим. Поэтому через несколько лет использования МГТ можно рекомендовать переход на ультранизкую дозу эстрадиола (0,5 мг) с постоянным, а не циклическим приемом дидрогестерона с целью предотвращения менструальноподобной реакции. Для купирования симптомов постменопаузы и профилактики остеопороза во многих случаях такого режима терапии бывает достаточно. Поскольку с возрастом риск инсульта возрастает, нужно в целом стараться снижать дозу эстрогенового компонента.

Подводя итог, профессор С. Розенберг подчеркнул, что подход к назначению МГТ должен включать оценку и коррекцию факторов риска в каждом конкретном случае. Необходимо анализировать индивидуальные риски и показания для МГТ, в частности тяжесть симптоматики или наличие остеопороза. МГТ показана большинству пациенток младше 60 лет до достижения десяти лет в постменопаузе с вазомоторными симптомами, остеопорозом, а также для снижения сердечно-сосудистого риска. При назначении МГТ предпочтение следует отдавать схемам с более низким профилем риска.

<sup>22</sup> Manson J.E. Current recommendations: what is the clinician to do? // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. № 4. P. 916–921.

<sup>23</sup> Vinogradova Y, Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2019. Vol. 364. k4810.

<sup>24</sup> Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.

<sup>25</sup> Gompel A., Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment // Climacteric. 2018. Vol. 21. № 4. P. 326–332.

**Вопросы выбора режима менопаузальной гормонотерапии и перехода с циклического режима на непрерывный**

По словам профессора кафедры акушерства, гинекологии, ведущего научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, вице-президента Межрегиональной ассоциации гинекологов-эндокринологов, члена Российской ассоциации акушеров-гинекологов (РОАГ), Международного общества по менопаузе (IMS), Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), д.м.н. Светланы Владимировны ЮРЕНЕВОЙ, МГТ остается наиболее эффективной опцией при вазомоторных симптомах у женщин в климактерическом периоде. Разработаны и внедрены в клиническую практику препараты для МГТ в стандартных, низких и ультранизких дозах, что обеспечивает персонализированный подход к терапии. Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия для гормональной терапии – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Оптимальным временем для старта МГТ у здоровых женщин считается возраст до 60 лет и/или в течение десяти лет постменопаузы. Факт наступления менопаузы устанавливают через 12 месяцев после последней менструации. После этого можно начинать МГТ в непрерывном режиме, который предусматривает менструальноподобные реакции. Следует также помнить, что существуют особые категории пациенток, например с преждевременной недостаточностью яичников и ранней менопаузой, которым назначают длительную гормональную терапию с подбором индивидуальной дозы. Наиболее доступной опцией для назначения женщинам в различных периодах менопаузы считается линейка препаратов с комбинаций эстрадиола и дид-

рогестерона – Фемостон®. Сегодня для женщин в менопаузальном переходе/перименопаузе (не ранее чем через шесть месяцев аменореи) предусмотрено два варианта непрерывной циклической МГТ – препарат Фемостон® со стандартной (2 мг) и низкой (1 мг) дозой эстрадиола в комбинации с 10 мг дидрогестерона. Непрерывный режим терапии удобен для пациенток и способствует повышению их приверженности лечению. Для женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев аменореи) также предложены две формы препарата с низкой и ультранизкой дозой эстрадиола – Фемостон® конти (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и Фемостон® мини (0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона). Женщинам с гистерэктомией в анамнезе назначают монотерапию эстрогенами. Основной принцип назначения МГТ сводится к титрованию дозы препарата до самой низкой эффективной дозы. При этом следует учитывать, что низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены так же эффективны, как и стандартные дозы МГТ, но имеют более благоприятный профиль безопасности. Ведение пациенток репродуктивного возраста, но с дефицитом эстрогенов, например при преждевременной недостаточности яичников, подразумевает по сути применение заместительной гормональной терапии, чтобы не только купировать симптомы, но и профилировать развитие поздних метаболических осложнений – остеопороза, атеросклероза, когнитивного дефицита и т.д. Сегодня в нашей стране появилась уникальная публикация, отражающая наиболее важные аспекты применения МГТ и четкие алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузальном пе-

риодах, – «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП»<sup>15</sup>. В современных алгоритмах применения МГТ в периодах пери- и постменопаузы рассматриваются схемы для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Таким пациенткам рекомендуется начинать гормональную циклическую терапию в стандартной дозе 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в сутки. Через один-два месяца оценивают эффективность и побочные эффекты терапии. При недостаточном эффекте и сохранении симптомов осуществляется переход на высокую дозу гормональных препаратов – до 4 мг эстрадиола и 20 мг дидрогестерона в сутки<sup>15</sup>. Кроме того, алгоритмы включают принципы подбора доз МГТ на старте терапии в перименопаузе. Рекомендовано начинать с циклической низкодозированной терапии, например 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в составе комбинированного препарата Фемостон® 1. В случае сохранения симптомов через один-два месяца возможен переход на стандартную дозу комбинированного препарата, содержащего 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон® 2). Далее через один-два месяца снова оценивают эффективность (уменьшение вазомоторных симптомов, улучшение качества сна, настроения) и переносимость МГТ. При выявлении на фоне эстрогенов таких симптомов, как отеки, мастодиния, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы и переходе на препарат Фемостон® 1. При сохранении вазомоторных симптомов в течение одного-двух месяцев можно вернуться к прежней стандартной дозе. Пациенток нужно предупредить, что симптомы мастодинии и отеки возможны в самом начале гормональной терапии.



## II Национальный конгресс по менопаузе

Докладчик подробно описала условия перевода с циклической комбинированной терапии на непрерывную комбинированную МГТ. Основываясь на мировом клиническом опыте, можно выделить четыре варианта действий:

- 1) если пациентка начала прием гормональной терапии в возрасте до 50 лет, перевод на непрерывный режим возможен в возрасте 51–52 года;
- 2) при старте МГТ в возрасте старше 50 лет через один-два года после начала циклического режима можно рассмотреть перевод на непрерывный режим, не предусматривающий менструальноподобной реакции;
- 3) при изменении характера менструальноподобной реакции (скудные выделения или отсутствие выделений) в течение двух последовательных месяцев на фоне циклической терапии пациентку можно перевести на непрерывный режим гормональной терапии;
- 4) при приеме низкодозированной комбинации эстрадиола с дидрогестероном (Фемостон® 1) допускается перевод на непрерывный режим МГТ через 12 и более месяцев после назначения терапии во избежание прорывных кровотечений.

В свою очередь у женщин в постменопаузе старт МГТ можно начинать с низкодозированной или ультранизкодозированной МГТ. Низкодозированная МГТ (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) назначается в среднем на 3–5 лет. На фоне терапии ежегодно оценивают соотношение «польза – риск». Впоследствии, после оценки клинической эффективности лечения, пациентку можно перевести на ультранизкодозированный режим (0,5 мг/2,5 мг).

Следует отметить, что низкодозированная МГТ препаратом Фемостон® конти (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) показана в целях лечения вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза. Поэтому, если пациентка имеет высокий риск развития остеопороза, терапию нужно начинать с этой дозы. Другим вариантом стартовой схемы МГТ в постменопаузе является назначение ультранизкодозированного препарата Фемостон® мини (0,5 мг/2,5 мг соответственно). Этот режим продемонстрировал низкую вероятность развития прорывных кровотечений. В то же время он может быть вполне достаточен для купирования вазомоторных симптомов. Единственное, что нужно учитывать, – у него нет показаний «профилактика остеопороза». Однако и этой дозы гормональных препаратов у большинства пациенток достаточно для сохранения нормального состояния костной ткани.

Если через один-два месяца эффект от МГТ незначителен, рассматривают вопрос о переводе пациентки на низкодозированную терапию (Фемостон® конти).

Алгоритмы ведения пациенток разработаны на основании результатов объединенного анализа исследований эффективности и безопасности ультра- и низкодозированной комбинированной МГТ (Фемостон® мини и Фемостон® конти) у женщин в постменопаузе.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании принимали участие 313 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом (более 50 приливов в неделю средней и тяжелой степени тяжести). Пациенток рандомизировали на группы: эстрадиол + дидрогестерон в низкой дозе (Фемостон®

континти), ультранизкой дозе (0,5 мг/2,5 мг Фемостон® мини) и три цикла плацебо с переводом на ультранизкую дозу. Результаты исследования показали хорошую эффективность МГТ в группах Фемостона континти и Фемостона мини. Зафиксировано снижение продолжительности кровотечения на фоне непрерывного приема препарата как в низкой, так и в ультранизкой дозе. При этом среднее количество дней с кровотечениями на ультранизкой дозе (Фемостон® мини) было в два раза меньше по сравнению с группой пациенток, получавших препарат в дозе 1 мг/5 мг (Фемостон® континти)<sup>26</sup>.

В другом открытом многоцентровом исследовании с участием 446 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом с интактной маткой в течение 52 недель оценивали эффективность и безопасность ультранизкодозированной МГТ на примере препарата Фемостон® мини. Авторы исследования пришли к выводу, что непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи. Таким образом, в ходе исследования был подтвержден благоприятный профиль безопасности Фемостона мини<sup>27</sup>.

Объединенный анализ указанных исследований позволил определить особенности назначения ультранизкодозированного препарата для МГТ в зависимости от возраста, длительности менопаузы и индекса массы тела. Показано, что приливы в большей степени снижаются на ультранизкой дозе у пациенток в возрасте старше 55 лет при длительности менопаузы более пяти лет. Препарат Фемостон® мини демонстрирует

<sup>26</sup> Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study // *Maturitas*. 2010. Vol. 67. № 3. P. 227–232.

<sup>27</sup> Bergeron C., Nogales F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate // *Maturitas*. 2010. Vol. 66. № 2. P. 201–205.

высокую эффективность у пациенток не только с нормальной, но и избыточной массой тела. Кроме того, непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи. Наименьшее число дней с кровотечениями отмечается у женщин при длительности постменопаузы свыше пяти лет. Фемостон® мини положительно влияет на систему гемостаза за счет активации фибринолиза.

Влияние на синтез тромбина отсутствует. Безусловно, эти данные особенно актуальны в период пандемии коронавируса<sup>28</sup>. В заключение профессор С.В. Юрнева еще раз подчеркнула, что представленные алгоритмы применения МГТ у женщин в период пери- и постменопаузы – первая в России и мире пошаговая инструкция по использованию МГТ в различных клинических ситуациях. Важно помнить два ключевых фактора оценки окна терапевтических возможностей – возраст

женщины на момент обращения и стадию репродуктивного старения. Главный принцип назначения гормональной терапии – подбор наименьшей, но эффективной дозы. Ультранизкодозированная МГТ (Фемостон® мини) более безопасна при сопоставимой эффективности с низкодозированной у женщин старше 55 лет с длительностью постменопаузы свыше пяти лет. Поэтому у таких пациенток целесообразно начинать лечение с ультранизких доз комбинации эстрадиола и дидрогестерона.

### Безопасность менопаузальной гормональной терапии: как избежать рисков

Дискуссию продолжил клинический профессор по специальности «акушерство и гинекология» медицинского факультета Сиднейского университета (Австралия), экс-президент Международного общества по менопаузе Родни БАЙБЕР (Rodney BABER). Он отметил, что основное показание к приему МГТ – облегчение беспокоящих менопаузальных вазомоторных симптомов. Несомненно, МГТ является наиболее эффективным средством купирования менопаузальных симптомов и должна быть включена в общую стратегию качества жизни женщин среднего возраста<sup>29</sup>. В Кокрейновском систематическом обзоре при сравнении с плацебо показано, что МГТ в любой форме на 87% снижает тяжесть менопаузальных симптомов. По эффективности ни один другой способ купирования менопаузальных симптомов не может сравниться с МГТ<sup>30</sup>.

Кроме того, результаты рандомизированного клинического исследования WHI продемонстрировали, что МГТ повышает МПКТ, сокращает риск остеопороза и соответственно вызванных им переломов, в частности в шейке бедра и позвоночнике<sup>31</sup>. Конечно, в целях снижения риска переломов необходимо учитывать личные предпочтения женщин в отношении терапии. Прежде всего их нужно проконсультировать о том, какие меры по поддержанию здорового питания и образа жизни им следует предпринять. Еще одним важным преимуществом МГТ является поддержание сердечно-сосудистого здоровья. Как известно, после наступления менопаузы риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин стремительно возрастает. МГТ при начале использования не позднее десяти лет после последней менструации позволяет снизить подобный риск. С назначением МГТ связаны определенные риски, которые

можно минимизировать. Так, МГТ, инициированная не позднее десяти лет после последней менструации, ассоциируется с максимальной пользой и минимальным риском. Среди наиболее часто встречающихся краткосрочных рисков – нагрубание молочных желез, вздутие живота, а также вагинальное кровотечение. Риск краткосрочных побочных эффектов минимизируется началом МГТ в более низких дозах. При использовании более низкой дозы 0,5 мг эстрадиола по сравнению с 1 мг в непрерывном комбинированном режиме МГТ в течение шести месяцев количество дней с кровотечением существенно сокращается. У большинства женщин побочные эффекты исчезают в течение шести месяцев после начала такого режима. Иными словами, начинать МГТ рекомендуется с наиболее низкой дозы для минимизации побочных эффектов и повышать дозу только при необходимости дополнительного купирования симптомов. Среди долгосрочных выделяют три основных риска МГТ –

<sup>28</sup> Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.

<sup>29</sup> De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 4. P. 313–315.

<sup>30</sup> MacLennan A.H., Broadbent J.L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 4. CD002978.

<sup>31</sup> Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.

## II Национальный конгресс по менопаузе

тромбоэмболию, РМЖ и рак эндометрия.

Основными факторами риска тромбоэмболии являются возраст, иммобилизация, курение, избыточная масса тела, тромбофилия в семейном анамнезе, ВТЭ в личном анамнезе, беременность, пероральный режим МГТ или контрацептивов. Прием конъюгированного эстрогена в монорежиме повышает риск ВТЭ с базовой единицы до 1,34. На фоне приема его комбинации с МПА показатель риска возрастает до 2,09<sup>32</sup>.

Впрочем, не следует забывать, что для женщин в возрасте 50–60 лет абсолютный риск ВТЭ составляет один-два случая на 1000 женщин в год. Пероральный прием МГТ повышает этот риск до 2–4 случаев на 1000 женщин в год. Уровень риска зависит от выбора эстрогенового/прогестагенового компонента. При трансдермальной терапии роста риска ВТЭ не происходит<sup>33</sup>. Это подтверждают и результаты британской исследовательской работы, опубликованные в 2019 г. Ученые изучили базу данных обращений к врачам общей практики. В исследовании были проанализированы данные 80 396 женщин в возрасте 40–80 лет с ВТЭ и 391 494 женщин контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что в отличие от пероральной МГТ трансдермальные препараты не влияют на рост риска ВТЭ. Уровень риска зависит от выбора прогестагена. Наиболее низким риском характеризуется дидрогестерон<sup>33</sup>.

В клинической практике у пациенток и врачей часто возникает вопрос, можно ли продолжать

принимать МГТ после случившегося тромбоэмболического события. Согласно рекомендациям Американского эндокринологического общества, прежде чем принять решение о назначении МГТ, нужно собрать детальный анамнез, сведения о предыдущих эпизодах ВТЭ, провести скрининг на тромбофилию. По мнению экспертов, ВТЭ, связанная с иммобилизацией, хирургическим вмешательством или переломом, не всегда является противопоказанием к назначению трансдермальной МГТ. Пациентки с тромбофилией или ВТЭ, обусловленной приемом КОК или МГТ, должны прекратить прием. Тем, кому МГТ показана, целесообразно подобрать минимальную эффективную дозу, отдавая предпочтение трансдермальному биоидентичному эстрогену, при необходимости в сочетании с нейтральным прогестагеном дидрогестероном либо прогестероном<sup>34</sup>.

Сходные рекомендации можно дать любой женщине с избыточным весом, гипертензией, диабетом, а также курящей.

Безусловно, не только пациенток, но и многих врачей беспокоит вопрос, повышается ли риск развития РМЖ на фоне МГТ.

В исследованиях активно изучали и продолжают изучать проблему ассоциации МГТ с риском развития РМЖ и смерти от него. Так, проведено наблюдение за участницами исследования WHI для оценки заболеваемости и смертности в аспекте РМЖ и приема гормонов. Полученные данные продемонстрировали, что прием эстрогена женщинами

после гистерэктомии ассоциируется с более низким риском РМЖ и смерти от него. В свою очередь прием эстрогена в комбинации с МПА женщинами без гистерэктомии связан с более высоким риском развития РМЖ. Однако существенной разницы между показателями в отношении риска смерти от РМЖ в группах женщин, получавших эстроген или эстроген + МПА, не зафиксировано<sup>8</sup>.

Таким образом, несмотря на прежние опасения, смертность от РМЖ на фоне приема МГТ не возрастает. Его встречаемость могла бы быть еще ниже, если бы использовались нейтральные биоидентичные прогестагены.

Данные французского когортного исследования E3N во многом это подтверждают. В рамках исследования 80 377 женщин находились под наблюдением в течение 8,1 года. Показано, что у женщин, принимавших эстроген с прогестероном или дидрогестероном, риск РМЖ не повышался. В то же время среди пациенток, получавших эстроген с синтетическими прогестагенами, этот риск возрос<sup>35</sup>.

В финском пятилетнем наблюдении за 50 210 женщинами имела место схожая картина: риск РМЖ не возрастал у женщин, принимавших эстроген и дидрогестерон, в отличие от пациенток, получавших синтетические прогестагены<sup>36</sup>.

В исследовании «случай – контроль» с использованием базы данных в обращении к врачам общей практики в группе женщин в возрасте 50–59 лет монотерапия

<sup>32</sup> Curb J.D., Prentice R.L., Bray P.F. et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 7. P. 772–780.

<sup>33</sup> Canonico M., Fournier A., Carcaillon L. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. № 2. P. 340–345.

<sup>34</sup> Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 11. P. 3975–4011.

<sup>35</sup> Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

<sup>36</sup> Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

эстрогеном не ассоциировалась с повышением риска РМЖ на период до пяти лет. Риск РМЖ был выше у женщин, принимавших эстроген с синтетическим прогестагеном. При этом у женщин, принимавших эстроген с дидрогестероном, повышение риска РМЖ не отмечалось в течение пяти лет. По истечении указанного срока наблюдался минимальный рост риска РМЖ<sup>11</sup>.

Риск РМЖ, ассоциированный с приемом МГТ, особенно на фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии с нейтральным прогестагеном, очень низок, намного ниже по сравнению с рядом нефармакологических рисков, оказывающих значительно более выраженное влияние на канцерогенез. Среди факторов риска РМЖ следует выделить прием алкоголя два раза в сутки, курение, избыточный вес и ожирение, недостаточную физическую активность.

Для минимизации риска РМЖ необходимо подбирать минимальную эффективную дозу активных компонентов МГТ и использовать нейтральный прогестаген, например дидрогестерон.

Кроме того, перед началом терапии рекомендуется актуализировать скрининг молочных желез и продолжать маммографию по алгоритму, утвержденному в стране. Первую оценку действия МГТ необходимо провести через три месяца и убедиться, что пациентка удовлетворена лечением, побочные эффекты отсутствуют. Далее следует повторять оценку эффективности и безопасности МГТ ежегодно. Терапию нужно продолжать настолько долго, насколько она необходима для купирования симптомов.

Наиболее распространенными противопоказаниями к МГТ являются внеплановое вагинальное

кровотечение и нелеченая гиперплазия эндометрия. Постменопаузальное кровотечение – маточное кровотечение после года или более персистирующей аменореи, вызванной потерей овариальной активности<sup>37</sup>. В большинстве случаев кровотечение в постменопаузе обусловлено доброкачественными причинами. В 60–80% случаев его вызывает атрофия эндометрия или влагиалица, в 2–12% – полипы эндометрия. Тем не менее около 10% случаев постменопаузального кровотечения связано с гиперплазией или раком эндометрия. Поэтому любое кровотечение в постменопаузе должно сопровождаться тщательным диагностическим поиском для исключения рака эндометрия. Прежде всего необходимо собрать подробный анамнез женщины с кровотечением, включающий время кровотечения, его регулярность, объем, принимаемые лекарственные препараты, включая МГТ, характеристику половой жизни пациентки. Необходимо также провести физикальный осмотр, в том числе внутренний гинекологический с визуализацией влагиалица и шейки матки. Что касается конкретных исследований, качественное трансвагинальное УЗИ – отличный метод для первой линии диагностического поиска при кровотечении. Толщина эндометрия менее 4 мм имеет отрицательное прогностическое значение для рака эндометрия в 99%. В случае если по результатам УЗИ невозможно подтвердить тонкий эндометрий, требуется дополнительное обследование, включая амбулаторную биопсию эндометрия либо гистероскопию с диагностическим выскабливанием. Поскольку рак эндометрия, особенно 2-го типа, возможен и при тонком эндометрии, при персистирующем кровотечении выполнение биопсии эндометрия обязательно для

подтверждения или исключения злокачественного состояния.

На сегодняшний день получены данные о ведении пациенток с кровотечением на фоне приема МГТ. Рекомендуется подбирать нейтральный прогестаген с такой дозой и на такой срок, при которых достигается максимальная польза при минимальном риске.

Существует несколько потенциальных причин незапланированного кровотечения на фоне приема МГТ. Кровотечение у женщин, принимающих МГТ в комбинированном непрерывном режиме, встречается достаточно часто в начале терапии и в первые несколько месяцев ее использования. Не исключены и другие причины, такие как нарушение режима, заболевания печени, лекарственное взаимодействие, доброкачественные новообразования (полипы эндометрия или шейки матки), цервицит, патология выделительной системы или желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что кровотечение у женщин, принимающих комбинированную трансдермальную МГТ, встречается чаще, чем у тех, кто получает комбинированную пероральную МГТ<sup>38</sup>.

Итак, для комбинированной непрерывной МГТ характерно кровотечение на протяжении первых шести месяцев приема. Кровотечение, продолжающееся более шести месяцев, требует диагностического поиска. Для циклической МГТ свойственно кровотечение в конце прогестагеновой фазы цикла. Кровотечение, необычное по времени, длительности или объему, требует диагностического поиска и дополнительных обследований женщины.

В указанных случаях начинать лучше всего с трансвагинального УЗИ. Только при толщине эндометрия не более 4 мм можно на 99%

<sup>37</sup> Munro M.G. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations // Perm. J. Winter. 2014. Vol. 18. № 1. P. 55–70.

<sup>38</sup> Clarke M.A., Long B.J., Morillo A.D.M. et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis // JAMA Intern. Med. 2018. Vol. 178. № 9. P. 1210–1222.

быть уверенным, что у пациентки нет патологии эндометрия. Если выполнение УЗИ не представляется возможным, проводят амбулаторную биопсию. Но необходимо помнить, что амбулаторная биопсия может не показать точного результата, если поражено менее 50% поверхности полости матки. При неадекватных результатах биопсии, персистенции или рецидивирующем кровотечении пациентке в обязательном порядке выполняют гистероскопию. Последние данные свидетельствуют о том, что риск развития рака

эндометрия у женщин, принимающих МГТ, ниже, чем у тех, кто МГТ не получает. Анализ датского общенационального когортного исследования показал, что риск развития рака эндометрия на фоне постменопаузального кровотечения на фоне МГТ ниже<sup>39</sup>.

Резюмируя сказанное, профессор Р. Байбер отметил, что современная МГТ, инициированная у женщин с вазомоторными симптомами не позднее десяти лет после последней менструации, – эффективное и безопасное средство купирования симптомов, улуч-

шения состояния костной ткани и сердечно-сосудистой системы. Риск, ассоциированный с МГТ, невелик, и его можно минимизировать, если использовать индивидуальную терапию, наименьшую эффективную дозу, биоидентичные эстрогены и прогестагены, подбирать гормоны, подходящие конкретной женщине в конкретном режиме приема, и регулярно оценивать состояние пациентки. Важно прислушиваться к предпочтениям женщины, оценивать ее самочувствие и удовлетворенность лечением.

### Дифференциальная диагностика кровотечений и тактика ведения пациенток для исключения онкологической патологии

**В**едущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог общего медицинского отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, д.м.н., профессор Елена Александровна УЛЬРИХ подробно рассмотрела проблему кровотечений на фоне МГТ с точки зрения онкогинеколога. Она отметила, что любое вагинальное кровотечение у женщины в постменопаузе (более 12 месяцев после последнего естественного менструального цикла), не принимающей МГТ, требует обследования с целью исключения злокачественной патологии эндометрия. Женщины в постменопаузе, принимающие МГТ, могут оказать-

ся в группе риска по развитию незапланированных кровотечений из полости матки. У женщин в постменопаузе, получающих непрерывную комбинированную МГТ, значимость прорывного кровотечения зависит от давности постменопаузального периода и длительности приема МГТ.

При непрерывной комбинированной МГТ число женщин с кровотечением снижается после 6–12 месяцев ее использования, а после девяти месяцев ожидается, что только 3–10% женщин будут иметь это осложнение.

При трансдермальной форме непрерывной комбинированной МГТ число женщин, у которых после 12 месяцев ее использования наблюдаются кровотечения или кровянистые выделения, колеблется от 10 до 20%<sup>40</sup>. Поэтому преимущество трансдермальной формы МГТ в этом случае не доказано.

Если кровотечения регистрируются на фоне непрерывной комбинированной МГТ, которая была назначена при длительности постменопаузального периода до 12 ме-

сяцев, аменорея часто не достигается, предположительно из-за наличия остаточного эндометрия, стимулированного эндогенными эстрогенами. В этой ситуации часто возникают непредсказуемые прорывные кровотечения, требующие дообследования. Во избежание этого рекомендуется использовать циклическую МГТ, по крайней мере при ее назначении в пределах 12 месяцев после последней менструации.

Кровотечение может развиваться через шесть месяцев на фоне непрерывной комбинированной МГТ у женщин с постменопаузальным периодом свыше 12 месяцев. В этой ситуации аменорея будет зависеть от баланса между эстрогеновым эффектом и прогестагеновым действием компонентов МГТ на эндометрий. Применение препарата Фемостон® в различных вариантах дозирования позволяет достичь эстрогенового и гестагенового баланса и избежать осложнений в виде непредсказуемого кровотечения из эндометрия.

Неадекватный прогестагеновый эффект способен привести к гиперплазии, кровотечению и повышению риска рака эндометрия. Однако чаще на фоне непрерывной комбинированной МГТ чрез-

<sup>39</sup> Bengtson M.B., Veres K., Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: a Danish Nationwide Cohort Study // Br. J. Cancer. 2020. Vol. 122. № 3. P. 445–451.

<sup>40</sup> Lou Y.Y., Kannappar J., Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 6. № 10. P. 4174–4178.

мерный прогестагеновый эффект может вызвать кровотечение из атрофичного эндометрия.

При разработке схемы МГТ следует также учитывать возможное наличие у пациенток факторов риска – ожирения, сахарного диабета, отягощенного наследственного анамнеза. До назначения МГТ женщинам проводят всестороннее обследование, собирается подробный анамнез. При этом внимание акцентируется не только на сборе тромботического анамнеза, но и на выявлении метаболического синдрома. Его наличие говорит о принадлежности женщины к группе риска по развитию злокачественного новообразования эндометрия.

К основным факторам повышенного риска развития рака тела матки относятся ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, а также отсутствие в анамнезе родов, бесплодие, синдром поликистозных яичников. Кроме того, повышенный риск развития рака тела матки ассоциируется с ранним менархе, поздней менопаузой. Существует еще крайне высокий, но редко встречающийся фактор риска рака тела матки – синдром Линча.

Признаки двух патогенетических вариантов рака эндометрия были предложены в начале 1970-х гг. Я.В. Бохманом. К первому варианту относят гормонозависимый, ко второму – автономный. Он характеризуется отсутствием каких-либо гормональных особенностей у женщины, агрессивным течением, но чаще развивается в более глубокой постменопаузе. В большинстве случаев рак тела матки относится к гормонозависимому патогенетическому варианту. В 80% случаев он развивается у женщин с метаболическим синдромом.

Несмотря на то что в последнее время активно внедряется новая молекулярно-генетическая клас-

сификация рака эндометрия, рассмотрение признаков рака эндометрия с точки зрения патогенетических вариантов, предложенных Я.В. Бохманом, остается востребованным методом верификации.

Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия включает четыре типа, установленных в ходе молекулярно-генетического исследования гистоструктуры злокачественного процесса. Выделяют опухоли с особыми мутациями и полумутациями: POLE, MSI, TP53, NSMP.

По словам докладчика, несмотря на то, что рак тела матки находится на первом месте в структуре онкогинекологической заболеваемости, его средний возраст составляет 65 лет. Он характеризуется наиболее благоприятным течением и прогнозом среди всех онкогинекологических опухолей и опухолей репродуктивной системы, включая РМЖ. Во многом это обусловлено наличием клинических проявлений и возможностью ранней диагностики злокачественного процесса.

Цели обследования женщины при незапланированном кровотечении на фоне непрерывной комбинированной МГТ – исключить рак эндометрия и установить причину для лечения доброкачественных изменений. Для этого нужно выяснить причину кровотечения и провести дифференциацию злокачественных и доброкачественных новообразований эндометрия. Диагностический поиск включает сбор подробного анамнеза, физикальное обследование. Последнее предусматривает осмотр вульвы, влагалища, шейки матки на предмет выявления визуальных признаков поражений или кровотечений, ПАП-тест. Не следует забывать о возможном развитии кровотечения из зоны промежности, уретры или прямой кишки<sup>15</sup>.

При дообследовании пациентки с незапланированным кровотечением на фоне МГТ самым удобным и простым способом диагностики является УЗИ органов малого таза. При этом решающее значение для дальнейшей тактики ведения имеет уровень профессионализма специалиста, который проводит УЗИ.

Надо отметить, что публикации последних лет содержат неоднозначные результаты УЗИ при постменопаузальном кровотечении при небольшой толщине эндометрия. Предложенные ультразвукографические критерии при постменопаузальном кровотечении при сонографической толщине эндометрия более 4,5 мм не удовлетворяют критериям воспроизводимости и требуют доработки<sup>41</sup>. В связи с этим алгоритм ведения женщин при незапланированном кровотечении на фоне МГТ для исключения рака эндометрия предусматривает сбор анамнеза, определение режима МГТ, проведение трансвагинального УЗИ специалистом экспертного уровня. У женщин с кровотечением на фоне циклической МГТ при толщине эндометрия более 7 мм выполняют его биопсию или гистероскопию с биопсией для исключения злокачественного процесса эндометрия. Если толщина эндометрия не превышает 7 мм, необходимо исключить другие причины кровотечения и продолжать динамическое наблюдение в течение одного-двух месяцев.

При незапланированном кровотечении на фоне непрерывной МГТ и выявлении по данным УЗИ толщины эндометрия более 4 мм выполняются гистероскопия и биопсия эндометрия. Если толщина менее 4 мм, пациентку можно оставить под недлительным наблюдением. При повторном кровотечении ей проводят гистероскопию и обследование эндометрия. Если незапланиро-

<sup>41</sup> Sladkevicius P., Installé A., Van Den Bosch T. et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness 4.5 mm: agreement and reliability study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. № 2. P. 259–268.

## II Национальный конгресс по менопаузе

ванное кровотечение сохраняется после первых шести месяцев непрерывной комбинированной МГТ, женщине показано исследование эндометрия. Очевидно, что единственным однозначным подтверждением отсутствия злокаче-

ственного процесса является гистологическое заключение. Более подробно каждый из алгоритмов представлен в публикации<sup>15</sup>. Таким образом, проблема с незапланированным кровотечением часто возникает при приеме как

циклических, так и непрерывных препаратов МГТ. Рациональный выбор препарата и понимание механизмов аномального кровотечения во время гормональной терапии – путь к успешному применению МГТ.

### Ведение больных с аномальным маточным кровотечением на фоне менопаузальной гормональной терапии

**В** заключительном докладе заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна ПОДЗОЛКОВА рассказала о ведении пациенток с аномальным маточным кровотечением на фоне МГТ. Она подчеркнула, что одной из актуальных проблем, стоящих перед акушерским и гинекологическим сообществом не только в нашей стране, но и во всем мире, является приверженность МГТ.

Применение МГТ должно быть длительным и исчисляться годами. Поэтому приверженность пациентки терапии является важным аспектом применения МГТ. Тем не менее достаточно высокая доля женщин прерывает первоначально назначенную схему приема МГТ уже через год (31–45,6%). Следует отметить, что наступление менопаузы влияет на приверженность пациенток лечению других заболеваний. Прежде всего это касается вируса папилломы человека и связанных с ним гинекологических заболеваний. Получается, что переход женщины на новый этап жизни сопряжен с рядом изменений, нарушающих привычный ритм жизни. Аномальное маточное кровотечение во время приема МГТ – одна из основных причин прекращения лечения. Примерно 25–50% женщин прекращают прием МГТ. На фоне циклической МГТ частота аномального кровотечения составляет 8–40%. В половине случаев кровотечение связано с так называемой преждевременной менструальноподоб-

ной реакцией, которая возникает до 11-го дня приема гестагена. Менее чем в 10% случаев на фоне циклической МГТ отмечаются прорывные кровотечения.

Частота аномального кровотечения у женщин в постменопаузе на фоне непрерывной МГТ достигает 77%. После 6–9 месяцев приема гормональных препаратов частота незапланированных маточных кровотечений снижается и не превышает 3–10%.

Механизмы развития кровотечения в общемедицинской и гинекологической практике хорошо известны. Прежде всего это разрыв или разъедание стенки сосуда (эрозивное кровотечение), повышение проницаемости сосудистой стенки (диapedезное кровотечение), связанное с наличием воспалительного процесса. В гинекологии выделяют уникальный механизм возникновения кровотечения – отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением при снижении в крови уровня циркулирующих половых стероидных гормонов. В этом случае имеет место сочетание диapedезного кровотечения и кровотечения вследствие разрыва сосудистой стенки. Подобное кровотечение носит самоограничительный характер и зависит от концентрации половых стероидов.

На фоне МГТ не исключено появление аномального маточного кровотечения. К сожалению, точные механизмы его возникновения на фоне гормональной терапии до конца не известны. Предполагают, что такое кровотечение может быть связано с увеличением экспрессии факторов роста в строме, измене-

нием продукции матриксных металлопротеиназ и соответствующих тканевых ингибиторов металлопротеиназ, усилением пролиферации клеток эндотелия кровеносных сосудов, замедлением процессов роста и дифференцировки мышечных клеток спиральных артериол.

На самом деле менструальное кровотечение и менструальноподобное кровотечение на фоне МГТ имеют свои особенности. Так, при менструальном кровотечении отторгается 2/3 эндометрия и происходит разрыв спиральных артериол. Менструальноподобное кровотечение на фоне МГТ сопровождается локальным повреждением верхнего слоя эндометрия, повреждением вновь образованных сосудов микроциркуляторного русла, в основном капилляров, в эндометрии.

На фоне МГТ сосуды эндометрия становятся более хрупкими, стенки состоят из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и перicyтов. Отсутствуют гладкомышечные клетки, ответственные за сужение и спазм кровеносных сосудов.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что гормональная терапия не вызывает значимого увеличения калибра сосудов, не сопровождается изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ и усиленной продукцией факторов роста эндотелия кровеносных сосудов. На фоне применения комбинированной МГТ отмечается снижение актина в гладкомышечных клетках в составе стенки сосудов и перicyтах, а также более выражена лейкоцитарная инфильтрация. Сосуды эндометрия становятся более хрупкими.

Многочисленные исследования, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали, что в 90% случаев на фоне применения

различных режимов МГТ развиваются атрофические процессы. Полип или другая патология эндометрия, не диагностированные до начала МГТ, в 7–8% случаев могут проявиться на фоне ее применения. Возникновение незапланированного кровотечения при использовании МГТ прежде всего должно насторожить врача в отношении исключения онкологических процессов. Поэтому первоочередная задача – установить возможную причину кровотечения.

Любое вагинальное кровотечение у женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ, требует дальнейшего исследования эндометрия для исключения рака. Согласно утверждению экспертов Международного общества по менопаузе, кровотечение в постменопаузе – это рак эндометрия, пока не доказано обратное.

Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования. Но надежным методом она считается, только когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия. Однако взятие образцов вслепую по-прежнему остается адекватным первым шагом при обследовании пациенток.

При аномальном кровотечении у ранее обследованных женщин, получающих МГТ, необходимо провести поэтапное дообследование. В первую очередь выполняют УЗИ на предмет исключения воспаления и заболеваний матки, таких как аденомиоз, полипы эндометрия, субмукозная миома, эндометрит с атрофией и, наконец, гиперплазия и рак эндометрия.

Самые частые и легко устранимые причины, приводящие к появлению кровотечения, – нарушение правил приема препаратов. В этом случае врач должен найти контакт с пациенткой и провести беседу о важности соблюдения правил приема терапии, связи незапланированных кровотечений с нарушением приема МГТ. Сказанное касается кровотечения, спровоцированного лекарственным взаимодействием.

Причинами аномального кровотечения на фоне МГТ могут быть острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, которые способствуют нарушению всасывания, метаболизма и экскреции гормонов. На риск развития аномального кровотечения влияет ожирение. Важным вопросом является адекватное соотношение «эстроген – гестаген» в комбинированных препаратах для МГТ. Необходимо понимать, что в каждом индивидуальном случае переход от периода перименопаузы к периоду постменопаузы сопровождается особыми состояниями, не связанными с собственной продукцией стероидных гормонов. Поэтому не всегда удается выбрать оптимальную дозу препарата, необходимую конкретной больной. В таких случаях следует корректировать соотношение и режим введения препарата.

Единого мнения о тактике действий при сохраняющемся кровотечении или показаниях к повторной оценке анамнеза и клинической картины у пациенток с кровотечением на фоне МГТ не существует. В основе любого действия, направленного на остановку кровотечения в соответствующий момент времени, должна лежать правильная интерпретация причин кровотечения. В частности, необходимо адекватно оценивать симптомы и характеристики пациентки, проверять всасывание и распределение назначенных гормональных препаратов, используемую схему, оценивать время возникновения кровотечения и исключать интеркуррентную или не выявленную на начальном этапе обследования органическую причину кровотечения.


Алгоритм обследования больных с аномальным кровотечением на фоне МГТ предполагает несколько последовательных этапов: исключение сопутствующих заболеваний и факторов риска развития кровотечения, уточнение вида терапии, используемого женщиной (циклическая или непрерывная МГТ).

При циклической МГТ обращают внимание на кровотечения, повторяющиеся более чем в двух циклах. При непрерывной МГТ после шести месяцев кровотечения рассматривают как патологическое на фоне назначения МГТ. После определения типа кровотечения выбирают тактику ведения пациенток<sup>15</sup>.

При кровотечении во время циклической МГТ, если оно возникает в эстрогеновой фазе, увеличивают дозу или меняют тип гестагена. При неэффективности этого шага снижают дозу эстрогена.

Аналогичный алгоритм действий применяют, если кровотечение возникает в гестагеновой фазе до момента отмены приема препарата. Нужно изменить дозу или сменить тип гестагена. При кровомазании на протяжении всего периода приема МГТ следует увеличить дозу эстрогена.

В периоде постменопаузы прорывные кровотечения могут встречаться на фоне низкодозированной непрерывной МГТ в течение первых шести месяцев. Особенно часто они регистрируются у женщин с ожирением. Наличие ожирения, отягощенного наследственного анамнеза и сахарного диабета – факторы риска поражения эндометрия. Чаще при приеме низкодозированной МГТ возникает проблема, связанная с кровотечением из атрофичного эндометрия. Тактика ведения пациенток с кровотечением во время непрерывной МГТ предполагает уменьшение дозы эстрогена. Если этого недостаточно для купирования вазомоторных симптомов, допускается возвращение к циклической гормональной терапии или увеличивается доза гестагена либо меняется тип гестагена, входящего в состав МГТ.

Подводя итог, профессор Н.М. Подзолкова отметила, что врачи должны активно взаимодействовать с пациентками, ведь только в таком тандеме можно достичь положительного результата. Основная задача – повысить приверженность пациенток лечению, их мотивацию к применению МГТ в целях сохранения качества жизни, работоспособности и здоровья. 



# КОРИЛИП

метаболическое средство



## Состав на 1 суппозиторий:

Активные вещества:

кокарбоксилазы гидрохлорид – 25 мг, рибофлавин – 2 мг,  
липовая кислота (тиоктовая кислота) – 12 мг.

Вспомогательные вещества:

жир твердый (жирных кислот глицериды) – 911 мг.

Регистрационный номер: P N002545/01

## БУДУЩИМ МАМАМ

- ▶ в период подготовки к беременности: три компонента, входящие в состав препарата, способствуют нормализации энергетического обмена в клетках (так называемая метаболическая терапия).

## БЕРЕМЕННЫМ

- ▶ с первых недель беременности. Обеспечивает более высокий уровень энергетики тканей и клеток беременной женщины, плаценты, тканей плода;
- ▶ способствует нормальному течению беременности;
- ▶ снижает риск развития осложнений.

## ДЕТЯМ ОТ ГОДА

- ▶ перед поступлением в детское дошкольное учреждение или в школу;
- ▶ в период инфекционных эпидемий;
- ▶ в предоперационный и послеоперационный период;
- ▶ при повышенных физических и эмоциональных нагрузках.

## ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ

- ▶ при упадке сил;
- ▶ в период инфекционных эпидемий;
- ▶ в предоперационный и послеоперационный период;
- ▶ в период стрессовых ситуаций.

# КОРИЛИП-НЕО

метаболическое средство

## Состав на 1 суппозиторий:

Активные вещества:

кокарбоксилазы гидрохлорид – 12,5 мг, рибофлавин – 1 мг, липовая кислота (тиоктовая кислота) – 6 мг.

Вспомогательные вещества:

жир твердый (жирных кислот глицериды) – 930,5 мг.

Регистрационный номер: ЛП-000092

## ДЕТЯМ ДО 1 ГОДА

- ▶ на этапе становления новых функций (ребенок начинает держать голову, сидеть, стоять, ходить и т. д.);
- ▶ в период инфекционных эпидемий;
- ▶ при подготовке к плановым прививкам;
- ▶ детям с недостаточной массой тела.



(495) 234-46-40

[www.korilip-altpharm.ru](http://www.korilip-altpharm.ru)



Мобилизует собственные  
силы организма



Подходит детям  
и беременным женщинам



Объединяет в себе  
витамин B<sub>2</sub> и коферменты



Удобная форма выпуска (не вредит ЖКТ  
и безболезненный в отличие от инъекций)

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

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

**(495) 234 07 34**

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



**Журналы для врачей различных специальностей**

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



**Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]**



**Журнал для организаторов здравоохранения**