

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в акушерстве и гинекологии

№ 2
Март 2008

Лечение бактериального вагиноза

Терапия фетоплацентарной недостаточности

Генитальный кандидоз

Тема номера:

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ**

Нам хорошо
вместе!

Витрум® Пренатал Форте

- Современный комплекс, содержащий 13 витаминов и 10 минеральных веществ (йод, железо, кальций, магний, цинк, селен и другие) необходимых во время беременности и лактации.
- Препарат прошел клинические испытания, в ходе которых была подтверждена его эффективность как средства для комплексной профилактики плацентарной недостаточности, токсикозов, анемии, угрозы прерывания беременности.





Организаторы

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Европейское Общество гинекологов-онкологов (ESGO)
Европейская ассоциация по цервикальному раку (ECCA),
Европейская Федерация по кольпоскопии (EFC)

Международная научно-практическая конференция

Профилактика рака

шейки матки:

Взгляд в будущее

31 марта - 2 апреля 2008 г.



Москва

Российская академия государственной
службы при Президенте РФ

Параллельно конференции будет проходить специализированная тематическая выставка медицинской продукции, к которой приглашаются все компании-производители и дилеры широкого спектра оборудования, техники, лекарственных препаратов, применяемых для диагностики, лечения и профилактики рака шейки матки.

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>

 **МЕДИ Экспо**



Миссия журнала. Издание должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Журнал призван привлечь внимание социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

В центре внимания данной рубрики издания – женское здоровье, материнство и детство. Поддержка федеральных программ материнства и детства, планирования семьи, создание благоприятных условий для увеличения численности населения России, социально-экономические и медицинские проблемы планирования беременности, родов, лекарственная помощь и забота о красоте и здоровье женщин России.

В рамках этой рубрики будут публиковаться информационные материалы и интервью с политическими деятелями (руководителями комитетов, занимающихся социальными проблемами женщин и их здоровьем, депутатами Государственной думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения).

– **Федеральные программы** в области материнства и детства, обеспечения здорового образа жизни женщины.

– **Здравоохранение регионов:** социально-экономические ориентиры в области акушерства и гинекологии, материнства и детства в регионах России.

– **Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости** (по России, регионам) в области гинекологии (по выбранной нозологии).

– **Маркетинговый обзор применения** лекарственных средств в области акушерства и гинекологии (по группам и производителям), статистика производства и потребления.

– **Профилактика и качество жизни матери и ребенка**

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

Основные рубрики журнала

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года – включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные акушеры-гинекологи 7 федеральных округов
- Главные акушеры-гинекологи 78 субъектов РФ
- "Реестр гинекологов России"
- ЛПУ (гинекологические отделения)
- Гинекологические больницы
- Женские консультации
- Центры планирования семьи
- Родильные дома
- Детские больницы и поликлиники
- Детские медицинские центры
- Медицинские НИИ
- Коммерческие медицинские центры
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы «Непрерывное образование врачей» (медицинские вузы, кафедры акушерства и гинекологии, курсы повышения квалификации врачей-гинекологов)

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

(мнения, экспертные оценки, практические рекомендации опинион-лидеров для акушеров и гинекологов)

- Современные методы контрацепции
- Вирусные инфекции в гинекологии
- Фитовитамиотерапия в акушерстве и гинекологии
- Гинекологическая эндокринология
- Урогенитальный хламидиоз
- Репродуктивное здоровье
- Физиотерапия в гинекологии
- Патология мочеполовой системы
- Патология шейки матки, влагалища и вульвы
- Экстрагенитальная патология и беременность
- Патология беременности
- Оперативная гинекология
- Ультразвуковая диагностика в гинекологии
- Эндометриоз
- Кандидоз
- Бактериальные вагинозы
- Антибактериальная терапия в акушерстве и гинекологии
- Остеопороз
- Коррекция железodefицитных состояний
- Лечение гинекологических заболеваний



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**
дизайнер **Г. Шингарев**

выпускающий редактор **А. Смолякова**

ответственный секретарь **Е. Березняк**
(e-mail: editor@webmed.ru)

корректор **И. Суровцева**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**

менеджер по рекламе **З. Аникина**

менеджер по организации конференций **А. Зайцева**

Редакционный совет:

Башмакова Н.В. (Екатеринбург)

Гаспаров А.И. (Москва)

Гриндич А.Л. (Московская область)

Мальцева Л.И. (Казань)

Мурашко Л.Е. (Москва)

Орлов В.И. (Ростов-на-Дону)

Пестрикова Т.Ю. (Хабаровск)

Подзолкова Н.М. (Москва)

Прилепская В.Н. (Москва)

Радзинский В. Е. (Москва)

Савельева Г. М. (Москва)

Сметник В.П. (Москва)

Тамазян Г.В. (Московская область)

Тихомиров А. Л. (Москва)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

№ 106-7705Л от 08.09.2005 г.

Март 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: воспалительные заболевания шейки матки

О.В. Быковская

Хронические цервициты, ассоциированные с микоплазмами.
Клиника, тактика ведения **6**

невынашивание беременности

**С.В. Новикова, И.О. Шугинин, В.В. Малиновская,
О.В. Паршина, Т.С. Гусева**

Иммунокоррекция как компонент фармакотерапии
фетоплацентарной недостаточности **10**

клиническая эффективность

**В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева,
Е.А. Межевитинова, А.И. Голубенко, М.И. Лебедева**

Генферон в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений
шейки матки низкой степени **14**

лекции для врачей

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян

Мирена® – контрацепция и гормональная терапия **22**

клинические исследования

С.В. Кудинов, Ю.Г. Суховей, С.А. Петров

Оптимизация лечения бактериального вагиноза с помощью
орального пробиотика Лактогин **30**

В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова

Генитальный кандидоз с позиций клинициста **36**

Экстракт водорослей против вируса папилломы человека

Как удалось установить американским ученым, экстракт красных морских водорослей под названием «Каррагенан» в проведенном эксперименте препятствует внедрению вируса в человеческие клетки. Ряд разновидностей этого вируса вызывают рак шейки матки и генитальные кондиломы.

Отчет об эксперименте опубликован в журнале PLoS Pathogenes.

По мнению авторов исследования, Каррагенан – вязкая масса, представляющая собой смесь полисахаридов, идеально подходит в качестве средства профилактики инфекции ВПЧ, поскольку это вещество широко используется при изготовлении различных генитальных смазок и считается абсолютно безопасным при местном применении. «Мы были изумлены эффективности Каррагенана по сравнению со всеми остальными веществами, которые мы тестировали» – отмечает координатор исследовательского проекта д-р Джон Шиллер, – он действовал в концентрации, в 100 раз меньшей минимальной

другого потенциального средства профилактики, выявленного нами». По словам доктора Шиллера, успех лабораторных испытаний не является стопроцентным доказательством возможности практического применения Каррагенана для предотвращения опасной инфекции. Для окончательного подтверждения эффективности нового средства профилактики ВПЧ потребуются тщательно спланированные клинические испытания, отметил Шиллер. Гели на основе Каррагенана могут стать дешевой альтернативой недавно одобренной FDA вакцине от ВПЧ, разработанной компанией Merck. Данная вакцина способна предотвратить заражение несколькими самыми распространенными формами ВПЧ. Стоимость полного курса препарата, состоящего из нескольких инъекций, составляет около 360 долларов США, что делает его недоступным для жителей развивающихся стран, в которых проблема распространения ВПЧ стоит особенно остро.

Источник: www.medportal.ru

Распространенность средств контрацепции в мире

Новое исследование австралийских ученых показало, что 70% жительниц континента постоянно пользуются средствами контрацепции. Более того, 15% из них одновременно применяют два средства защиты от нежелательной беременности и заболеваний, передающихся половым путем. К таким выводам пришли сотрудники Masquarie University, проанализировав отношение к контрацепции более 3000 австралийских женщин в возрасте от 18 до 44 лет. Результаты исследования показали, что ключевыми факторами при выборе метода контрацепции являются возраст, образование, семейное положение и характер сексуальных отношений. Самым популярным средством контрацепции оказались оральные контрацептивы. Им отдали предпочтение 39% опрошенных, при этом 28% женщин использовали ОК только в сочетании с презервативом.

Комментируя результаты исследований, ученые отмечают, что увеличение использования презервативов в сочетании с противозачаточными таблетками связано с ростом заболеваемости СПИДом и другими ЗППП. В то же время, если женщина имеет постоянного партнера и уверена в нем, то необходимость пользоваться одновременно двумя средствами защиты отпадает.

Источник: По материалам www.physorg.com

Вагинальный гель от ВИЧ

Ученые завершили I фазу клинических испытаний геля, способного предотвратить передачу ВИЧ половым путем. Активное вещество – тенофовир. В настоящее время препарат выпускается в виде таблеток для приема внутрь. Предложившие такой способ предохранения врачи из университета Алабамы рассчитывают, что гель будет эффективен в течение двух часов после полового контакта. Завершившаяся первая фаза клинических испытаний доказала его безопасность и переносимость у женщин при вагинальном использовании. И как показал опрос, участницы не только верят в его эффективность, но и готовы его применять для профилактики заражения. Это особенно важно, если учесть, что женский организм гораздо более восприимчив к ВИЧ при половом контакте, нежели мужской.

Источник: Газета.Ru

Витамины для беременных предотвращают внутриутробную задержку развития плода

Команда врачей во главе с Wafae Fawzi из Гарвардского колледжа выявила, что витаминные препараты снижают риск задержки внутриутробного развития у ВИЧ-инфицированных женщин. Тем не менее, прием витаминов не предотвращал преждевременные роды или потерю ребенка на ранних сроках. В исследовании принимали участие 8468 беременных женщин, среди которых не было больных ВИЧ. Все женщины получали стандартные препараты для беременных, которые содержали железо и фолиевую кислоту. Половина беременных также получала препараты, содержащие витамины С, Е и смесь

витаминов группы В. Третья группа получала плацебо. Прерывание беременности и преждевременные роды случались в 5% случаев и не зависели от приема витаминов. Задержка внутриутробного развития, которая выражалась в очень низкой массе при рождении, при этом уменьшилась более чем на 2%. По мнению исследователей, такие результаты позволяют назначать витаминные комплексы всем беременным женщинам развивающихся стран, независимо от их ВИЧ-статуса.

Источник: www.medicinform.net

Прорыв в лечении бесплодия

Британские врачи добились большого успеха в лечении бесплодия с помощью метода, который позволяет выращивать человеческие яйцеклетки в лаборатории из образцов ткани яичников. Процедуру впервые опробовали две британские клиники по лечению бесплодия. Она предполагает забор ткани яичников у женщины и ее хранение до тех пор, пока женщина не будет готова завести ребенка. Данная методика позволит женщинам, занимающимся карьерой или еще не встретившим своего партнера, отложить материнство на годы. Этот метод, по мнению врачей, также устранил многочисленные риски для здоровья, связанные с искусственным оплодотворением. Как ожидается, пациенты смогут воспользоваться новой услугой уже через 5 лет. Первый этап новой методики – это забор образцов ткани яичников с помощью артроскопической хирургии. При этой процедуре размер отверстий будет исчисляться миллиметрами, а каждый образец ткани будет содержать тысячи незрелых яйцеклеток. Затем яичниковую

ткань заморозят и будут хранить до тех пор, пока женщина не захочет зачать ребенка. Тогда незрелые яйцеклетки с помощью гормональных препаратов доведут до зрелого уровня, и их можно будет использовать для искусственного оплодотворения. По словам врачей, этот метод принесет огромную пользу, потому что женщины смогут избежать ежедневного введения гормональных препаратов для стимуляции развития яйцеклеток. Также они смогут избежать неприятной и инвазивной операции по забору яйцеклеток. Врачи Bridge Fertility центра лечения бесплодия в Лондоне, которые работают над новым методом, заявили, что различные элементы этого метода уже используются, однако на то, чтобы свести воедино весь процесс и довести его до совершенства, потребуется некоторое время. В настоящий момент женщины, больные раком, до начала противоракового лечения могут сохранить часть яичников.

Источник: www.medlinks.ru

Низкодозированная ЗГТ в постменопаузе

Целью итальянского исследования являлась оценка влияния низких доз заместительной гормонотерапии у здоровых молодых женщин в постменопаузе. В открытом исследовании здоровые женщины в постменопаузе на протяжении 2 лет получали комбинированную ЗГТ в непрерывном режиме, содержащую 1 мг эстрадиола и 0,5 мг норэтистерона ацетата (низкодозированная ЗГТ) на протяжении 28 дней или 0,5 мг 17бета-эстрадиола и 0,25 мг норэтистерона ацетата (ультраникодозированная ЗГТ) наряду с 1000 мг кальция в сутки. В контрольную группу вошли пациентки, принимавшие только кальций на протяжении 2 лет. Оценка менопаузальных симптомов проводилась по шкале Грина в течение первых 12 недель, а наличие кровянистых выделений, минеральная плотность костной ткани и маркеры костного обмена изучались через 24 месяца.

Низкодозированная и ультраникодозированная ЗГТ эффективна для купирования климактерических жалоб. В контрольной группе отмечено значительное снижение МПКТ в позвоночнике (-2,8+/-0,2%) и шейке бедра (-2,8+/-0,7%). В группе низкодозированной ЗГТ отмечено значительное повышение МПКТ в позвоночнике (5,2+/-0,7%) и шейке бедра (2,8+/-0,4%) через 24 месяца терапии. В группе ультраникодозированной терапии также отмечено достоверные положительные изменения (2,0+/-0,3 и 1,8+/-0,3% соответственно). Все изменения статистически отличались от таковых в группе женщин, принимавших только кальций.

Прием низких и ультранизких доз ЗГТ позволяет купировать климактерические жалобы и оказать защитное влияние на кости у женщин в постменопаузе при снижении МПКТ.

Источник: Климакс.ру

Нитроглицерин задерживает преждевременные роды

Проблема преждевременных родов актуальна во всем мире. Именно они становятся причиной частой гибели младенцев, кроме того, даже в случае удачного исхода, уход за недоношенными новорожденными требует много усилий и затрат и со стороны родителей, и со стороны государства. В качестве средства, помогающего продлить неблагоприятную беременность, канадские ученые предлагают нитроглицерин. Основываясь на данных клинических исследований, проводимых в течение пяти лет, они утверждают, что прием нитроглицерина снижает вероятность преждевременных родов и благоприятно влияет на состояние младенца.

Источник: www.medlinks.ru

Аспирин и НПВП уменьшают риск развития рака груди

Такие выводы сделали ученые из лондонской больницы Guy's Hospital, проанализировавшие данные 21 исследования с участием 37 тыс. женщин. «Мы пришли к заключению, что аспирин и другие НПВП способны защищать от развития рака груди, а также служить полезным дополнением к традиционному лечению женщин, у которых заболевание уже возникло», – сообщил руководитель исследования профессор Ян Фентиман. Тем не менее, рекомендовать аспирин и НПВП в качестве средств профилактики рака груди пока преждевременно, предупредили ученые. По их словам, требуются дополнительные исследования, которые определят оптимальный препарат для этой цели, его дозировку и про-

должительность приема. Кроме того, в каждом конкретном случае необходимо учитывать негативное действие противовоспалительных препаратов на желудок, и принимать решение только после оценки пользы и риска их долгосрочного применения.

Аспирин традиционно применяют в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства при различных заболеваниях, а также для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Также прием аспирина может уменьшать риск рака толстой кишки, показали ранние исследования.

Источник: www.medportal.ru

О.В. БЫКОВСКАЯ,

Научный центр
акушерства,
гинекологии и
перинатологии
им. академика

В.И. Кулакова, Москва

Хронические цервициты, ассоциированные с микоплазмами. Клиника, тактика ведения

Известно, что лидирующее положение в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), так как они являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. Значительную часть ВЗОМТ составляют воспалительные процессы шейки матки – экзо- и эндоцервициты.

Актуальность проблемы значима. Так, при беременности наличие эндоцервицита повышает риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, преждевременного прерывания беременности, осложнений в родах, послеродовом периоде, высокой заболеваемости новорожденного. Ряд исследователей относит больных с хроническим цервицитом в группу риска по развитию рака шейки матки. Кроме того, воспалительный процесс в цервикальном канале относят к этиологическим факторам бесплодия.

Долгое время среди исследователей не было единого мнения

относительно роли микоплазм в генезе воспалительных процессов мочепоолового тракта. Известно, что тропностью к органам урогенитальной системы обладают 6 из 16 наиболее часто выделяемых видов микоплазм, а именно: *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. primatum*, *M. spermophilum*. В настоящее время принято считать данные микроорганизмы условно-патогенными, способными при определенных условиях вызывать воспалительные заболевания органов мочепооловой системы. Исключение из них составляет *M. genitalium*, которая отнесена к инфекциям, передаваемым половым путем.

Предрасполагающим фоном для развития воспалительного процесса микоплазменной этиологии является высокая частота эктопий шейки матки у молодых женщин и девушек-подростков, отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез.

По данным исследований, проведенных в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии, в структуре патологических

изменений шейки матки при уреоплазменной инфекции ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) – 92,2%, из них преобладают эндоцервициты – 73,2%. В 30% явления цервицита наблюдаются на фоне эктопии (Прилепская В.Н. и соавт., 2002 г.).

Воспалительный процесс редко протекает в острой форме, более характерно бессимптомное течение. Пациентки могут предъявлять жалобы на зуд, жжение, белесоватые слизисто-гнойные выделения из влагалища, дизурические расстройства разной степени выраженности.

Кольпоскопически воспалительные процессы шейки матки при микоплазменной инфекции не имеют характерных специфических особенностей и определяются характером патологического процесса.

Цитограммы мазков с экзо- и эндоцервикса подтверждают наличие воспалительных изменений на шейке матки: в них отмечаются дистрофические изменения клеток многослойного плоского и цилиндрического эпителия (61,1%), клеток с псевдодискариозом, большое количество лейкоцитов, гистиоцитов.

Особенностями воспалительного процесса шейки матки, ассоциированного с микоплазмами, является выраженная устойчивость к проводимой терапии, в результате чего происходит хронизация процесса, с многоочаговым поражением тканей и органов мочевыделительной системы.

Джозамицин (Вильпрафен) высоко активен по отношению к внутриклеточным микроорганизмам, таким как микоплазмы, хламидии, легионеллы, чем объясняется его высокая клиническая эффективность при урогенитальных моно- и микст-инфекциях. Подобно другим препаратам группы макролидов, джозамицин оказывает бактериостатическое действие, а в больших дозах становится бактерицидным. В отличие от других макролидов, в последние годы не отмечено роста устойчивости микоплазм к джозамицину.

Обязательному обследованию на генитальные микоплазмы подлежат:

- женщины с воспалительными процессами гениталий и их половых партнеры;
- пациентки с хроническими, рецидивирующими воспалительными процессами органов системы мочеиспускания;
- пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом;
- беременные женщины (на любом сроке беременности при осложненном течении настоящей беременности).

С целью диагностики применяют следующие методы исследования:

- гинекологический осмотр;
- расширенная кольпоскопия;
- бактериоскопический;
- бактериологический;
- метод полимеразной цепной реакции;
- цитологическое исследование и/или гистологическое исследование биоптатов шейки матки;
- оценка интерфероновой статуса с определением чувствительности интерферонпродуцирующих клеток к иммуномодуляторам (при хронических формах воспалительного процесса, при микстинфекции).

При влагалищном исследовании возможны незначительные тянущие боли внизу живота, при осмотре в зеркалах – шейка матки отечна, с очаговой гиперемией. При эндоцервиците выявляется гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала.

Расширенная кольпоскопия позволяет не только оценить состояние шейки матки и сориентироваться в отношении плана дальнейшего обследования, но и контролировать эффективность последующего лечения.

Наряду с клиническими, важную роль в диагностике играют лабораторные методы исследования.

Бактериоскопическое исследование влагалищного мазка является наиболее доступным методом и позволяет установить не только общее число микробов-ассоциантов, но и определить их принадлеж-

ность к облигатно анаэробным видам или лактобактериям.

Цитологический метод (проводится по показаниям) состоит в микроскопическом исследовании поверхностных соскобов эпителиальных клеток, взятых при стандартном кольпоскопическом обследовании путем соскоба с помощью различных инструментов из цервикального канала, уретры с захватом клеток со всех подозрительных участков. Результат цитологического исследования может быть предложен цитологом в виде описания клеточного состава мазка или классифицирован по Папаниколау (Пап-мазок-тест – *Pap-smear test*). Данный метод позволяет определить структуру и клеточный уровень повреждения тканей и оценить в динамике эффективность проводимого лечения.

Сегодня основой лабораторной диагностики генитальных микоплазм, по мнению большинства авторов, являются молекулярно-биологические методы, такие как ПЦР, ПЦР в реальном времени, НАСБА. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – один из высокочувствительных и специфических методов биомолекулярной технологии, основанный на уникальности генома возбудителей инфекционных заболеваний, выявлении специфических нуклеотидных последовательностей с помощью комплементарных им олигонуклеотидов.

ДНК-специфические методы диагностики в последние годы получили наибольшее распространение в связи с высокой и контролируемой специфичностью и чувствительностью, позволяющих выявлять не только острую, но и латентную инфекцию. Одним из преимуществ данных методов обследования является способность определять различные штаммы микоплазм, серотипы, биовары уреоплазм. ПЦР позволяет выявлять единичные

молекулы геномной ДНК. Современная модификация этого метода – «ПЦР в реальном времени» позволяет оценить количественное содержание микроорганизмов в исследуемом материале. Весьма перспективной является реакция транскрипционной амплификации,

В последнее время предложена новая форма известного препарата – моногидрат доксициклина (Юнидокс Солютаб). Доксициклина моногидрат имеет целый ряд преимуществ. Данная форма препарата отличается более высокой биодоступностью, сравнимой с внутривенным введением. Запатентованная лекарственная форма Солютаб позволяет пациенту выбрать предпочтительный для себя режим приема препарата. Важно подчеркнуть, что для данной формы доксициклина характерен минимальный риск возникновения нежелательных влияний на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими лекарственными формами препарата.

в частности – НАСБА в реальном времени, основанная на выявлении РНК возбудителя и позволяющая практически полностью исключить ложноположительные результаты в связи с ее максимальной чувствительностью.

Материалом для исследования являются соскобы из урогенитального тракта и моча пациентки. Необходимо отметить, что для выявления *M. hominis*, *U. Urealyticum* необходимо использовать диагностический метод, позволяющий оценить не только качественное, но и количественное содержание микроорганизма в исследуемом материале (культуральный метод с применением жидких питательных сред или ПЦР в реальном времени). Концентрация микоплазм более 10^4 микробных тел в 1 мл или 1 г отделяемого имеет диагностическое значение. Следует подчеркнуть, что *M. genitalium* выявляется исключительно молекулярно-биологическими методами и не культивируется на питательных средах.

Критериями назначения этиотроп-

ной терапии при выявлении *M. hominis*, *U. urealyticum* являются:

1. клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса органов мочеполовой системы;
2. предстоящие оперативные или другие инвазивные процедуры на органах мочеполовой системы;
3. отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и т.д.);
4. осложненное течение настоящей беременности.

Лечение назначается при наличии клинических проявлений воспалительного процесса и в случае, если *M. hominis*, *U. urealyticum* выявляются в количестве более 10⁴ КОЕ/мл.

Показания к терапии при выявлении *M. genitalium*:

1. подтвержденная инфекция, вызванная *M. Genitalium*;
2. выявление *M. genitalium* у полового партнера;
3. отсутствие возможности провести тесты на *M. genitalium* у больных с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта.

Половые партнеры лиц, у которых выявлена *M. genitalium*, подлежат обязательному обследованию и лечению. Половые партнеры лиц, у которых выявлены другие микоплазмы, подлежат обследованию только при наличии у них клинической симптоматики воспаления УГТ и отягощенном акушерском анамнезе у партнерши.

Наибольшее значение в этиотропной терапии микоплазменной инфекции в настоящее время принадлежит антибактериальным средствам следующих групп: тетрациклины (доксициклин, тетрациклин), макролиды (эритромицин, рокситромицин, джозамицин, кларитромицин), фторхинолоны (офлоксацин, пefлоксацин, мок-

сифлоксацин, левофлоксацин). До назначения антибактериальной терапии целесообразно и тактически правильно – определение чувствительности к антибиотикам.

Согласно данным литературы, за последние 5 лет отмечено изменение чувствительности микоплазм к отдельным антибактериальным препаратам. В настоящее время отмечена максимальная чувствительность к доксициклину (97,2%), джозамицину (96,7%), что подтверждено результатами исследований в нашей стране и за рубежом.

Доксициклин используется в виде двух солей. В капсулированных формах применяется доксициклина гидрохлорид. Рядом авторов отмечено выраженное раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В последнее время предложена новая форма известного препарата – моногидрат доксициклина (Юнидокс Солютаб). Доксициклина моногидрат имеет целый ряд преимуществ. Данная форма препарата отличается более высокой биодоступностью, сравнимой с внутривенным введением. Запатентованная лекарственная форма Солютаб позволяет пациенту выбрать предпочтительный для себя режим приема препарата. Таблетку можно проглотить целиком, разжевать или растереть, в любом случае гарантировано равномерное высвобождение микрочастиц лекарственного вещества. Важно подчеркнуть, что для данной формы доксициклина характерен минимальный риск возникновения нежелательных влияний на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими лекарственными формами препарата. Юнидокс Солютаб применяется по 100 мг 2 раза в день 7-14 дней во время еды (длительность приме-

нения зависит от тяжести и формы заболевания).

Джозамицин (Вильпрафен) высоко активен по отношению к внутриклеточным микроорганизмам, таким как микоплазмы, хламидии, легионеллы, чем объясняется его высокая клиническая эффективность при урогенитальных моно- и микст-инфекциях. Подобно другим препаратам группы макролидов, джозамицин оказывает бактериостатическое действие, а в больших дозах становится бактерицидным. В отличие от других макролидов, в последние годы не отмечено роста устойчивости микоплазм к джозамицину. В России и за рубежом джозамицин в течение многих лет применяется во время беременности, при этом не было отмечено неблагоприятных воздействий на плод. Препарат разрешен к применению во время беременности. Джозамицин (Вильпрафен) применяется по 1-2г/сут. в 2-3 приема в течение 7-14 дней.

В настоящее время препарат также выпускается и в форме Солютаб по 1000 мг в таблетке. Для данного препарата характерны: редкое развитие побочных эффектов, хорошая переносимость пациентами с патологией желудочно-кишечного тракта, что имеет существенное значение при назначении лечения больным с сопутствующими заболеваниями.

Контроль за эффективностью терапии проводят при выявлении *M. genitalium* через 4 недели после окончания лечения с использованием молекулярно-биологических методов. Если лечение проводилось с целью элиминации других микоплазм, контролю излеченности подлежат пациенты с сохраняющейся клинической симптоматикой воспалительного процесса и беременные женщины. 

Список литературы:

1. Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И. О значении колонизации мочеполовых органов *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. 1999, № 3, с. 28-31.
2. Хадсон М.М.Т., Талбот М.Д. *Ureaplasma urealyticum*. ЗППП, 1998 г., № 1, с. 10-13.
3. Фофанова И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз и его роль в патологии репродуктивной системы. Практическая гинекология (клинические лекции), под ред. В.Н. Прилепской. 2001 г. МЕДпресс-синформ, с. 213-226.
4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции)//Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс, 1999 г. – с.281-289.
5. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта. Лечащий врач. – 2004 г., № 10 – с. 1-3.
6. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., Савостьянова Н.Ю. Опыт применения Спарфло при лечении урогенитального микоплазмоза и уреоплазмоза//Анти-
7. биотики и химиотерапия. – 2002 г. – № 9 – с. 22-23.
7. Kong-F., Zhu-X., Wang-W., Zhao-X., Gordon-S., Gilberd-G.L. Comparative analysis and serovar-specific identification of multiple-banded antigen genes of *Ureaplasma urealyticum* biovar./J-Clin-Microbiol. – 1999, Mar; 37(3): 538-43.



Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®

джозамицин

- Доказанная эффективность в отношении хламидийных, микоплазменных и смешанных инфекций урогенитального тракта
- Благоприятный профиль безопасности: отсутствие патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных
- Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области диагностики и лечения урогенитальных инфекций

ЗАО Астеллас Фарма

Московское Представительство,
109147 Москва, Марксистская ул. 16
телефон: (095) 737 07 55; факс (095) 737 07 57



Свет, ведущий к жизни
Создана слиянием Yamanouchi и Fujisawa

С.В. НОВИКОВА,
И.О. ШУГИНИН,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ,
О.В. ПАРШИНА,
Т.С. ГУСЕВА,
Московский
областной НИИ
акушерства и гинекологии
НИИ эпидемиологии
и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи РАМН,
Москва

Иммункоррекция как компонент фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – это синдром, имеющий морфологические и функциональные проявления. К основным морфологическим проявлениям можно отнести гипоплазию плаценты, редукцию сосудистого русла плаценты и отсутствие с его стороны компенсаторных реакций. Что касается функциональных проявлений, то это, прежде всего, церебральные повреждения плода. В настоящее время наиболее признанными механизмами этих повреждений являются гипоксически-ишемический и инфекционный (2).

Наличие инфекционного процесса вызывает развитие ряда патологических и компенсаторно-приспособительных реакций в организме беременной женщины. К их числу относятся и депрессия иммунного ответа, и индукция аутоиммунных процессов. Это усугубляет патологическое влияние инфекции на организм матери и плода, создавая порочный круг (3).

В результате снижается устойчивость фетоплацентарного комплекса (ФПК) не только к агентам, вы-

завшим инфекционный процесс, но и к условно-патогенным микроорганизмам.

В связи с тем, что инфекция играет одну из главных ролей в формировании ФПН и развитии гипоксии плода, все беременные должны быть обследованы на наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП). После верификации возбудителя необходимо провести этиотропное лечение. Своевременное назначение этиотропной противомикробной терапии, коррекция иммунного гомеостаза и микробиотиноза во время беременности значительно повышает эффективность неспецифического лечения ФПН и улучшает прогноз для жизни и здоровья будущего ребенка. Хронические очаги инфекции также следует санировать.

Для оценки эффективности корригирующих мероприятий проводится динамическое микробиологическое исследование: микроскопия мазков из влагалища и цервикального канала для идентификации флоры и выявления возбудителей ИППП, посевы из влагалища для выявления условно-патогенных и

патогенных микроорганизмов и количественной оценки лактофлоры, серологическое исследование на наличие антител класса М и G к основным инфекциям семейства герпеса. Также, важно обратить внимание на изменения таких характерных для внутриутробной инфекции клинических и ультразвуковых данных:

- многоводие;
- гиперэхогенная взвесь в водах;
- гиперэхогенный кишечник;
- гепатоспленомегалия;
- наличие кальцификатов во внутренних органах у плода;
- кисты сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга;
- вентрикуломегалии, пиелэктазии, гидронефроз, выпот в серозных полостях органов;
- утолщение плаценты и расширение межворсинчатых пространств.

Известно, что течение и исход заболевания зависят от скорости включения в процесс противомикробной и, в первую очередь, – противовирусной защиты организма системы интерферона (ИФН).

Интерфероны – семейство белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимуляторы. Они блокируют репликацию вирусов в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают два типа интерферонов: I тип – ИФН- α и β , II тип – ИФН- γ . Интерфероны I типа оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты, в то время как интерферон II типа регу-

Интерфероны – семейство белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимуляторы. Они блокируют репликацию вирусов в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы. Различают два типа интерферонов: I тип – ИФН- α и β , II тип – ИФН- γ . Интерфероны I типа оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты, в то время как интерферон II типа регулирует специфический иммунный ответ и реакции неспецифической резистентности.

лирует специфический иммунный ответ и реакции неспецифической резистентности.

Изучение функционирования системы ИФН имеет большое значение для уточнения ее роли в формировании акушерских и перинатальных осложнений при вирусно-бактериальных инфекциях, а также для выработки подходов и режимов интерферонкорректирующей терапии при беременности, осложненной ФПН. Учитывая наличие множественных связей системы ИФН с иммунной, нервной и эндокринной системами, показатели интерферонового статуса (ИФС) могут быть использованы как для оценки уровня неспецифической резистентности организма, так и для анализа целого комплекса адаптационных реакций.

Нарушение функционирования системы ИФН у беременных со смешанной УГИ, значительная частота перинатальных осложнений, в т.ч. – ФПН и внутриутробной инфекции (ВУИ), ассоциированных с нарушением интерферонотенеза, недостаточная эффективность традиционных методов лечения смешанных инфекций является несомненным основанием для разработки вопросов интерферонотерапии в акушерстве.

На основе ИФН- α создан целый ряд лекарственных средств (1). Среди них на сегодня лишь препарат Виферон официально разрешен к применению у беременных в III триместре беременности. В настоящее время фирма «Ферон» выпускает препарат в четырех дозировках: Виферон 150000 МЕ, Виферон 500000 МЕ, Виферон 1000000 МЕ, Виферон 3000000 МЕ. Кроме того, препарат находит применение в виде мази. У беременных разрешено применение низкодозированных препаратов Виферона.

Принимая во внимание выявленную связь между нарушениями функционирования системы ИФН и осложненным течением беременности, включая нарушение адаптационных реакций ФПК, целесообразность проведения интерферонкорректирующей и иммунокорректирующей терапии, системное применение интерферонотерапии

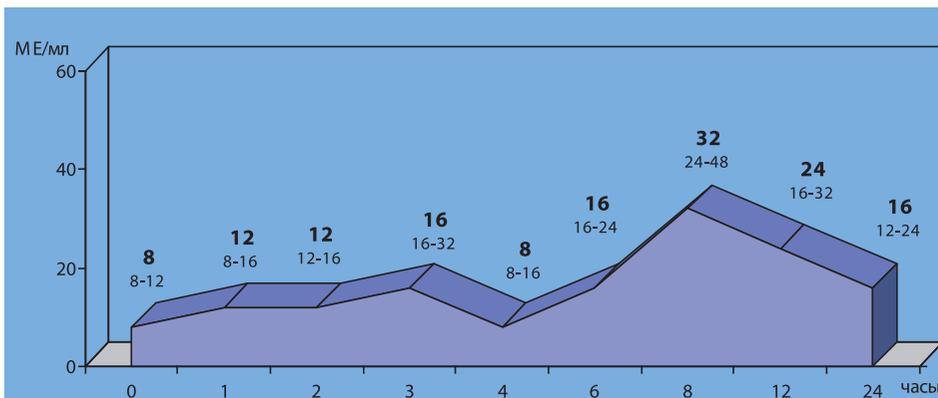


Рисунок 1. Изменение концентрации сывороточного ИФН у беременных при использовании Виферона 150000 МЕ

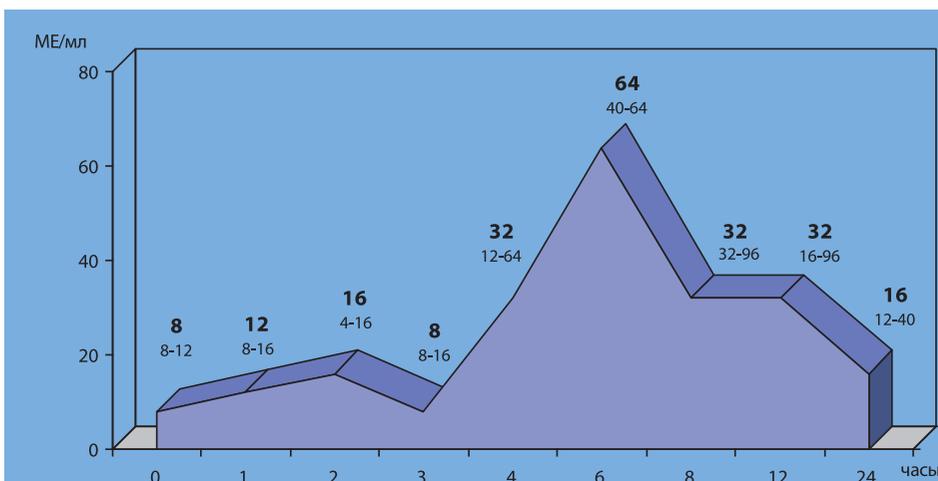


Рисунок 2. Изменение концентрации сывороточного ИФН у беременных при использовании Виферона 500000 МЕ

в акушерской практике разработано и впервые использовано в МОНИИАГ (4).

Препаратом выбора для проведения интерферонкорректирующей терапии у беременных явился рекомбинантный α -2 интерферон – Виферон, ассоциированный с антиоксидантами: аскорбиновой кислотой и токоферола ацетатом.

При выработке принципов интерферонотерапии при вирусно-бактериальных инфекциях было выявлено, что ректальное применение Виферона способствует более длительной циркуляции ИФН в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении препаратов рекомбинантных интерферонов. Снижение уровня сыворо-

точного ИФН через 12 часов после введения Виферона обосновывает необходимость его повторного введения.

В первые 3-4 часа от введения Виферона действует непосредственно сам препарат, а второй подъем концентрации сывороточного ИФН обусловлен активацией эндогенной системы ИФН (рисунки 1 и 2). Иными словами, продукты метаболизма препарата, вероятно, играют роль индукторов ИФН и обуславливают вторую, более длительную фазу действия препарата.

При ведении беременности у женщин с ИППП для профилактики внутриутробной инфекции, а также для лечения ФПН, как правило, формирующейся на фоне инфекционного

При выработке принципов интерферонотерапии при вирусно-бактериальных инфекциях было выявлено, что ректальное применение Виферона способствует более длительной циркуляции ИФН в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении препаратов рекомбинантных интерферонов. Снижение уровня сывороточного ИФН через 12 часов после введения Виферона обосновывает необходимость его повторного введения.

поражения, Виферон применяется с высокой эффективностью. Это фармакологическое средство обладает интерферонстабилизирующими, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Действие Виферона реализуется как посредством общего эффекта, так и локально.

Локальный эффект Виферона связан с восстановлением биоценоза влагалища: уменьшение колонизации родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, ВПГ 2-х типов, цитомегаловирусами, хламидиями, уреоплазмами.

Общий эффект препарата ассоциируется с повышением фагоцитарной активности лейкоцитов, коррекцией основных классов иммуноглобулинов, влиянием на интерфероновый статус: нормализация и увеличение выработки интерферонов.

Отрицательного влияния на растущий организм плода интерферон не оказывает. В зависимости от типа интерфероновый статус (ИС) могут быть предложены различные схемы для оптимизации общего эффекта препарата. Если нет возможности исследовать тип интерфероновый статус, то препарат назначается после 28 недель беременности по следующей схеме.

Основной противовирусный и противомикробный курс предполагает назначение Виферона 500000 МЕ в свечах: по 1 свече 2 раза в день в прямую кишку в течение 10 дней,

затем – по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю (30 свечей на курс). Каждые 4 недели проводят стабилизирующие курсы. С этой целью назначается препарат Виферон 150000 МЕ по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней (10 свечей на курс).

Мероприятия, направленные на повышение колонизационной резистентности организма, в акушерской практике играют значительную роль в предотвращении целого ряда перинатальных и послеродовых осложнений. Виферон обладает влиянием на состояние влагалищного микробиоценоза.

Улучшение микробиоценоза влагалищного биотопа у беременных со смешанной урогенитальной инфекцией, имеющих нарушенный интерфероногенез и ряд патологических сдвигов ИС, возможно лишь на фоне коррекции параметров неспецифической резистентности организма и иммуномодулирующей терапии.

В процессе терапии Вифероном, который обладает интерферонкорригирующим и иммуномодулирующим действием, выявлены изменения микробиоценоза влагалища. Снижение степени колонизации условно патогенной и патогенной флоры выявлялось за счет наблюдения с ростом микроорганизмов в биотопе 10^5 КОЕ/мл и более. Применение одного курса Виферона 150000 МЕ и Виферона 500000 МЕ ассоциировалось со снижением степени колонизации на 2-3 по-

рядка у 22,2% и 53,3% пациенток соответственно. Более значимое влияние на микроценоз влагалища оказывала терапия двумя курсами Виферона 500000 МЕ, которая создавала благоприятную основу для локального применения препаратов зубиотического ряда.

Полученный результат свидетельствует о возможности улучшения микробиоценоза влагалища даже при использовании Виферона в качестве монотерапии и позволяет существенно снизить риск интранатального инфицирования плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

Известно, что ИФН способен имитировать эндокринные эффекты многих гормонов, в том числе, подобно АКТГ он может индуцировать синтез стероидных гормонов в культуре клеток, осуществляя эту функцию через свои собственные рецепторы. Увеличение концентрации кортизола у беременных на фоне виферонотерапии может быть использован в качестве положительного эффекта при лечении беременных, страдающих аутоиммунными нарушениями.

Таким образом, в процессе виферонотерапии отрицательного влияния на гормональную функцию ФПК не выявлено. Повышение концентрации кортизола, по-видимому, связано с неспецифическим действием ИФН на материнский организм и должно учитываться при планировании иммунотерапии.

Итак, в лечении плацентарной недостаточности особое место принадлежит интерферонкорригирующей терапии. Это позволяет воздействовать на иммунный гомеостаз и микробиоценоз влагалища, что в условиях распространения бактериально-вирусных инфекций, несомненно, играет важную роль, помогая реализации лечебно-профилактического аспекта фармакотерапии. 

Список литературы:

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. «Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность», приложение к журналу «Новая Аптека», 1 – 2007, библиотека первостольника, Москва, МЦФЭР, 2007, 140 с.
2. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Гридчик А.Л. и др. Фетоплацентарная недостаточность: Методические рекомендации МЗ МО. М., 2005. – 23 с.
3. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. и др. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса. Медицинская технология МЗ РФ и МЗ МО. М., 2006. – 38 с.
4. Тареева Т.Г. «Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика). Автореф. д-ра мед. наук. – М., 2000. – 48 с.

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2 И АНТИОКСИДАНТЫ

Препарат разрешен к применению у беременных
женщин и новорожденных детей

ВНИМАНИЕ! С 1 января 2007 года
МЕНЯЕТСЯ УПАКОВКА



БЫЛО



СТАЛО

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ УПАКОВКИ

НА НОВОЙ УПАКОВКЕ:

- Отсутствует привычное разделение на **Виферон-1, Виферон-2, Виферон-3, Виферон-4**
- Вместо этого указана дозировка **150 000 МЕ; 500 000 МЕ; 1 000 000 МЕ; 3 000 000 МЕ.**
- Каждой дозировке суппозиториям соответствует свой цвет надписи: **голубой, зеленый, фиолетовый, красный.**
- Отличительный цвет полосы на упаковке мази – **оранжевый.**
- Маркировка номера серии и срока годности суппозиториям нанесена на правом торцевом клапане коробки с помощью специального устройства.

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул Гамалеи, 18, корп.А
Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-55-58 (коды г.Москвы - 495 и 499)
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su



В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
С.И. РОГОВСКАЯ,
Т.Н. БЕБНЕВА,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА,
А.И. ГОЛУБЕНКО,
М.И. ЛЕБЕДЕВА,

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Генферон в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени

Вопросы необходимости деструктивного лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени (LSIL-low grade squamous intraepithelial lesions), ассоциированных с вирусом папилломы человека, дискутируются (5). Тактика в отношении LSIL, которые включают в себя субклинические формы папилломавирусной инфекции и CIN I, окончательно не определена. Это связано с тем, что после деструктивного лечения отмечается высокий процент рецидивов ввиду персистенции ВПЧ в тканях. Кроме того, в 30-50% случаев инфицирования наблюдается самопроизвольная регрессия (19).

Множественные исследования, проведенные у пациентов с папилломавирусной инфекцией, фиксируют достоверные изменения в иммунной системе на системном и локальном уровнях. Это заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие регресс данной патологии (27). Данные клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы (7). Опубликованные результаты мета-анализа не позволяют однозначно судить о возможности использования дан-

ных средств (10). Большие надежды возлагаются на потенциал экзогенных интерферонов, которые могли бы повысить локальный иммунитет и снизить активность вируса (2). Интерес представляет отечественный препарат Генферон® в форме суппозитория, который успешно используется в лечении урогенитальных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. Его основными компонентами являются интерферон человеческий рекомбинантный α-2, таурин и анестезин (1).

Принимая во внимание широкий спектр терапевтических эффектов данного препарата (иммуномодулирующее, противомикробное, противовирусное, репаративное, противовоспалительное, мембрано- и гепатопротекторное, антиоксидантное, нормализующее метаболические процессы действие), он представляется перспективным для лечения LSIL, ассоциированных с высокоонкогенными типами ВПЧ (1, 2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата Генферон® для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с виру-

сами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска по данным цитологического исследования цервикальных мазков и кольпоскопии, а также оценка возможности элиминации ВПЧ по данным Digene-теста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вариант исследования – сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Исследование было выполнено на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий в течение 2007 года.

Материал – 40 женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста, результаты цитологического исследования у которых свидетельствовали о наличии LSIL (в соответствии с классификационной системой Бетесда).

ВПЧ Digene-тест – единственный метод, одобренный FDA для цервикального скрининга и лицензированный Федеральной службой РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, осуществлялся в лаборатории иммунологии Центра. Для проведения ПЦР-диагностики были использованы тест-системы, зарегистрированные в МЗ и СР РФ и/или получившие сертификаты производства ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Забор материала для проведения исследований производился в одно и то же время суток (утром).

Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.

Пап-тест – микроскопическое исследование соскоба клеток цервикального эпителия, взятого с помощью специальных щеток – эндобрашей и шпателей, проводился в лаборатории патоморфологии Центра.

Кольпоскопия проводилась при помощи кольпоскопа фирмы Leisegang (Германия), с использованием традиционных сосудистых тестов и увеличением $\times 7,5$, $\times 15$, $\times 30$.

Критериями включения в исследование были:

- возраст 18 – 50 лет, наличие интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL) по данным цитологического исследования цервикального мазка;
- наличие ВПЧ высокоонкогенного риска по данным Digene-теста; способность выполнять требования протокола;
- предоставление письменного информированного согласия.

Критериями исключения были:

- беременность;
- тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; гиперчувствительность к интерферону или другим компонентам препарата, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата;
- прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение трех предшествующих месяцев;
- наличие более тяжелой патологии шейки матки;
- подтвержденная ВИЧ-инфекция;
- наличие психоневрологических заболеваний.

До начала исследования было получено одобрения Федеральной службы РФ по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, национального и локального этических комитетов.

Проводилось скрининговое обследование амбулаторно наблюдаемых женщин, включающее Пап-тест. В случае выявления признаков LSIL (выявление койлоцитоза, многоядерности клеток, дискератоцитоза, дискариоза и т.п.), женщину знакомили с усло-

виями проведения исследования (скрининг-визит). При ее согласии участвовать в исследовании и выполнять его условия подписывался бланк «Информированного согласия», одобренного регуляторными органами, и проводилось взятие материала для выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) методом Digene. В случае выявления ВПЧ высокого онкогенного риска по данным Digene-теста и соответствия другим критериям включения, пациентка включалась в исследование. Всем испытуемым проводились: кольпоскопия, бактериоскопический анализ вагинального мазка, ПЦР-диагностика вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ 1+2), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Chlamydia trachomatis* в соскобе эпителия цервикального канала и шейки матки (визит 1).

По результатам проводимой рандомизации (выбор одной из двух серий суппозиториев методом случайных чисел), включенным в исследование пациенткам назначались исследуемый препарат или плацебо. Введение суппозиториев Генферон®, содержащих 500000 МЕ интерферона α -2, или внешне неотличимых от них суппозиториев-плацебо, не содержащих ИФН- α и таурин, осуществлялось интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение трех месяцев. Кодировка суппозиториев осуществлялась в ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность.

Через три месяца (визит 2) после первого введения суппозиториев проводились: Пап-тест, кольпоскопия, Digene-тест на ВПЧ высокого онкогенного риска, бактериоскопический анализ вагинального мазка, осуществлялась ПЦР-диагностика на другие инфекции в соскобе эпителия цервикального канала.

Через 6 месяцев (визит 3) женщинам, включенным в исследование,

проводились: Пап-тест, Digene-тест и кольпоскопия, проверялись дневники, где были записаны все препараты, которые пациентки принимали на протяжении исследования с момента подписания информированного согласия до заключительного визита. Оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препарата. Переносимость и безопасность препарата оценивались по частоте и выраженности нежелательных явлений.

Клинические исследования доказали, что препараты интерферона не только дают интерферонозамещающий эффект, но и стимулируют синтез эндогенного интерферона альфа и гамма типов. Именно поэтому они все интенсивнее внедряются в практику здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом.

Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на любом этапе клинических испытаний – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя. Причины выбывания указывались в истории болезни и индивидуальной регистрационной карте (ИРК). В случае проведения хирургического лечения плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки, а также применения противовирусных препаратов в процессе исследования, пациентка исключалась из исследования.

ИРК пациенток заполнялась на основании опроса и осмотра, данных клинического обследования и лабораторных исследований. По завершении исследования формировались два массива данных, которые подвергались анализу.

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки по данным Пап-теста и кольпоскопии;



Таблица 1. Основные характеристики сравниваемых групп

	I группа (n=23)		II группа (n=17)		P>0,05
	abc	%	abc	%	
Нарушения менструального цикла	3	13,0	2	11,8	*
Дисменорея	4	17,4	4	23,5	*
Количество половых партнеров более 3	6	26,1	5	29,4	*
Инфекции в анамнезе: хламидиоз, бактериальный вагиноз, уреамикоплазмоз, неспецифический вагинит, кандидоз, генитальный герпес	7	30,4	6	35,3	*
Папилломавирусная инфекция в анамнезе (остроконечные кондиломы и др.)	6	26,1	7	41,2	*
Хронические воспалительные процессы: сальпингоофорит, эндометрит, вагинит	8	34,8	7	41,2	*
Хронические соматические заболевания	2	8,7	2	11,8	*
Миома матки, эндометриоз, бесплодие, невынашивание беременности	3	13,0	3	17,6	*
Лечение патологии шейки матки в анамнезе, папилломавирусная инфекция шейки матки	5	21,7	4	23,5	*

Таблица 2. Данные кольпоскопии в сравниваемых группах в динамике

Кольпоскопические признаки	Группа I (n=23)		Группа II (n=17)		Достоверность
	abc	%	abc	%	
Норма при скрининге	4	17,4	7	41,2	P<0,05
Норма через 3 месяца	7	30,4	9	52,9	P>0,05
Норма через 6 месяцев	10	47,6	11	73,3	P>0,05
Улучшение в процессе лечения	6	28,6	4	26,7	P>0,05

• достижение отрицательного результата Digene-теста на ВПЧ высокого онкогенного риска.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Показатели, полученные у обследованных пациенток, обрабатывали методами вариационной статистики – использовались описательная статистика и непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U Test, Kolmogorov-Smirnov Test). Для статистического анализа частотных показателей использовался метод углового преобразования Фишера (вычисление ФИ* критерия) (30). Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 женщин с LSIL по данным цитологического исследования и положительным Digene-тестом на ВПЧ высокоонкогенного риска, которые случайным образом были разделены на две группы: I группа (23 человека) получала Генферон®, II группа (17 человек) – плацебо.

Из 40 женщин, принимавших участие в исследовании, завершили исследование 36, из них – 21, по-

лучавших Генферон®, и 15, получавших плацебо. Три пациентки выбыли из исследования по собственной инициативе (не пришли на заключительный визит), у одной пациентки дисплазия эпителия шейки матки прогрессировала, что потребовало применения непредусмотренного протоколом терапевтического воздействия.

Статистически значимых различий по основным характеристикам пациенток, рандомизированных на две группы, найдено не было. Возраст пациенток I группы колебался от 18 до 49 лет и составил 28,7±8,2 лет, II группы – от 21 до 46 лет и составил 30,4±9,0 лет (в виде среднее ± стандартное отклонение). Непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U-Test, Kolmogorov-Smirnov Test) не обнаружил различий в возрасте пациенток I и II групп (P > 0,05).

Основные исходные характеристики групп пациенток представлены в таблице 1.

У 9 из 40 испытуемых (у 5 женщин I группы и у 4 женщин II группы) в анамнезе зарегистрирована патология шейки матки (ШМ), по поводу которой они получали лечение. Предшествующая терапия шейки

матки пациенток с LSIL включала: Ваготил – у 1 женщины, мазевые аппликации – у 2, криотерапия – у 3, лазеротерапия – у 1, диатермоэлектродкоагуляция – у 1, другие методы – у 1 пациентки.

Кольпоскопическая картина поражений шейки матки при LSIL характеризовалась наличием патологической зоны трансформации в 29 случаях из 40 (72%). Норма выявлена у 4 из 23 женщин I группы (17,4%) и у 7 из 17 женщин II группы (41,2%).

Обращала на себя внимание высокая специфичность признака ацетобелый эпителий (АБЭ) вне и в пределах зоны трансформации шейки матки (ЗТ ШМ) (отмечен у 24 из 40 женщин – 60%). Обнаруживались также йоднегативная и йодпозитивная мозаика, пунктация, гиперкератоз, йоднегативные участки. В двух случаях, наряду с плоскими поражениями, кольпоскопически были выявлены небольшие остроконечные кондиломы. Сильно выраженные аномальные признаки были у 7 из 23 и у 6 из 17 пациенток групп I и II, соответственно (отмечался густой АБЭ и высокоатипическая ЗТ ШМ). У остальных пациенток кольпоскопическая картина носила характер низкой атипии или нормы, т. е. процесс, по-видимому, был локализован внутри цервикального канала. Таким образом, кольпоскопическая картина пришла в норму через три месяца наблюдения у 3 и 2 женщин I и II групп, соответственно (13,0% и 11,8%), и у 6 и 4 женщин (28,6% и 26,7%) соответственно через 6 месяцев (P > 0,05). Таким



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Таблица 3. Результаты исходного цитологического исследования при наличии LSIL шейки матки

Признаки	Пациентки с LSIL шейки матки (n=40)	
	абс	%
Койлоциты	34	85
Дискератоциты	21	52,5
Дискариоциты	12	30
Дистрофически измененные клетки, в т.ч. псевдодискариоз	12	30
Нейтрофильные лейкоциты	15	37,5
Лимфоциты	9	22,5
Плазматические клетки	9	22,5
Базальные/парабазальные клетки	7	17,5
2-х и многоядерные клетки	11	27,5
Голые ядра	6	15

образом, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ШМ проводили всем женщинам обеих групп (n=40) трижды с перерывом в 3 месяца. Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, взятых с помощью шпателя и щетки-эндобраша, который наносили на предметное стекло. Выявлялись койлоциты, дискератоциты, дискариоциты, дистрофически измененные клетки, псевдодискариоз, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, базальные/парабазальные клетки, двухядерные клетки, голые ядра (таблица 3).

Основным цитологическим признаком LSIL считается: наличие клеток с койлоцитозом, которые были обнаружены в мазках с ШМ у 34 из 40 женщин (85%); клеток с дискератоцитозом (обнаружены у 21 из 40 женщин – 52,5%), клеток с дискариозом (у 12 из 40 женщин – 30%); клеток с многоядерностью (у 6 из 40 женщин – 15%).

В зависимости от локализации материала мазка и наличия эктопии с ЗТ, в мазки также попадали неизменные клетки многослойного плоского эпителия, метапластические клетки и клетки цилиндрического эпителия, клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении.

Полученные результаты представлены в виде 4 основных групп,

согласно классификации Бетесда: LSIL, HSIL, ASCUS, норма (таблица 4).

Digene-тест на выявление 13 онкогенных типов ВПЧ в клинически значимой концентрации был положительным у всех 40 женщин в начале исследования.

Данные цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ у женщин с LSIL шейки матки в динамике наблюдения (n=40) представлены в таблице 4.

Через 3 месяца после начала терапии у 9 из 23 пациенток (39,1%), получавших Генферон®, был достигнут отрицательный результат Digene-теста (менее 0,8 ЕД), через 6 месяцев отрицательный результат Digene-теста был достигнут у 15 пациенток из 22 (68,2%). В группе пациенток, получавших плацебо, отрицательный результат Digene-теста через 3 месяца был достигнут у 2 из 17 пациенток (11,8%), через 6 месяцев – у 4 пациенток из 15 (26,7%). У 4 из 17 наблюдалось увеличение содержания ВПЧ по данным количественного теста.

Проведение Пап-теста через 3 месяца после начала лечения выявило регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 13 из 23 пациенток, получавших Генферон® (56,5%), через 6 месяцев – у 18 пациенток из 22 (81,8%). При этом регресс ВПЧ-ассоциированных

Таблица 4. Результаты цитологического, кольпоскопического исследования и Digene-теста на ВПЧ в динамике наблюдения у пациенток двух групп

Группа	I группа (Генферон®) (n=23)		II группа (плацебо) (n= 17)		Уровень достоверности		
	Абс. число	%	Абс. число	%			
Через 3 месяца	Тест						
	Digene-тест на ВПЧ отрицательный	9	39,1	2	11,8	P < 0,05	
	Цитологическое исследование	норма	7	30,4	4	23,5	P > 0,05
		ASCUS	6	26,1	2	11,8	P > 0,05
		LSIL	10	43,5	11	64,7	P > 0,05
HSIL		0	0	0	0	–	
Кольпоскопически – возврат к норме	3	13,0	2	11,8	P > 0,05		
Через 6 месяцев	Тест						
	Digene-тест на ВПЧ отрицательный	15	68,2	4	26,7	P < 0,01	
	Цитологическое исследование	норма	13	59,1	5	33,3	P < 0,05
		ASCUS	6	27,3	1	6,7	P < 0,05
		LSIL	2	9,1	9	60,0	P < 0,001
HSIL		1	4,6	0	0	–	
Кольпоскопически – возврат к норме	6	27,3	5	33,3	P > 0,05		

изменений шейки матки у пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца наблюдался только у 6 пациенток из 17 (35,3%), через 6 месяцев – у 6 из 15 (40%). У одной женщины I группы через 6 месяцев наблюдения было выявлено прогрессирование процесса в более высокую стадию (HSIL), по поводу чего ей была проведена эксцизия и диагноз CIN II был подтвержден гистологически.

Как видно из таблицы 4, в результате проведения кольпоскопии у трех пациенток из 23 (13,0%), получавших Генферон®, выявлен регресс патологических изменений эпителия шейки матки через 3 месяца и у 6 из 21 (28,6%) – через 6 месяцев. У пациенток, получавших плацебо, через три месяца регресс патологических изменений отмечен у 2 пациенток из 17 (11,8%), через 6 месяцев – у 4 из 15 (26,5%).

У 3 из 23 (13,0%) пациенток, получавших Генферон®, проведенная в начале исследования бактериоскопия вагинального мазка выявила II-III степень чистоты влагалища. У всех пациенток бактериоскопическая картина нормализовалась к 3 месяцу исследования без дополнительной терапии. У 1 пациентки данной группы было выявлено присутствие грибов *Candida albicans* без клинических проявлений, которые через 3 месяца приема препарата отсутствовали. У 1 пациентки при нормальной картине бактериоскопии вагинального мазка в начале исследования было обнаружено повышенное содержание лейкоцитов через 3 месяца наблюдения. Достоверной разницы с группой плацебо по данным показателям не отмечено.

ПЦР-диагностика выявила наличие у 1 пациентки первой группы вирусов простого герпеса (ВПГ) I и II типов в начале исследования и их отсутствие через 3 месяца. У 1 пациентки с отрицательным тестом на ВПГ в начале исследования, через 3 месяца был обнаружен ВПГ I типа. Проведение ПЦР в начале исследования выявило наличие ВПГ I типа и цитомегаловируса (ЦМВ) у 1 из 17 пациенток, получавших плацебо, через 3 месяца у этой пациентки

был выявлен только ВПГ I типа. Кроме того, у одной пациентки II группы через 3 месяца был выявлен ВПГ I типа, не обнаруженный в начале исследования. Таким образом, достоверной разницы между группами по указанным параметрам обнаружено не было. Нежелательные явления наблюдались как у пациенток, получавших Генферон®, так и у пациенток, получавших плацебо. Эти нежелательные явления классифицировались как легкие, носили преходящий характер, не требовали медикаментозной коррекции и не привели к выбыванию пациенток из исследования. Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из каждой группы жаловались на кратковременный зуд вульвы.

Таким образом, вагинальное применение препарата Генферон® в дозе 500000 ME по указанной выше схеме безопасно. Эффективность лечения по двум основным критериям (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отрицательный результат Digene-теста) была достоверно выше у пациенток, использовавших Генферон® в сравнении с группой пациенток, получавших плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

К сожалению, специфических лекарственных средств, полностью элиминирующих ВПЧ, на сегодняшний день не создано. Однако при изучении состояния иммунной системы у женщин, страдающих ПВИ и другими урогенитальными инфекциями, были выявлены нарушения различных ее звеньев на локальном и системном уровне. В частности, было показано присутствие ингибиторов синтеза интерферона альфа и гамма типов. Это свидетельствует о целесообразности поиска средств иммунокоррекции, способствующих нормализации нарушенных при ПВИ звеньев иммунной системы (2). Так, в литературе широко представлен опыт применения при ПВИ Цидофовира,

Имиквимода, индол-3-карбинола, а также препаратов интерферона для местного и системного применения (21).

Клинические исследования доказали, что препараты интерферона не только дают интерферозамещающий эффект, но и стимулируют синтез эндогенного интерферона альфа и гамма типов (23). Именно поэтому они все интенсивнее внедряются в практику здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом. Клиническая эффективность препаратов интерферона показана при ВПЧ-ассоциированной патологии конъюнктивы глаза, респираторном папилломатозе, экзофитных кондиломах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки и т.п. (2). Однако данные об

По данным цитологического исследования, применение препарата Генферон® способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени до нормы через 6 месяцев наблюдения в 59,1% случаев по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Более того, Генферон® способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо.

эффективности системного применения препаратов интерферона остаются противоречивыми (7). Кроме того, системное применение препаратов интерферона ограничивается их высокой стоимостью и значительными побочными эффектами (17). Принимая во внимание тот факт, что ВПЧ является эпителиотропным вирусом, предпринимаются попытки использования лекарственных форм интерферонов для местного применения (24, 25).

Препараты для местного применения (мази, суппозитории, капли и т.д.) являются более эффективными при ряде форм ПВИ. Они способны обеспечить более высокие концентрации действующего вещества не-



посредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов (7). Особый интерес представляют суппозиторные формы, показавшие эффективность при лечении целого ряда урогенитальных инфекций (7).

В нашем исследовании мы изучили терапевтическую эффективность и безопасность суппозитория Генферон® для лечения LSIL, ассоциированных с ВПЧ высокоонкогенного риска.

Основными компонентами препарата Генферон® являются интерферон человеческого рекомбинантный α -2 типа, таурин и анестезин, комбинация которых обеспечивает усиление и расширение спектра действия препарата (1). Таурин широко применяется при целом ряде заболеваний и способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, антиоксидантными, мембрано- и гепатопротекторными свойствами (26). Анестезин – местноанестезирующее вещество, наличие которого существенно повышает качество жизни пациентов, поскольку ПВИ нередко сопровождается локальным дискомфортом.

Несмотря на то что для местного применения препаратов интерферона не характерно наличие побочных эффектов, в отличие от системного применения (9), в данном исследовании важно было определить переносимость Генферона®, поскольку по рекомендуемой нами схеме он должен применяться длительно – на протяжении 3 месяцев. Показано, что нежелательные явления в данном исследовании были минимальными, они наблюдались как у пациенток, получавших Генферон®, так и у получавших плацебо. Они классифицировались как легкие, носили преходящий характер, не требовали медикаментозной коррекции и не привели к выбыванию пациенток из ис-

следования. Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины первой группы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из первой и второй групп жаловались на кратковременный зуд вульвы. Выявленная нами чрезвычайно низкая частота побочных эффектов Генферона® согласуется с данными других авторов (1) и объясняется, по-видимому, низкими концентрациями действующих веществ в системном кровотоке.

Основными критериями оценки эффективности исследуемого препарата были данные Пап-теста и Digene-теста на ВПЧ. Данные кольпоскопии, учитывая недостаточную специфичность этого метода (40-60%), учитывались, но не использовались в качестве основного критерия эффективности терапии.

Мы показали, что интравагинальное использование суппозитория Генферон® привело к регрессии LSIL, по результатам Пап-теста до нормы в 61,9% случаев в группе лечения по сравнению с 33,3% в группе плацебо ($P < 0,05$), а элиминация ВПЧ произошла в 71,4% и 26,7% случаев, соответственно ($P < 0,05$). Через 6 месяцев наблюдения у одной из пациенток, получавших Генферон®, было отмечено ухудшение цитологической картины при наличии высокоатипичного эпителия в начале исследования. Кольпоскопическая картина при этом не ухудшилась в процессе наблюдения. Это позволяет предположить, что в данном случае атипичные клетки не попали в мазок при скрининге пациентки (как известно, чувствительность цитологического метода не составляет 100%).

Сопоставимый с нашими данными результат получили Bornstein J. и соавт. при внутрикандиломном введении ИФН-бета в экзофитные кондиломы – через 3 месяца наблюдения эффективность составила 73% в группе лечения и 33% – в

группе плацебо (28). В исследовании эффективности внутриэпителиального введения ИФН при CIN, клинический ответ был получен у 64% пациентов (31). Введение ИФН- α в виде геля приводило к излечению кондилом влагалища у 73% пациентов против 10% – в группе плацебо (29), а интрацервикальное введение ИФН- γ при CIN I-II приводило к полной регрессии патологических изменений в 53% случаев, к частичной – у 23,5% больных (32). Аналогичные данные представлены в работе Iljazovic E. и соавт., которые наряду с интравагинальным введением ИФН применяли Aloe vera. Эти авторы отметили регресс ВПЧ-инфекции гениталий через 3 месяца у 71% пациенток, через 6 месяцев – у 100% (12). Имеется и ряд других работ, с которыми согласуются полученные нами в данной работе результаты.

Вместе с тем, в недавно опубликованной экспериментальной работе Herdman M.T. с соавторами показали, что воздействие ИФН- β на инфицированные ВПЧ 16-го типа цервикальные кератиноциты ускоряет переход ВПЧ из эписомальной формы в интегрированную, что можно считать признаком прогрессирования процесса (13). Однако результаты эксперимента на культуре клеток сложно экстраполировать на клиническую ситуацию.

Мета-анализ результатов клинических исследований, посвященных лечению субклинических форм ПВИ, не позволяет утверждать о целесообразности того или иного терапевтического воздействия в данной группе пациентов, поскольку многие из анализируемых клинических испытаний не отвечают требованиям доказательной медицины (ослепление, плацебо-контроль) (19).

Важность нашего исследования заключается в том, что на сегодняшний день тактика в отношении плоскоэпителиальных поражений низкой степени (LSIL), которые включают в себя субклинические формы папилломавирусной инфекции и CIN I, окончательно не определена. В большинстве опубликованных в последние годы

Клиническая эффективность препаратов интерферона показана при ВПЧ-ассоциированной патологии конъюнктивы глаза, респираторном папилломатозе, экзофитных кондиломах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки и т.п.

национальных руководств женщинам с LSIL не рекомендуется проводить деструктивное лечение, особенно – молодым и планирующим роды женщинам (33). Именно поэтому, особое значение имеет потенциал экзогенных интерферонов, которые нормализуют показатели локального иммунитета, снижают интенсивность размножения вируса и избавляют женщину от ненужного деструктивного лечения и лишних тревог.

Недостатком нашего исследования представляется невысокая статистическая мощность ввиду небольшой выборки, однако в целом вариант и способ выполнения

работы соответствует всем основным требованиям доказательной медицины. Это позволило получить новые достоверные данные, доказывающие целесообразность использования консервативной терапии при LSIL.

Выводы

Препарат Генферон® безопасен и хорошо переносится при лечении в дозе 500000 МЕ интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев.

По данным цитологического исследования, применение препара-

та Генферон® способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени до нормы через 6 месяцев наблюдения в 59,1% случаев по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Более того, Генферон® способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при LSIL в 68,2% случаев по сравнению с 26,7% в группе плацебо. Таким образом, Генферон® эффективен для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного риска. 

Список литературы:

- Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В. Применение суппозитория Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. АГ-инфо. Информ. Журнал по акушерству и гинекологии, 3, 2006.
- Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Левченко Г.М., Гурич В.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Журн. акуш. и женских болезней. – Спец. выпуск. – 1998. – с. 53.
- Профилактика рака шейки матки. Руководство. Медпресс: Москва, 2006.
- Роговская С.И., Жданов А.В., Логинова Л.С., Файзуллин Л.З., Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – т.131, N 11, с. 538-542.
- HPV treatment guidelines. www.cdc.gov/std/treatment16-2002.
- Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol. 2007 Nov; 107 (2 Suppl):S2-5. Review.
- Kanodia S., Da Silva D.M., Kast W.M. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. Int J Cancer. 2008, Jan 15; 122 (2): 247-59.
- Seresini S., Origoni M., Lillo F., Caputo L., Paganoni A.M., Vantini S., Longhi R., Taccagni G., Ferrari A., Doglioni C., Secchi P., Protti M.P. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. J Immunol. 2007, Nov 15; 179 (10): 7176-83.
- Visser J., Nijman H.W., Hoogenboom B.N., Jager P., van Baarle D., Schuurin E., Abdulahad W., Miedema F., van der Zee A.G., Daemen T. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. Clin Exp Immunol. 2007 Nov; 150 (2): 199-209.
- Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection/ Gynecologic oncology/ Vol 107, N 2, supp 11, nov. 2007, p.s. 14-19.
- Behbahani H., Walther-Jallow L., Klareskog E., Baum L., French A.L., Patterson B.K., Garcia P., Spetz A.L., Landay A., Andersson J. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007. May 1;45 (1): 9-19.
- Iljazović E., Ljuca D., Sahimasić A., Avdić S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. Bosn J Basic Med Sci. 2006, Nov; 6 (4): 79-84.
- Herdman M.T., Pett M.R., Roberts I., Alazawi W.O., Teschendorff A.E., Zhang X.Y., Stanley M.A., Coleman N. Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. Carcinogenesis. 2006 Nov; 27 (11): 2341-53.
- Frega A., Stentella P., De Ioris A., Piazze J.J., Fambrini M., Marchionni M., Cosmi E.V. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. Cancer Lett. 2003 Jul, 10; 196 (2): 127-34.
- Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections—current and prospective therapies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; (31): 117-24.
- Verguts J., Bronselaer B., Donders G., Arbyn M., Van Eldere J., Drijkoningen M., Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. BJOG. 2006 Nov; 113 (11): 1303-7.
- Mojana G., Carinelli S., Borroni R., Buonaguidi A., Luzzo A., Milesi M. The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment Minerva Ginecol. 1995 Jan-Feb; 47 (1-2): 31-7. Italian.
- Cortés J.R., Arratia J., Martínez R., Gómez L. Extensive condyloma acuminata of the penis successfully treated with 5% imiquimod cream. Actas Urol Esp. 2007 Mar; 31 (3): 276-8. Spanish.
- Russomano F., Reis A., Camargo M. et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. San Paulo Mtd J // Rev Paul Med. – 2000. – Vol. 118, N 4. – p. 109-115.
- Melnikov J. / Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1998 – 92: 727-35.
- Snoeck R. Papillomavirus and treatment. Antivir rec 2006; 71 (2-3); 181.
- World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO 2006.
- Чистова А.В. и др. Применение Виферона в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов у детей. Сб. Рефератов, 1993, с. 51-53.
- Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции // ЖМЭИ. – 2001. – N 5. – с. 54-58.
- Сухих Г.Т., Матвеева Н.К., Аполихина И.А. и др. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Акуш. и гинекол. – 2002. – N 2 – с. 20-25.
- Абрамченко В.В. Антиоксиданты и гипоксанты в акушерстве. С-П, 2001.
- Щергеловитова О.Н., Максанина Е.В. и др. Особенности интерферонового статуса при генитальных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2001, с. 2, 36-40.
- Bornstein Jacob M.D. et al. Recombinant human interferon-β for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. International Journal of STD & AIDS 1997; 8: 614 – 621.
- Tanweer A. Syed (MD PhD) and Oliver Abbas Ahmadpour (MD). Human leukocyte derived interferon-α in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. International Journal of STD & AIDS 1998; 9: 769-772.
- Сидоренко Елена. Методы математической обработки в психологии, 2000, с.158.
- Chakalova G., Ganchev G. Local administration of interferon-alpha in cases of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. J BUON. 2004 Oct-Dec; 9 (4): 399-402.
- Sikorski M., Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2003 Aug; 82 (2):179-85.
- Wright TC Jr., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D.; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct; 197 (4): 346-55.
- Wright Jr. T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. Consensus guidelines for management of women with CIN and AIS. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (4): 340-5.

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
Л.Л. БОСТАНДЖЯН,

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Мирена® – контрацепция и гормональная терапия

Внутриматочная контрацепция (ВМК) имеет давнюю историю, на протяжении которой шел непрерывный процесс совершенствования внутриматочных спиралей, необходимый для повышения их эффективности, приемлемости, снижения числа побочных реакций и осложнений.

Применение ВМС началось еще в древнем мире. Введение петли в полость матки впервые было применено в начале XX века – это были петли из кетгута. Затем появились кольца из серебряной, золотой и шелковой струны. Считалось, что таким способом удастся предупредить беременность за счет нарушения процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и неблагоприятного воздействия на сперму молекул различных металлов.

В 1934 г. было предложено так называемое кольцо Отта (из серебра или золота). Позднее, Халистон рекомендовал применение кольца из нержавеющей стали, введение которого в полость матки прерывало уже наступившую беременность.

Внутриматочные контрацептивы в виде спиралей различной формы получили широкое распространение в конце 50-х – начале 60-х годов XX века. Их усовершенствованные модели появились в 60-70-х годах, они были сделаны из пластика (полиэтилена) и покрыты сульфатом бария для возможности обнаружения при рентгенологическом исследовании. Модификации ВМК (уменьшение размеров, изменение

формы, добавление меди) повысили их приемлемость.

Вторым поколением ВМК стали медьсодержащие внутриматочные средства, изобретенные в 1969 г. докторами J. Zipper и H. Tatum.

При экспериментальном исследовании J. Zipper обнаружил, что введение короткого кусочка медной проволоки в один из рогов матки крольчихи резко снижает процесс имплантации. H. Tatum описал побочные эффекты и осложнения от инертных пластмассовых контрацептивов и пришел к выводу, что для снижения частоты побочных эффектов надо уменьшить размеры и изменить форму ВМК. Так как полость матки имеет Т-образную форму, он предложил Т-образную форму ВМК. Частота кровотечений, болей, экспульсий снизилась, однако эффективность уменьшилась. Тогда было решено ввести медь в пластмассовые Т-образные средства. Вертикальный стержень обмотали медной проволокой и путем эксперимента определили оптимальную дозу (величину площади медной поверхности), которая составила 200 мм, этот ВМК назвали Т Cu-200. Позднее были разработаны Т Cu-200 А, Т Cu-200 В, Т Cu-200 С. Буквы А, В, С означали, что в состав контрацептива входит добавочное количество лекарственного вещества. Т Cu-200 Ag – это внутриматочный контрацептив, в который введен серебряный стержень с целью замедления коррозии меди и увеличения длительности использования.

Медьсодержащие спирали не решили проблему меноррагий, яв-

ляющихся одной из самых частых причин удаления ВМК.

Очередным этапом в разработке ВМК было создание гормоновысвобождающих внутриматочных систем (III поколение).

В 1960 г. доктор A. Scommenga из Чикаго изучил влияние прогестерона на матку и показал, что он вызывает атрофию эндометрия, снижает менструальную кровопотерю и препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Для создания внутриматочного средства, высвобождающего гестаген, он ввел в Т-образный ВМК резервуар, содержащий 38 мг смеси прогестерона и сульфата бария, разместив его на вертикальном стержне. Так появилась внутриматочная система Прогестасерт, из которой ежедневно выделялось 65 мкг прогестерона. Появились исследования, в которых изучалась морфология эндометрия, эффективность и побочные эффекты Прогестасерта. Несмотря на повышенную частоту межменструальных кровянистых выделений, это контрацептивное средство обеспечивало значительное снижение потери крови во время менструации. Однако широкого распространения Прогестасерт не имел, т.к. срок его годности был очень короткий (1-1,5 года). В результате длительных поисков доктор T. Luukkainen из Финляндии создал левоноргестрел-содержащую внутриматочную релизинг-систему (ЛНГ-ВМС) Мирена®, сочетающую в себе свойства гормональной и внутриматочной контрацепции. Впервые результаты 5-летнего изучения

эффективности и приемлемости ЛНГ-ВМС были опубликованы в 1986 г. Т. Luukkainen и соавт. ЛНГ был выбран как компонент внутриматочной системы в связи с тем, что он является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов.

Левоноргестрел-синтетический гестаген из группы 19-норстероидов, прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и является в 100% биологически активным. Левоноргестрел является самым активным из известных гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектами и слабыми андрогенными свойствами.

ЛНГ уже более 20 лет используется в составе оральных контрацептивов (ОК), показана его хорошая приемлемость и безопасность. ЛНГ оказывает выраженное влияние на эндометрий и метаболизируется в нем не так быстро, как прогестерон.

ЛНГ-ВМС представляет собой пластиковое Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг ЛНГ, который расположен вокруг вертикального плеча в виде муфты длиной 19 мм. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует скорость выделения ЛНГ до 20 мкг в сутки. Общий размер ВМС – 32 мм.

Техника введения ЛНГ-ВМС отличается от таковой при введении обычных ВМК в связи с большим диаметром устройства, обусловленного наличием резервуара с гормональным препаратом. Поэтому иногда требуются расширение цервикального канала и местная анестезия. ЛНГ-ВМС можно вводить в любое время менструального цикла, после искусственного аборта в I триместре (сразу после операции) или через 6 недель после родов. Первый контрольный осмотр проводят через 1 месяц, затем – через 3 месяца и далее – 1 раз в год.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС объясняется изменением физико-химических свойств цервикальной слизи и снижением подвижности сперматозоидов в по-

лости матки, что приводит к невозможности процесса оплодотворения. Помимо этого подавляется рост эндометрия, происходят морфологические и биохимические изменения в нем, следствием чего является снижение длительности и объема менструальных кровопотерь.

Железы эндометрия уменьшаются в размерах, атрофируются, строма становится отечной, развивается децидуальная реакция, стенки сосудов утолщаются и фиброзируются, происходит тромбоз капилляров. Иногда возникает воспалительная реакция, инфильтрация лейкоцитами, некроз стромы эндометрия.

Н. Critchley и соавт. (1998) провели морфологическое исследование эндометрия у 14-ти здоровых женщин до и через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС. Авторы изучили концентрацию и локализацию стероидных рецепторов в эндометрии. До введения ЛНГ-ВМС биопсия эндометрия выявила нормальную морфологическую картину, которая соответствовала пролиферативной и секреторной фазам цикла. Через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС обнаружена атрофия желез эндометрия, псевдодецидуализация стромы, значительное уменьшение концентрации эстрогеновых рецепторов и прогестероновых рецепторов, в результате чего, по их мнению, нарушается морфология и функция эндометрия.

Р. Zhu и соавт. (1999) провели биопсию эндометрия до и через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС в позднюю фазу пролиферации (на 10-12-й дни цикла) для определения концентрации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Концентрация их оказалась значительно ниже через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС, чем авторы и объясняют контрацептивный эффект и наступление аменореи.

С целью выяснения вопроса о том, отмечается ли торможение процессов овуляции при применении Мирены или нет, было проведено большое количество исследований. Большинство исследователей едины во мнении, что в процессе контрацепции овуляторная функ-

ция яичников не подавляется. По мнению М. Coleman (1997), на протяжении первого года до 78,5% менструальных циклов бывают овуляторными, и лишь в небольшом проценте случаев отмечается торможение процессов овуляции с последующим развитием неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ). Аменорея, наступающая в результате использования ЛНГ-ВМС, обу-

Введение петли в полость матки впервые было применено в начале XX века – это были петли из кетгута. Затем появились кольца из серебряной, золотой и шелковой струны. Считалось, что таким способом удается предупредить беременность за счет нарушения процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и неблагоприятного воздействия на сперму молекул различных металлов.

словлена не подавлением функции яичников, а реакцией эндометрия на локальное действие левоноргестрела.

В. Xiao и соавт. (1990) изучали гормональный профиль и состояние эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС. В течение первого года подавление овуляции отмечено у 55% женщин, через 6 лет – у 14%. Эти же авторы в 1995 г. выявили, что после 6 лет использования ЛНГ-ВМС средний уровень ЛНГ в сыворотке крови составил 314 pmoI/l и 470 pmoI/l при овуляции и ановуляции соответственно. В некоторых случаях даже при аменорее уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона соответствовал показателям нормального цикла. Высокая частота овуляторных циклов после длительного использования ЛНГ-ВМС указывает на то, что уровень ЛНГ в сыворотке крови недостаточен для подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но достаточен для локального действия на эндометрий.

Данные J. Barbosa и соавт. (1990) подтверждают, что циклическая функция яичников сохраняется при использовании ЛНГ-ВМС вне зави-



симости от наличия или отсутствия менструальных кровотечений. Аменорея обусловлена локальным воздействием ЛНГ на эндометрий. Главную роль в предупреждении беременности играет не подавление овуляции, а изменение морфологии и функции эндометрия. В связи с изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием ЛНГ-ВМС, уменьшается количество и длительность менструального кровотечения, т.к. эндометрий не отвечает на пролиферативное воздействие эстрадиола. У женщин с нормальной менструальной функцией число дней кровотечения уменьшается и через 1 год оно может составить 1 день. При меноррагии уже через 3 месяца объем кровопотери уменьшается на 86%, через 1 год – на 97%.

По данным С. Nilsson и соавт. (1980) и Plahteenmaki (1992), у 20% женщин, использующих ЛНГ-ВМС, через 1 год наступает аменорея, по данным В.Н. Прилепской и соавт. (2000) – у 16,6%. Наступление аменореи к концу первого года использования ЛНГ-ВМС отметили и другие авторы. Аменорея не сопровождается гипопострогенией, т.к. обусловлена не торможением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а локальным влиянием ЛНГ на эндометрий.

Представляет интерес оригинальное исследование V. Soderstrom-Anttila и соавт. (1997), которое доказывает, что ЛНГ-ВМС не подавляет овуляцию и может быть использована как средство контрацепции при стимуляции овуляции у доноров ооцитов. В I группе было 7 доноров, которые использовали ЛНГ-ВМС. II группа – контрольная (без ЛНГ-ВМС). В результате стимуляции овуляции число полученных ооцитов составило 12 в I группе и 14 – во II, частота фертилизации – 63 и 53%, число беременностей – 40 и 29% соответственно. По данным многих исследований, высокая контрацептивная эффективность ЛНГ-ВМС (индекс Перля – 0-0,3) сравнима с хирургической стерилизацией. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эф-

фективности различных типов ВМК были обобщены ВОЗ в 1989 г.

Важным критерием достоинства любого контрацептивного средства является сохранение впоследствии репродуктивной функции.

Действие ЛНГ-ВМС полностью обратимо. Состояние эндометрия восстанавливается через 1-3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС, менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней, фертильность – в среднем через 12 месяцев. Результаты других исследований также подтверждают быстрый процесс нормализации менструальной и репродуктивной функции.

Рекомендуемый срок использования Мирены – 5 лет, после чего ВМС должна быть удалена и заменена новой. Однако еще в 1986 г. S. Silverberg и соавт. изучили морфологию эндометрия на фоне длительного (7 лет) применения ЛНГ-ВМС у 92-х женщин. Биопсия эндометрия проводилась через 3 месяца и через 7 лет после введения системы. Результаты гистологического исследования были одинаковые и не зависели от длительности использования ЛНГ-ВМС. Продолжительное местное действие ЛНГ не вызывало необратимых изменений в эндометрии. Морфология эндометрия возвращалась к норме через 1-3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС.

ЛНГ-ВМС является оптимальным методом контрацепции в период пременопаузы. Известно, что фертильность с возрастом снижается, по мере приближения к менопаузе. Однако риск наступления беременности остается, т.к. процесс овуляции не прекращается сразу. По статистике, в странах Западной Европы 50% женщин в возрасте 44 лет и 30% в возрасте 45-54 лет – сексуально активны, имеют сохраненный менструальный цикл и способны к зачатию. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) контрацепция необходима еще в течение года после прекращения менструаций. Течение беременности у женщин старше 40 лет нередко осложняется, исходы родов для матери и плода более неблагоприятные, повышена частота врожденных пороков развития у

детей. Прерывание беременности в этом возрасте также рискованно – материнская смертность повышена. Внутриматочная контрацепция занимает одно из ведущих мест в этот период жизни женщины, т.к. комбинированные ОК малопримемлемы в связи с риском сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Медьсодержащие ВМК нередко вызывают нерегулярные кровянистые выделения и другие побочные эффекты. Поэтому в последние годы предпочтение отдается ЛНГ-ВМС, которая снижает объем менструальной кровопотери и является профилактикой воспалительных заболеваний.

По данным E. Johansson (1998), ЛНГ-ВМС является эффективным контрацептивным средством для женщин старше 40 лет. Автор называет 3 причины, которые свидетельствуют в пользу применения женщинами старше 40 лет ЛНГ-ВМС:

- высокая контрацептивная активность системы;
- уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом увеличивается, а толерантность к ней уменьшается;
- при необходимости проведения заместительной гормональной терапии эстрогенами ЛНГ-ВМС защищает эндометрий от гиперпластических процессов.

ЛНГ-рилизинг-система была разработана как метод контрацепции. Однако результаты многих клинических исследований показали, что эта система обладает целым рядом лечебных свойств, которые связаны в основном со специфическим влиянием ЛНГ на эндометрий, в результате чего уменьшается кровопотеря.

По данным K. Andersson и G. Rybo (1990), менструальная кровопотеря уменьшается на 86% через 3 месяца после введения ЛНГ-ВМС и на 97% – через 1 год.

Как известно влияние ЛНГ-ВМС на эндометрий может быть использовано для лечения некоторых гинекологических заболеваний. Исследования, продолжаясь в этой области, значительно расширили показания к терапевтическому применению Мирены.





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



 **объединяет преимущества
внутриматочной
и гормональной
контрацепции**

 **обладает минимальным
системным влиянием
(местное действие
левоноргестрела)**

 **уменьшает объем,
длительность
и болезненность
менструаций**



 **Мирена®**
Уверенность надолго

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®). Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом 20 мкг /24 часа

Состав: 52 мг левоноргестрела. Скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.

Показания к применению: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометриит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы шейки матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** Мирена® вводится в полость матки и остается эффективной в течение пяти лет. Мирена® может применяться у женщин, получающих гормональную заместительную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. Мирена® у женщин детородного возраста должна устанавливаться в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в первом триместре беременности. Послеродовая установка должна быть отложена на шесть недель. Нельзя применять Мирену® для посткоитальной контрацепции. Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установка производится в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены. До установки Мирены® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее использования часто отмечаются нерегулярные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала заместительной эстрогенной терапии у женщины, которая продолжает использовать Мирену®, ранее установленную для контрацепции. Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Побочное действие:** К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®, относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов. Межменструальные кровотечения чаще развиваются в первые месяцы после введения Мирены®, у женщин детородного возраста развивается постепенно, примерно в 20% случаев использования Мирены®, если менструации отсутствуют в течение шести недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменоре не обязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности. Когда Мирену® используют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин в течение пяти лет постепенно развивается аменорея и у части женщин может наблюдаться аменорея вследствие местного воздействия левоноргестрела на эндометрий. Поскольку контрацептивный эффект Мирены® обусловлен главным образом ее местным действием, у женщин детородного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. Увеличенные фолликулы были обнаружены у 12% женщин, использовавших Мирену®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом сношении. В большинстве случаев увеличенные фолликулы исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, продолжают ультразвуковой мониторинг, а также проведение лечебных и диагностических мер и выполнение соответствующих рекомендаций.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ДМК)

Маточные кровотечения называются дисфункциональными, если исключена такая патология, как миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы, рак эндометрия. Меноррагия – это регулярные (овуляторные) обильные менструации с общей кровопотерей более 80 мл. Метроррагия – ациклические кровотечения. Менометроррагия – обильные и частые менструации при нерегулярном цикле.

Обильные менструальные выделения (меноррагия) занимают значительное место в гинекологической практике, при этом в большинстве случаев органической патологии не выявляется. В обзоре данных ВОЗ представлены цифры, свидетельствующие о широком распространении меноррагии (19%) среди женщин в 14 странах мира. Примерно у 10% здоровых женщин отмечается меноррагия, которая диагностируется при менструальной кровопотере более 80 мл в течение каждой менструации.

Лечение маточных кровотечений может быть хирургическим (гистерэктомия, абляция или резекция эндометрия) и медикаментозным. В качестве медикаментозной терапии применяют гормональные препараты (ОК, гестагены, даназол, релизинг-гормоны), ингибиторы фибринолиза и простагландинов. Высокие дозы гестагенов эффективны при длительном применении. Антифибринолитические препараты и ОК уменьшают кровопотерю на 50%. Ингибиторы синтеза простагландинов эффективны при сочетании кровотечений и дисменореи. Однако медикаментозные средства не всегда эффективны (рецидивы,

побочные эффекты) и иногда приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

По мнению ряда исследователей, ЛНГ-ВМС может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению дисфункциональных кровотечений в связи с выраженным влиянием на эндометрий и значительным уменьшением кровопотери, а также отсутствием побочных эффектов.

В публикациях, посвященных лечению меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС, большое внимание уделяется возможности избежать оперативного вмешательства, которому подвергаются 60% женщин с кровотечениями. Несмотря на эффективность хирургического лечения, имеется опасность послеоперационных осложнений.

В ранних работах G. Irvine и соавт. (1996) провели рандомизированное сравнительное изучение результатов лечения идиопатической меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС (I группа – 22 женщины) и перорального применения 5 мг норэтистерона 3 раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла (II группа – 22 пациентки). Через 3 месяца кровопотеря уменьшилась у 94% женщин I группы и у 87% – II группы. Опрос пациенток показал, что продолжить лечение в I группе хотели 76%, а во II – только 22%. Авторы показали преимущество терапии с помощью ЛНГ-ВМС. В результате обоих видов терапии наблюдалось снижение менструальной кровопотери до нормальных, однако ЛНГ-ВМС Мирена® оказалась более приемлемым методом лечения, поскольку большее число женщин было удовлетворено его результатами.

В другом исследовании Milson и соавт. (1991) сравнивали эффективность ЛНГ-ВМС Мирена® с проста-

гландиновым ингибитором флурипрофеном и трансаминовой кислотой при увеличенной менструальной кровопотере. Как и предполагалось, все три вида лечения снижали величину менструальной кровопотери, но это снижение было наибольшим в группе, использовавшей ЛНГ-ВМС Мирена®. После 4-х менструальных циклов в группе женщин, получавших флурипрофен, снижение кровопотери составило $20,7 \pm 9,9\%$, трансаминовую кислоту – $44,4 \pm 8,3\%$, а у пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС Мирена® уже после 3-х месяцев лечения – $81,6 \pm 4,5\%$. Пациентки с ЛНГ-ВМС Мирена® продолжили участие в исследовании, при этом наблюдали дальнейшее снижение величины менструальной кровопотери, которое после 6 месяцев составило $88,0 \pm 3,1\%$, а после 12 месяцев – $95,8 \pm 1,2\%$.

В 1997 г. Crosagnini и соавт. опубликовали первые сравнительные данные о влиянии ЛНГ-ВМС Мирена® и трансцервикальной резекции эндометрия (ТЦРЭ) на меноррагию, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании в двух группах женщин: на фоне ЛНГ-ВМС Мирена® (n=30) и после ТЦРЭ (n=30). Оценивались такие характеристики, как характер менструальных выделений, степень удовлетворения пациенток результатами лечения, показатели общего качества жизни, которые в обеих группах исходно не отличались. Через год оба метода были признаны высокоэффективными.

В 1997 г. J. Barrington и соавт. оценивали влияние ЛНГ-ВМС Мирена® на меноррагию. 50 женщин находились в ожидании оперативного вмешательства (гистерэктомии или трансцервикальной резекции эндометрия), поскольку к этому времени все консервативные методы лечения были исчерпаны. Этим женщинам было предложено ввести ЛНГ-ВМС Мирена® на период ожидания операции. Через 3 месяца после введения ВМС у 37 женщин значительно уменьшился объем кровопотери, к концу года использования ЛНГ-ВМС – еще у 4-х, т.е. у 41 из 50 женщин отмечен выраженный поло-

ЛНГ-ВМС представляет собой пластиковое Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг ЛНГ, который расположен вокруг вертикального плеча в виде муфты длиной 19 мм. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует скорость выделения ЛНГ до 20 мкг в сутки. Общий размер ВМС – 32 мм.

жительный эффект, и все они отказались от хирургического лечения. Помимо этого, 56% пациенток отметили значительное снижение или полное прекращение симптомов ПМС, а 80% – снижение выраженности симптомов дисменореи.

Подобные исследования с такими же результатами были проведены в 1997 г. В. Argar, M. Coleman и соавт.

Как считают J. Puolukka и соавт. (1996), лечение ДМК надо начинать с введения ЛНГ-ВМС. По их данным, 67% женщин избежали оперативного вмешательства в связи с хорошими результатами использования ЛНГ-ВМС.

Представляют интерес данные из обзора Cochrane, в работах Stewart и соавт. и Nur-skäinen и соавт. (2001г.), посвятивших свои исследования сравнению лечения меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС Мирена® (n=119) и гистерэктомии (n=117). В группе женщин, которым была введена ЛНГ-ВМС Мирена®, 68% продолжали эту терапию и избежали оперативного вмешательства. В группе женщин, использовавших ЛНГ-ВМС Мирена®, было 8 повторных обращений в клинику. В группе женщин, которым была произведена гистерэктомия – 43. В обеих группах качество жизни, связанное со здоровьем, улучшилось. Однако стоимость лечения в группе женщин, которые подверглись оперативному вмешательству, была почти в 3 раза выше по сравнению с таковой при введении ЛНГ-ВМС Мирена®. Это позволило авторам прийти к выводу о том, что использование ЛНГ-ВМС Мирена® является альтернативой гистерэктомии при рецидивирующих ДМК.

В 2006 г. R.A. Busfield и др. сравнили эффективность применения ВМС (Мирена®) с термальной баллонной абляцией эндометрия. Исследуемую группу составили 79 женщин с обильным маточным кровотечением. У 40 из них применили ВМС, а 39 пациенткам была проведена термальная баллонная абляция эндометрия.

Объем кровопотери измерялся по специальной графической шкале через 3, 6, 12 и 24 месяца. Кроме того, в те же сроки пациентки запол-

няли анкеты оценки эффективности проводимой им терапии. В обоих случаях в результате проведенного лечения отмечалось значительное уменьшение кровотока. Однако через 12 и 24 месяца средний уровень кровотока был значительно ниже у пациенток с ВМС по сравнению с пациентками, у которых применяли термальную баллонную абляцию (11,5 против 60,0 через 12 месяцев [P=0,002]; 12,0 против 56,5 [P=0,002] через 24 месяца).

Через 24 месяца у 9 (35%) женщин, продолжавших использовать ВМС (Мирена®), и у 1 (5%) пациентки после абляции эндометрия развилась аменорея (P=0,025). У 11 (28%) женщин с ВМС и у 10 (26%) после абляции эндометрия терапия оказалась неудачной.

Известно, что массивная кровопотеря во время менструации является наиболее частой причиной железодефицитной анемии у женщин. По некоторым данным, уменьшение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС приводит к увеличению уровня гемоглобина и ферритина. Faundes и соавт. (1988) изучали роль ЛНГ-ВМС в профилактике и лечении железодефицитной анемии у женщин, использующих различные виды ВМК (ЛНГ-ВМС, ТСu380 Ag, петли Липпса). Группой контроля являлись женщины без ВМК.

В 1991 г. Milson и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования влияния ЛНГ-ВМС Мирена®, нестероидного противовоспалительного средства (флурбипрофена) и антифибринолитического средства (трансаминовой кислоты) на величину менструальной кровопотери у женщин с идиопатической меноррагией. На фоне ЛНГ-ВМС Мирена®, исходная величина кровопотери от 80 до 381 мл снизилась до уровня от 0 до 33 мл после 12 месяцев терапии. Повышение содержания гемоглобина составило примерно 10%. Флурбипрофен и трансаминовая кислота также способствовали уменьшению менструальной кровопотери, но в меньшей степени, и не оказывали никакого эффекта на уровень гемоглобина.

ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

В 1970-х годах с появлением гормональных ВМК начались исследования по возможному их использованию с лечебной целью при гиперплазии эндометрия. A. Perino и соавт. (1987) вводили ЛНГ-ВМС за 2 месяца до гистерэктомии по поводу миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, сопровождающимся менометроррагией.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС объясняется изменением физико-химических свойств цервикальной слизи и снижением подвижности сперматозоидов в полости матки, что приводит к невозможности процесса оплодотворения. Помимо этого подавляется рост эндометрия, происходят морфологические и биохимические изменения в нем, следствием чего является снижение длительности и объема менструальных кровопотерь.

Уже через 2 месяца использования ЛНГ-ВМС был получен положительный эффект у 85,2% женщин (полная регрессия гиперплазии). После удаления ЛНГ-ВМС рецидивов не наблюдалось (G. Scarselli и соавт., 1988). Авторы этого исследования считают, что наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС для местного лечения гиперплазии эндометрия женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции, а также тем, кому противопоказана системная гормональная терапия и не показана гистерэктомия. Результаты этих работ должны быть подтверждены более длительными и углубленными исследованиями.

МИОМА МАТКИ

Несмотря на интенсивное развитие эндокринологического направления в гинекологии на протяжении последних десятилетий и общую тенденцию к более широкому внедрению консервативных методов лечения многих гинекологических заболеваний, хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении миомы матки. Агонисты гонадотропин-релизинг-



гормона, приводящие к значительному уменьшению размеров миомы, не могут использоваться длительно из-за выраженных побочных эффектов и рекомендуются в настоящее время в основном для предоперационной подготовки больных с миомой матки.

Результаты многоцентрового исследования в течение 7 лет (J. Sivin и соавт., 1994) показали уменьшение частоты миомы матки у женщин, использующих ЛНГ-ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМК. Хотя точные механизмы этого процесса неясны, можно согласиться с предположением F. Pekonen и соавт. (1992), что ЛНГ влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста в эндометрии.

В.А. Григорьева, Э.К. Айламазян и соавт. (2004) продемонстрировали выраженный лечебный эффект ЛНГ ВМС для коррекции гиперполименореи у женщин с миомой матки, страдающих обильными менструальными кровотечениями. В своем исследовании они показали существенное уменьшение менструальной кровопотери у женщин с миомой матки уже через 3 месяца после начала применения метода. Более того, 40% пациенток отмечали наличие аменореи через год использования ЛНГ ВМС.

R. Varma и соавт. (2006), обобщив результаты ряда исследований, пришли к заключению, что Мирена® способствует уменьшению размеров миомы матки и существенно уменьшает кровопотерю.

По данным многих исследований, эффективность внутриматочного применения ЛНГ сравнима с эффективностью оперативных методов лечения гиперполименореи. Однако по сравнению с хирургическими методами ЛНГ ВМС обладает рядом неоспоримых преимуществ: метод является обратимым и реко-

мендован для длительного применения.

ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз относится к числу заболеваний, нарушающих физическое и эмоциональное благополучие значительного числа женщин репродуктивного возраста. Этиология заболевания до конца не ясна, но различные авторы относят к этиологическим факторам ретроградный ток менструальной крови, наследственные факторы и нарушения иммунной системы. Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием и поэтому медикаментозное лечение направлено на подавление секреции эстрогенов. Гормональная терапия этого заболевания направлена на подавление функции яичников и развитие атрофии эндометрия. С этой целью используются оральные контрацептивы, прогестины, даназол и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ).

Как известно, применение а-ГнРГ – золотой стандарт в лечении эндометриоза. Однако, как показали в сравнительном исследовании Carlos A. Petta и др. (2005), ЛНГ-ВМС также эффективна, как а-ГнРГ, но в отличие от них позволяет избежать побочных эффектов, к примеру, гипострогении. Кроме того, при выборе ЛНГ-ВМС достаточно одного введения ВМС на 5 лет.

Ранее, в 1997 г., Fedele и соавт. опубликовали результаты своей работы, посвященной применению ЛНГ-ВМС Мирена® у 25 женщин с аденомиозом, сопровождавшимся меноррагией, подтвержденным с помощью абдоминального и трансвагинального УЗИ, гистероскопии и биопсии эндометрия, а у ряда пациенток – с помощью МРТ. Спустя год у всех женщин отмечено значительное повышение уровня гемоглоби-

на, гематокрита и сывороточного железа, параллельно уменьшению менструальной кровопотери, в то время как показатели липидного обмена и гемостаза оставались стабильными. При проведении УЗИ отмечено значительное уменьшение объема матки у всех пациенток.

Хирургический метод также важен как диагностическая процедура, и как способ лечения. Во время оперативного вмешательства удаляются видимые очаги эндометриоза, а иногда – матка и/или яичники. Однако даже гистерэктомия не всегда приводит к решению проблемы. Молодые женщины, вынужденные подвергнуться этой операции, нередко продолжают жаловаться на продолжающиеся болевые ощущения.

Vercellini и соавт. изучали эффективность ЛНГ-ВМС Мирена® при вторичной дисменорее средней и тяжелой степени выраженности, вызванной эндометриозом. Для оценки выраженности болевых синдромов и количества менструальной кровопотери авторы использовали 100-миллиметровую шкалу визуальных аналогов и специальный опросник, с помощью которого выраженность симптомов оценивалась от 0 до 3 баллов. Как величина менструальной кровопотери, так и выраженность болевых ощущений значительно снизились после 12 месяцев использования ЛНГ-ВМС Мирена®. Применение ЛНГ-ВМС Мирена® снижало интенсивность менструальных болей, связанных с эндометриозом, и основная часть пациенток была удовлетворена результатами лечения.

По данным исследования Fedele и соавт. ЛНГ-ВМС Мирена® была введена 11 пациенткам с целью лечения ректовагинального эндометриоза. К третьему месяцу лечения исчезли проявления дисменореи средней и тяжелой степени выраженности. Симптомы выраженной диспареунии также уменьшались, хотя и не исчезали полностью. По данным трансректальной ультрасонографии, к 12 месяцу лечения несколько уменьшились размеры очагов эндометриоза в области ректовагинальной перегородки. Авторы связали

По мнению ряда исследователей, ЛНГ-ВМС может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению дисфункциональных кровотечений в связи с выраженным влиянием на эндометрий и значительным уменьшением кровопотери, а также отсутствием побочных эффектов.

этот эффект с непосредственным влиянием ЛНГ в эндометриодных очагах на рецепторном уровне. Исследование подтвердило, что эффект выше при возникновении аменореи на фоне применения ЛНГ-ВМС.

ДИСМНОРЕЯ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Дисменореей называют болезненные менструации, которые появляются спустя 2-3 года после менархе. Схваткообразные боли в животе и сопутствующие им симптомы при первичной дисменорее связаны с выделением простагландинов F2α, поэтому одним из методов лечения является назначение нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторов выделения простагландинов). Применение контрацептивных препаратов также снижает ее проявления.

При вторичной дисменорее влияние болезненных менструаций связано с патологией органов малого таза, например с наружным эндометриозом или аденомиозом, поэтому лечение направлено на эти заболевания.

Уменьшение симптомов дисменореи при использовании ЛНГ-ВМС показано в работах J. Barrington и соавт. (1989) и J. Sivin и соавт. (1994). Положительный эффект отмечен у большинства пациенток.

Хорошие результаты лечения дисменореи, связанной с аденомиозом, получили P. Vercellini и соавт. (1999). Положительный эффект ЛНГ-ВМС они связали с атрофическими изменениями в эндометрии и исчезновением очагов аденомиоза.

Лечению меноррагии на фоне аденомиоза посвятили свое исследование J. Barrington и соавт. (1997). Механизм положительного действия ЛНГ-ВМС авторы объяснили прямым влиянием ЛНГ на очаги аденомиоза: гипотрофия эктопического эндометрия.

Для лечения предменструального синдрома (ПМС) используются различные медикаментозные средства. J. Barrington и соавт. (1997) применили подкожную имплантацию эстрадиола в сочетании с ЛНГ-ВМС.

Эстрадиол подавлял функцию яичников и купировал симптомы ПМС, а ЛНГ-ВМС предупреждала развитие гиперпластических процессов в эндометрии.

Scholten изучал влияние ЛНГ-ВМС Мирена® и медьсодержащей ВМС у 52 женщин на проявления предменструального синдрома (ПМС), подтвержденного с помощью опросника VIPs (Virgin Inventory of Premenstrual Symptoms), позволяющего выявить среднюю частоту наиболее часто встречающихся в предменструальный период симптомов. Было продемонстрировано, что на фоне применения ЛНГ-ВМС Мирена® ухудшение общего состояния перед менструацией и выраженность симптомов ПМС значительно снижались, а на фоне медьсодержащей ВМС, наоборот, эти проявления усиливались.

Результаты значительного числа работ, посвященных контрацептивному влиянию ЛНГ-ВМС Мирена®, говорят о значительном уменьшении менструальных болей, что в определенной степени связано со снижением объема менструальной кровопотери. Интерес представляет гипотеза Jones и Critchley, согласно которой подавление активности простагландиндегидрогеназы и повышение, вследствие этого, локального уровня простагландинов наблюдается только в начале использования ЛНГ-ВМС Мирена®, а затем, при длительном поступлении ЛНГ в матку, их содержание снижается.

РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В результате проведенного исследования T. Vackman и соавт. (2005) пришли к выводу, что применение ЛНГ ВМС никак не способствует повышению вероятности развития рака молочных желез.

Пациенткам с гормонально-зависимым раком молочных желез в качестве адъювантной терапии часто назначают тамоксифен.

К сожалению, в результате эстрогеноподобного действия препарата могут развиваться полипы эндометрия, миома, гиперплазия и даже рак эндометрия. Gardner и соавт. провели рандомизированное кон-

трольное исследование у женщин в постменопаузе, которые не менее года получали адъювантную терапию тамоксифеном и находились под регулярным наблюдением после проведенного лечения по поводу рака молочных желез. У части женщин была взята биопсия эндометрия на фоне тамоксифена, а у части – до и через год от момента введения ЛНГ-ВМС Мирена® на фоне

Мирена способствует уменьшению размеров миомы матки и существенно уменьшает кровопотерю. По данным многих исследований, эффективность внутриматочного применения ЛНГ сравнима с эффективностью оперативных методов лечения гиперполименореи.

тамоксифена. Авторы заключили, что ЛНГ-ВМС Мирена® обладает защитным действием на эндометрий, который подвергся воздействию тамоксифена. Однако для того, чтобы применять этот метод в качестве рутинного у пациенток с раком молочных желез при использовании тамоксифена, следует провести более крупное рандомизированное контрольное исследование, при этом ЛНГ-ВМС Мирена® должна быть введена перед началом лечения тамоксифеном.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГАРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)

Доказано, что использование одних эстрогенов без прогестагенов в качестве ЗГТ увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия. В связи с этим женщинам с интактной маткой необходимо добавление прогестагенов в качестве второго компонента ЗГТ для защиты эндометрия. При использовании различных режимов ЗГТ происходит поступление прогестагенов в системный кровоток. При системном использовании прогестагенов их доза должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить надежную защиту



эндометрия, однако при этом могут возникнуть побочные стероидные эффекты: изменение настроения, увеличение массы тела, «кровотечения отмены» или прорывные кровотечения. Эти побочные эффекты нередко приводят к отказу пациенток от назначенной терапии.

Недавно было высказано предположение, что системное использование прогестагенов в качестве компонента ЗГТ повышает риск развития рака молочных желез у женщин с индексом массы тела 24,4 кг/м² и менее. У более полных женщин при применении «чистых» эстрогенов и эстроген/гестагенной терапии в качестве ЗГТ риск не возрастет. Pike и Ross в своем исследовании также выявили увеличение риска рака молочных желез на фоне ЗГТ, и этот риск возрастал при увеличении длительности терапии.

Альтернативой системному введению прогестагена является его введение непосредственно в полость матки. При использовании ЛНГ-ВМС Мирена® концентрация прогестагена в эндометрии значительно превосходит таковую при системном назначении ЛНГ.

Применение ЛНГ-ВМС в дополнение к эстроген-заместительной гормональной терапии у пациенток в перименопаузе подавляет пролиферацию эндометрия, способствует развитию аменореи и позволяет избежать побочной вазомоторной симптоматики. В результате проведенного исследования (N.R.E. Hampton, M.C.P. Rees et al, 2005) через 60 месяцев применения Мирены у пациенток не было обнаружено гиперплазии эндометрия. Через 12 месяцев аменорея развилась у 54,4% пациенток, а к концу исследования, через 60 месяцев, – составила 92,7%.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что ЛНГ-ВМС является не только надежным методом предупреждения нежелательной беременности, но и эффективным средством лечения целого ряда распространенных гинекологических заболеваний. Наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и молочных желез, при эндометриозе, миоме матки, а также при дисменорее, предменструальном синдроме, ме-

норрагии, анемии. Кроме того, возможно применение ЛНГ-ВМС как микродозированного гормонального гестагенного компонента заместительной гормональной терапии совместно с эстрогенами. Критериями выбора показаний для применения ЛНГ-ВМС у женщин в перименопаузе в качестве гестагенного компонента заместительной гормональной терапии является наличие симптомов климактерического синдрома, ановуляция и олигоменорея.

Результаты всех ранее проведенных работ свидетельствуют о том, что ЛНГ-ВМС Мирена® является эффективным, экономически выгодным методом лечения, снижающим менструальную кровопотерю, улучшающим показатели гемоглобина и сывороточного железа. Введение ЛНГ-ВМС Мирена® не является столь серьезным вмешательством, как инвазивные хирургические методы лечения, сопряженные с большим риском – резекция эндометрия или гистерэктомия. После обучения навыкам введения ЛНГ-ВМС Мирена® риск, связанный с этой процедурой (например, перфорация матки), становится минимальным. 

Список литературы:

- Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб.: Элби, 2000.
- Руководство по контрацепции, под ред. Прилепской В.Н. М.: Медпресс-информ, 2006; 149 с.
- Григорьева В.А., Айламазян Э.К., Тарасова М.А. и др. Гинекологическая эндокринология. – 2004. – Том. 6. № 5.
- Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 1997; 36 с.
- Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия). Под ред. Кулакова В.И., Вихляевой Е.М., М. – 1996; 64 с.
- Прилепская В.Н. Контрацепция в различные возрастные периоды жизни женщины, в кн. Гормональная контрацепция под ред. Прилепской В.Н. М., 1998; с. 30–53.
- Прилепская В.Н., Меживитинова Е.А., Тагиева А.В. Внутриматочная контрацепция, М. – 2000.
- Andersson K., Rybo G., Brit J. Obstet Gynecol – 1990; 97: 690–4.
- Andersson K., Odland V., Rybo G. Contraception – 1994; 49 (1): 56–72.
- Backman T., Rauramo I. et al. Obstet Gynecol – 2005 – Vol.106 – № 4 – 813–817.
- Barbosa I., Bakos O., Olsson S. et al. Contraception – 1990; 42: 51 – 66.
- Barrington J., Bowen-Simpkins P. Brit J. Obstet Gynaecol – 1997; 104 (5): 614 – 6.
- Chavez N.F. Medical treatment of uterine fibroids. Chavez N.F., Stewart E.A. Clin Obstet Gynecol – 2001; 44: 372 – 84.
- Coleman M., Cowan L., Farquhar C., Aust N.Z. Obstet Gynaecol – 1997; 37 (2): 195–201.
- Critchley H., Wang H., Kelly R. et al. Hum Reprod – 1998; 13 (5): 1210–710.
- Crook D., Cust M., Gangar K. et al. Am J Obstet Gynecol – 1992; 166: 950–5.
- Crognani P., Vercellini P., Mosconi P. et al. Obstet Gynecol – 1997; 90: 257 – 63.
- Faundes A., Alvarez F., Brache V., Tejada A. Int J. Gynaecol Obstet – 1988; 26: 429 – 33.
- Greendale G., Lee N., Arriola E. Lancet – 1999; 353 (9152): 571 – 80.
- Heikkila M., Luukkainen T. Contraception – 1982; 25: 279–92.
- Hurk P., O'Brien S. Obstet Gynaecol – 1999; 1 (1): 13 – 9.
- Irvine G., Campbell-Brown M., Lumsden M. et al. Brit J. Obstet Gynaecol – 1998; 105 (6): 592 – 8.
- Johansson E. Gynecology Forum – 1998; 3 (3): 311 – 32.
- Jonsson B., Landgren B., Enezoth P. Contraception – 1991; 43: 447 – 58.
- Klein N., Soules M. Clin Obstet Gynecol – 1998; 41 (4): 912 – 20.
- Kubba A. Contraception: a review. IUCP – 1998; 52 (2): 102 – 5.
- Lahteenmaki P. Health benefits of a levonorgestrel-releasing IUD (abstract). 7th European Congress of Gynaecology and Obstetric – 1992, – 28 June – 1 July, Helsinki, Finland.
- Lahteenmaki P., Bardin C., Eloma K. et al. Obstet Gynaecol Scand – 1997; 164: 69 – 74.
- Luukkainen T., Allonen H., Haukkamaa M. et al. Contraception – 1986; 33: 139–48.
- Mandelin E., Koistinen H., Koistinen R. et al. Hum Reprod – 1997; 12 (12): 2671 – 5.
- N.R.E. Hampton, M.C.P. Rees et al. Hum Reprod. – 2005, Vol. 20, – № 9: 2653 – 2660.
- Nilsson C., Lahteenmaki P., Luukkainen T. Contraception – 1980; 21: 155 – 64.
- Pakarinen P., Lahteenmaki P., Rutanen E. Acta Obstet Gynaecol – 1999; 78 (5): 423 – 8.
- Pekonen F., Nyman R., Lahteenmaki P. et al. J Clin Endocrinol Metab – 1992; 75: 660–4.
- Petta C. A. et al. Hum Reprod – 2005 – Vol.5 №31–6.
- Rutanen E. Gynaecol Forum – 1998; 3 (3): 11–3.
- Rybo G. Gynecol Forum – 1998; 3 (3): 20–2.
- Scholten P., Eykoren M., Christiaens G. et al. Menstrual blood loss with levonorgestrel Nova-T and multiloop Cu 250 intrauterine devices (thesis), Utrecht: University Hospital, – 1989; 35–45.
- Steinberg K., Thacker S., Smith J. et al. JAMA – 1990; 265: 1985–90.
- Stewart A. et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review// BJOG: an international Journal of Obstetrics & Gynecology, – 2001. 108 p. – 74–86.
- Stovall TG. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas. Stovall TG, Ling FW, Henry LC, Woodruff MR. Am J Obstet Gynecol – 1991; 164: 1420–3.
- Sturridge F, Guillebaud J. Brit J Obstet Gynaecol – 1997; 104 (3): 285–9.
- Suhonen S., Alonen H., Lahteenmaki P. Am J Obstet Gynaecol – 1995; 172: 562–7.
- Suhonen S., Holmstrom T., Allonen H. et al. Fertil Steril – 1995; 63: 336–42.
- Suvisaari I., Lahteenmaki P. Contraception – 1996; 54: 4.
- Varma R. et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125. – (2006). p. 9–28.



**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА**



**2-ой Региональный
научный форум**



МАТЬ И ДИТЯ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения и
социального развития РФ
Федеральное агентство по высокотех-
нологической медицинской помощи
ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии Феде-
рального агентства по высокотехноло-
гической медицинской помощи»
Российское общество
акушеров-гинекологов
ГОУ ВПО «Кубанская государственная
медицинская академия Федерального
агентства по здравоохранению и
социальному развитию»
Департамент здравоохранения
Краснодарского края
ЗАО «МЕДИ Экспо»

**МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА**

**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА**



28 - 30 апреля 2008

СОЧИ

гостиничный комплекс
«Жемчужина»



МЕДИ Экспо



Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>

С.В. КУДИНОВ,
Ю.Г. СУХОВЕЙ,
С.А. ПЕТРОВ,

Лечебно-оздоровительный
центр «ТюменНИИгипрогаз»,

Тюменский филиал
НИИ клинической
иммунологии СО РАМН

Оптимизация лечения бактериального вагиноза с помощью орального пробиотика Лактогин

В настоящее время инфекционно-воспалительные заболевания наружных половых органов, в том числе – бактериальный вагиноз (БВ), занимают лидирующее место в перечне воспалительных заболеваний женских половых органов (4, 5). Настораживает тот факт, что в последнее время во всем мире отмечается рост инфекций влагалища, протекающих с участием микроорганизмов из состава его нормальной микрофлоры. По литературным данным, БВ диагностируется у 30-57,6% женщин репродуктивного возраста (2, 9). Практически каждая женщина в своей жизни отмечает хотя бы один случай БВ.

По определению большинства авторов, БВ – это вагинальный дисбиоз, инфекционный невоспалительный синдром, вызванный усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных микроорганизмов и резким снижением концентрации влагалищных лактобактерий, продуцирующих перекись водорода, вплоть до полной их элиминации. Специфических возбудителей БВ не существует, в роли этиологического фактора выступают анаэробные и факультативно-анаэробные ассоциации бактерий: *Bacteroides*

species, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* и т. д (1, 3, 8).

Микроэкосистема влагалища женщин эстрогензависима. Уровень эстрогенов, секретируемых яичниками, определяет циклические изменения созревания эпителиальных клеток влагалища и содержание в них гликогена – основного субстрата для роста и размножения лактобактерий. Особого внимания заслуживает факт наличия эпидемиологической связи БВ с тяжелыми инфекционно-воспалительными процессами органов малого таза, осложнениями течения беременности и родов, а так же с неопластическими процессами шейки матки (3). Показано, что нитрозамины, являющиеся продуктами метаболизма облигатных анаэробов, служат кофакторами канцерогенеза и могут стать одной из причин развития диспластических процессов и даже такого грозного заболевания, как рак шейки матки (1, 5).

Несмотря на многочисленные публикации, касающиеся вопросов терапии БВ, и широкий арсенал предлагаемых схем лечения с использованием различных групп новых антибактериальных препаратов, лечение БВ остается одной из актуальных проблем гинекологии на современном этапе. Эффектив-

ность рекомендуемых схем лечения составляет 80-85%, а частота рецидивирования до 15-25% (6, 9). По-видимому, это связано с тем, что проводимая терапия не устраняют саму причину – вагинальный дисбиоз.

Таким образом, высокая распространенность БВ в популяции, наличие рецидивов заболевания требуют поиска и разработки новых методов лечения. Одним из таких препаратов является первый в мире оральный пробиотик Лактогин. Он выпускается в форме капсул, каждая из которых содержит уникальную комбинацию двух штаммов лактобактерий: *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*.

Эти лактобациллы способны:

- успешно заселять влагалище после орального приема;
- оставаться живыми после прохождения желудочно-кишечного тракта;
- восстанавливать естественную кислую среду во влагалище (рН 3,8-4,5);
- вырабатывать биологически активные вещества, перекись водорода и молочную кислоту, которые губительны для болезнетворных бактерий во влагалище.

В ряде исследований, проведенных в последнее время, обнаружена высокая эффективность штаммов *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*, содержащихся в Лактогине. Обнаружено, что лактобациллы, введенные перорально, мигрируют во влагалище и вытесняют патогенную микро-

Несмотря на многочисленные публикации, касающиеся вопросов терапии БВ, и широкий арсенал предлагаемых схем лечения с использованием различных групп новых антибактериальных препаратов, лечение БВ остается одной из актуальных проблем гинекологии на современном этапе.

флору, при этом необходимая доза пробиотика составляет не менее 10^9 КОЕ (13, 14). Однако сведения об эффективности его применения при лечении БВ скудны.

Тем не менее, своевременная и этиопатогенетическая терапия БВ может предотвратить развитие ряда гинекологических заболеваний, воспалительных осложнений после операций и инвазивных процедур, диспластических заболеваний шейки матки, снизить риск акушерских осложнений и другой патологии.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

В клинической практике выделяют два варианта течения БВ: бессимптомное и с клиническими проявлениями.

При бессимптомном течении отсутствует симптоматика заболевания наряду с положительными лабораторными признаками.

Второй вариант течения БВ характеризуется длительными (в среднем 2-3 года), обильными, жидкими, молочного или серого цвета выделениями, преимущественно с запахом гнилой рыбы; частым сочетанием с патологическими процессами шейки матки; рецидивирующим течением.

К группам высокого риска возникновения БВ относятся пациентки:

- перенесшие ранее воспалительные заболевания половых органов;

- длительно и бесконтрольно применявшие антибиотики;
- с нарушением менструального цикла;
- с различными патологическими процессами шейки матки;
- длительно использующими ВМС с целью контрацепции (1, 10).

В настоящее время диагностика БВ не вызывает никаких трудностей, она основана на данных клинического обследования и специальных лабораторных методах исследования. R.Amsel и соавт. (1983) предложил комплекс диагностических тестов, который легко выполним в кабинете лечащего врача:

- патологический характер влагалищных выделений;
- pH влагалищного отделяемого более 4,5;
- положительный аминный тест;
- выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании мазков влагалищного отделяемого.

Выполнение одного из четырех тестов недостаточно для постановки диагноза, поэтому выявление трех положительных признаков из четырех следует считать диагностически значимым критерием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и переносимости оральной пробиотика Лактогин (компания «Ядран», Хорватия) при лечении клинических и бессимптомных форм БВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено лечение 34 пациенток с БВ в возрасте от 19 до 42 лет, у 25 из них был выявлен БВ с клиническими проявлениями и у 9 – бессимптомный, по данным лабораторного обследования.

У 23 (70,5%) пациенток была выявлена сочетанная патология:

- эктопия шейки матки – 7 (20,6%);
- хронические воспалительные заболевания органов малого таза – 16 (47%).

Критерии включения в исследование: наличие клинически выраженного или бессимптомного БВ.

Эффективность рекомендуемых схем лечения составляет 80-85%, а частота рецидивирования до 15-25%. По-видимому, это связано с тем, что проводимая терапия не устраняют саму причину – вагинальный дисбиоз.

Критерии исключения: сочетанное выявление ИППП, использование вагинальных контрацептивов в виде таблеток или мазевых форм, индивидуальная непереносимость препарата, острые или обострение хронических воспалительных заболеваний во время лечения, прием антибактериальных препаратов

Таблица 1. Эффективность лечения бактериального вагиноза с клиническими проявлениями (схема № 1)

Диагностические критерии	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Жалобы	есть	нет	нет	нет
Бели	есть	нет	нет	нет
pH-метрия	> 4,5	кислая	кислая	кислая
Амино-тест	положительный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
«Ключевые» клетки в мазке по Граму	есть	нет	нет	нет

Таблица 2. Эффективность лечения бактериального вагиноза без клинических проявлений (схема № 2)

Диагностические критерии	До лечения	Сразу после лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Жалобы	нет	нет	нет	нет
Бели	нет	нет	нет	нет – 8 есть – 1
pH-метрия	кислая – 7 > 4,5 – 2	кислая	кислая	кислая – 8 > 4,5 – 1
Амино-тест	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
«Ключевые» клетки в мазке по Граму	есть	нет	нет-8 есть-1	нет-7 есть-2

Использование орального пробиотика Лактогин имеет высокую эффективность при лечении клинических форм БВ. У пациенток, принимающих Лактогин, по сравнению с пациентками, использующими аппликационное введение пробиотика, в течение 6 месяцев не наблюдалось рецидивов заболевания.

менее чем за 3 месяца до начала настоящего лечения, нарушение пациентами режима назначения препарата.

Критериями эффективности лечения было клиничко-лабораторное выздоровление и отсутствие рецидива сразу после лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения.

Диагноз БВ ставился на основании рекомендаций R. Amsel et al. (1983). Для постановки диагноза и оценки эффективности лечения у всех пациенток обследуемой группы были проведены следующие обследования:

- клиническое (сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр и специальное гинекологическое исследование);
- лабораторное (микроскопия мазка на степень чистоты влагалищного содержимого, окрашенного по Граму, рН-метрия влагалищного секрета, амино-тест).

Проводилась оценка эффективности сочетанной схемы лечения № 1 БВ с клиническими проявлениями и монотерапии Лактогином бессимптомного БВ, схема № 2.

Схема № 1

Трихопол 0,25 по 2 таб. × 2 раза в день *per os* в течение 7 дней;

Свечи Нео-пенотран во влагали-

ще 2 раза в день в течение 7 дней;

Лактогин по 1 капсуле 1 раз в день в течение 4 недель.

Схема №2

Лактогин по 1 капсуле 1 раз в день в течение 4 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были получены результаты, представленные в таблице 1.

Уставлено, что при использовании орального пробиотика Лактогин имеется выраженный положительный эффект при комплексном лечении БВ с клиническими проявлениями, который выражается в том, что у пациенток, принимающих Лактогин, по сравнению с пациентками использующими аппликационное введение пробиотика, в течение 6 месяцев не наблюдалось рецидивов заболевания (11). Клиничко-лабораторная эффективность лечения БВ препаратами Трихопол и Нео-Пенотран, без применения пробиотиков по литературным данным составляет 90,3% (7).

В группе пациенток с бессимптомной формой БВ рецидив заболева-

ния происходил через три месяца в 11,1% случаев с последующим переходом в клиническую форму БВ через три месяца. Через шесть месяцев в данной группе рецидив заболевания наблюдается уже в 22,2% случаев, что соотносится так же с результатами лечения БВ аппликационным путем введения пробиотика (11).

Проведенный анализ показывает, что результаты лечения БВ у женщин исследуемых групп следует признать высокоэффективными. Ни одна пациентка не отметила, каких либо побочных эффектов препарата.

ВЫВОДЫ

1. Использование орального пробиотика Лактогин имеет высокую эффективность при лечении клинических форм БВ.

2. Лактогин имеет существенное преимущество перед другими пробиотиками, которое выражается в удобной форме введения.

3. Высокий процент рецидивов при лечении бессимптомной формы БВ, по-видимому, требует проведение повторного курса лечения через шесть месяцев или удлинения срока приема препарата, что требует дополнительных исследований.

4. Применение Лактогина следует признать безопасным методом лечения, способствующим снижению колонизации влагалища потенциально патогенными микроорганизмами. 

Список литературы:

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6. – №5. – С. 276 – 283.
2. Байрамова Г.Р. В сб. Применение препарата Тержинан в гинекологической практике: Сборник научных работ. М: МЕДпресс-информ 2003; 20 – 30.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз // СПб., НЕВА-ЛЮКС, 2002. – 361с.
4. Кудинов С.В. Иммунофизиологические характеристики женщин репродуктивного возраста в норме и при эктопии шейки матки : дис. кан. мед. наук; Тюменский филиал ГУ НИИКМ СО РАМН – Тюмень, 2006. – 123с.
5. Кудинов С.В. Эктопия шейки матки: клиника, иммунные механизмы, диагностика и лечение // – Тюмень: Издательство ТюмГУ, 2007. – 167 с.
6. Линева О.И. Оценка эффективности локального введения «Клиндамицина» (клиндамицин, ОАО «Акрихин») у больных с бактериальным вагинозом и неспецифическим кольпитом // Уральский медицинский журнал. – 2004. – №4. – С. 31-34.
7. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике врача акушера-гинеколога // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – № 3. – Т.6. – С. 18-24.
8. Муравьева В.В. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе // Акушерство и гинекология. – 1996. – №6. – С. 27-30.
9. Никонов А.П. Вульвовагинальные инфекции // Гинекология. – 2006. – №4. – Т.8. – С. 42-43.
10. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / Русский медицинский журнал. – 2002. – №18. – С. 21-24.
11. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология // – М.: «МЕДпресс-информ», – 2004. – 616 с., ил.
12. Amsel R., Totter P. A., Spiegelge C. A. et al. // Amer. J. Med. – 1983. Vol. 74. – P. 14-22.
13. Morelli L. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics / Morelli L. et al. // J. Clin Gastroenterol. 2004; 38 (Suppl 6): 107-110.
14. Reid G. Colonization of the vagina and urethral mucosa. In: Nataro JP, Cohen PS, Mobley HLT, Weiser JH, eds. Colonization of Mucosal Surfaces. Washington, DS: ASM Press, in press.
15. Sweet, R. L. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient / R. L. Sweet // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 8. – P. 184-190.

Лактогин

Первый в мире оральный пробиотик для нормализации вагинальной микрофлоры

- изготовлен на основе уникальных штаммов лактобацилл, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин
- доказанная клиническая эффективность в лечении вагинальных дисбиозов
- уникальная доза – каждая капсула содержит 10^9 КОЕ
- отсутствие побочных эффектов
- низкая частота рецидивов урогенитальных инфекций
- удобство в применении – per os (1 капсула в день)



Генитальный кандидоз с позиций клинициста

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
Г.Р. БАЙРАМОВА,
Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

В последнее десятилетие в связи с неуклонным ростом числа инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, отмечается четкая тенденция увеличения случаев генитального кандидоза. Все чаще внимание исследователей привлекает проблема хронического рецидивирующего течения вульвовагинального кандидоза (ВВК) (1, 2, 18).

Диагноз хронического рецидивирующего вагинального кандидоза (ХРВК) ставят в тех случаях, когда в течение одного года регистрируются 4 или более клинически выраженных случаев данного заболевания. Кроме того, показано, что у 50% женщин с ХРВК симптомы появляются вновь в интервале от нескольких дней до 3-х месяцев после успешного излечения эпизода ВК. Проведенные исследования показали, что чаще ХРВК страдают женщины в возрасте от 21 до 40 лет, т.е. наиболее трудоспособные, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблемы.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida* – одноклеточные микроорганизмы величиной 6-10 мкм. Грибы рода *Candida* – диморфны, образуют бла-

стомицеты (клетки-почки) и псевдомицелий (нити удлинённых клеток). Бластомицеты ответственны за размножение грибка, а псевдомицелий определяет его способность к инвазии в эпителий. Следует отметить, что наиболее высокой патогенностью обладает *Candida albicans*, являющаяся в 75%-80% случаев возбудителем вульвовагинального кандидоза. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время при сохранении ведущей роли *C. albicans* отмечается четкая тенденция увеличения числа вспышек заболеваний, не связанных с *Candida albicans*. По данным литературы, на их долю приходится до 17-30% всех видов *Candida* (3, 4, 8).

Среди наиболее часто встречающихся видов, следует отметить *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces cerevisiae*. и др. Важно подчеркнуть, что среди видов, выделенных при ВВК, лидирует *C. glabrata*. Вульвовагинальный кандидоз, вызванный данным возбудителем, как правило, протекает в хронической рецидивирующей форме.

В 7-10% случаев, *C. glabrata* устойчива к препаратам азолового ряда, применяемым местно и системно, и часто проявляется при ВВК на

фоне сахарного диабета. Кроме того, виды вышеперечисленных возбудителей встречаются у некоторых этнических групп, в частности у африканской расы, а также у народов стран Средиземноморья и Ближнего Востока. Помимо этого, ХРВК, независимый от *Candida albicans*, можно предположить у пациенток, неоднократно применявших антимикотики азолового ряда (11).

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что рецидивы ВВК, как правило, вызываются одним штаммом гриба (7). Причину ХРВК склонны объяснять состоянием организма больной, в частности – особенностями защитной системы влагалища. Частые рецидивы заболевания могут наблюдаться при нарушении местных иммунных механизмов. Слизистая влагалища содержит большое количество эпителиальных и дендритоподобных клеток Лангерганса, макрофагов и Т-лимфоцитов. Клеточный иммунитет обеспечивается мононуклеарными клетками и Т-лимфоцитами, которые осуществляют основную защитную функцию как при системном кандидозе, так и кандидозе слизистых. Ряд авторов указывает на то, что возникновению рецидивов могут способствовать особые штаммы *Candida albicans*, склонные к персистенции (16, 19). Данные Fidel P. J. Jr. и соавт. (15) свидетельствуют о том, что частые рецидивы могут быть обусловлены нарушениями локального иммунитета слизистой оболочки влагалища, в частности – хронический рецидивирующий

Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время при сохранении ведущей роли *C. albicans* отмечается четкая тенденция увеличения числа вспышек заболеваний, не связанных с *Candida albicans*. На их долю приходится до 17-30% всех видов *Candida*.

кандидоз как синдром, развивается на фоне дефектов иммунной системы и профиля сенсibilизации к антигенам грибов (17). Возбудителем указанного синдрома является *Candida albicans* как наиболее патогенный вид гриба. Известно, что предрасполагающим фактором, приводящим к рецидивированию заболевания, можно также считать уменьшение количества влагалищного экссудата. Это способствует колонизации влагалища грибами. Вместе с тем рядом исследователей показано, что частая смена антимикотических средств, порой недостаточная их доза, применение препаратов без определения вида возбудителя также обуславливает хронизацию процесса (17, 20).

Следует отметить, что крайне редко удается выявить одну причину, приводящую к стойкому рецидиву патологического процесса. Как правило, это сочетание нескольких предрасполагающих факторов: сахарный диабет, патология щитовидной железы, применение иммуносупрессоров, гормональных препаратов, присоединение заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, генетически – детерминированные иммунные состояния и т.д. Кроме того, показано, что бесконтрольное и длительное применение антибиотиков широкого спектра также может способствовать развитию кандидозной инфекции (14).

Существуют различные классификации ВВК. Принято выделять: острый, хронический кандидозный вульвовагинит и кандидоносительство. Хронический рецидивирующий кандидоз (ХРВК) подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный. При первичном ХРВК изначальная резистентность к *S.albicans* как причина данной формы заболевания наблюдается редко. Вопрос, является ли первичный ХРВК истинным рецидивом или реинфекцией, к настоящему моменту остается спорным. Вторичный ХРВК может развиваться как под воздействием эндогенных (сахарный диабет, многократное применение антибиотиков, иммунодефицит),

так и экзогенных (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) факторов. Важную роль в развитии вторичного ХРВК играет сексуальное поведение: орально-генитальные контакты, высокая частота половых контактов.

Ряд авторов (12) выделяет неосложненный (острый ВВК) и осложненный ВВК, на фоне экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, иммуносупрессия и др.), а также ВВК, не связанный с *Candida albicans*.

Следует отметить, что существует два основных механизма возникновения хронического рецидивирующего кандидоза – реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Исследования, проведенные в настоящее время, опровергают теорию возможности реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников, например, эндометрия. Показано, что у 25-50% женщин с ХРВК получены отрицательные результаты культурально-гистологического исследования на протяжении 4-6 недель, что не согласуется с предположением о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Получены также данные о том, что эндометрий не может служить резервуаром инфекции *Candida*. Однако другие исследователи опровергают эту точку зрения.

Клиническая картина кандидозного вульвовагинита весьма типична и характеризуется обильными творожистыми или белыми выделениями из половых путей, зудом, жжением, которые усиливаются перед менструацией или после согревания. Пациентов беспокоят также болезненные ощущения в половых органах, усиливающиеся при мочеиспускании или во время полового акта. Кроме того, процесс может распространяться и на перианальную область, а также на внутреннюю поверхность бедер. При осмотре наблюдается отек и

гиперемия слизистой половых органов, белые налеты на вульве и слизистой влагалища. Клиническая картина при ХРВК характеризуется меньшей распространенностью поражений, не столь интенсивной гиперемией и отеком, влагалищные выделения не обильны, или могут совсем отсутствовать.

Определенное значение в диагно-

Вопрос, является ли первичный ХРВК истинным рецидивом или реинфекцией, к настоящему моменту остается спорным. Вторичный ХРВК может развиваться как под воздействием эндогенных (сахарный диабет, многократное применение антибиотиков, иммунодефицит), так и экзогенных (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) факторов. Важную роль в развитии вторичного ХРВК, играет сексуальное поведение: орально-генитальные контакты, высокая частота половых контактов.

стике ВК принадлежит расширенной кольпоскопии, которая позволяет оценить состояние эпителия шейки матки и влагалища, выявить патологический очаг, дифференцировать доброкачественные изменения от предопухлятых в отношении малигнизации, выбрать наиболее измененный участок экзоцервикса для прицельной биопсии. Кроме того, данный метод позволяет не только правильно поставить диагноз, но и определить эффективную схему последующего лечения.

Критериями оценки состояния экзоцервикса при кольпоскопии является наличие того или иного типа эпителия, состояние сосудов шейки матки и их рисунок, его цвет и поверхность, характер стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, реакция на пробу с уксусной кислотой и пробу Шиллера.

При кольпоскопическом исследовании при ВК выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса:

наблюдается отек шейки матки, ткань экзоцервикса становится рыхлой, с легко кровоточащими сосудами, которые нередко могут быть увеличенными. При пробе Шиллера наблюдаются мелкоочечные вкрапления в виде «манной крупы», часто с выраженным сосудистым рисунком, также могут проявляться «немые» йоднегативные участки. Кроме того, при данном методе исследования представляется возможным диагностировать субъективно бессимптомные формы вульвовагинального кандидоза. Вместе с тем кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания.

Несомненно и то, что кольпоскопическая картина шейки матки и влагалища может зависеть не только от характера возбудителя, но и от стадии менструального цикла, гормональной насыщенности организма, этапа воспалительного процесса, возраста пациентки и т.д. Совокупность всех перечисленных признаков и определяет особенности клинического течения воспаления.

Следует подчеркнуть, что изменения шейки матки на фоне воспалительной реакции, обусловленной, в частности, кандидозной инфекцией, могут привести в затруднение морфолога. Это объясняется морфологической схожестью картин воспаления и цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. В связи с этим целесообразно проведение на I этапе

противовоспалительной терапии (в частности – терапии, направленной на лечение ВВК). После получения отрицательных клинических и лабораторных методов исследования, на II этапе, при подозрении на патологию шейки матки – проведение цитологического и/или гистологического методов исследования для получения более достоверных результатов.

Наряду с клиническими признаками, при постановке диагноза ВК важное значение приобретает микробиологический анализ. В настоящее время многие авторы сходятся во мнении о необходимости комплексной оценки результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого (1, 5).

Перед назначением терапии при ХРВК необходимо провести оценку микробиоценоза влагалища с идентификацией вида *Candida* и определение его чувствительности к антимикотикам. Нередко ВВК протекает как полиэтиологический воспалительный процесс, когда грибы являются его участниками наряду с другими возбудителями (хламидиями, уреаплазмами, аэробными и анаэробными условно-патогенными микроорганизмами и др.). Проведение дополнительных методов исследования и выявление сопутствующих заболеваний может помочь в выборе оптимальной терапии. Учитывая возможность атипичных проявлений кандидозной инфекции, следует проводить дифференциальную диагностику с различными как инфекционными,

так и неинфекционными заболеваниями вульвы (краурозом, склеродермией, вульводинией и др.).

Терапия ХРВК является сложной с клинической точки зрения проблемой. Основными ее принципами являются: лечение фунгицидными препаратами эпизода ВВК с последующей профилактикой (с целью предотвращения рецидивов заболевания).

Осложненное течение ВК, при котором данное заболевание, как было сказано выше, носит хронический рецидивирующий характер, протекающее нередко на фоне сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и др., плохо поддается терапии и требует удлинения курса препаратами как локального, так и системного действия. Как правило, время лечения увеличивается вдвое, в частности, локальная терапия препаратами полиенового ряда (Пимафуцин, Нистатин), имидазолового ряда (Ливарол, Клотримазол, Микогал, Гино-певарил, Гино-травоген и др.) проводится в течение 14 и более дней.

До настоящего времени не выработано единой и наиболее эффективной схемы лечения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (13, 21).

Широкое применение в клинической практике лечения ХРВК нашли препараты триазолового ряда (Флуконазол, Итраконазол). Схемы терапии ХРВК препаратом Флуконазол различны, некоторые авторы рекомендуют применение Флуконазола по следующим схемам: проведение основного курса терапии: по 150 мг однократно, через 72 часа повторный прием препарата в дозе 150 мг (10); по 50 мг в сутки в течение 14 дней или по 150 мг 1 раз в 3 дня – всего 3 приема.

С целью предотвращения рецидивов заболевания, поддерживающая терапия складывается следующим образом: по 150 мг с интервалом от 1-ой недели до 1-го месяца, или по 100 мг однократно 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Ряд авторов (8) рекомендуют применение препа-

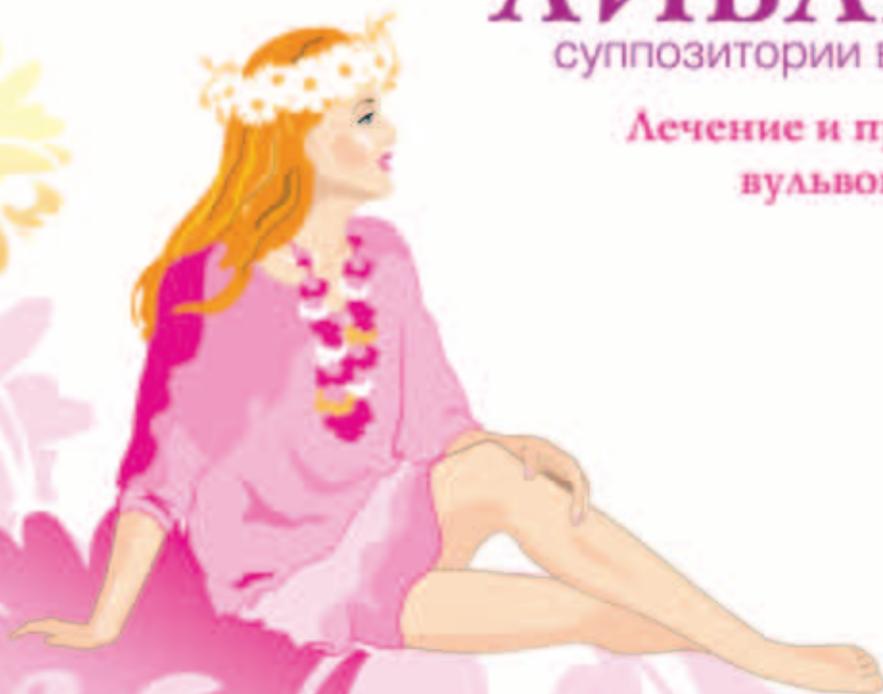
Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом ХРВК по данным клинико-лабораторных методов исследования, назначали вагинальные суппозитории Ливарол, содержащие 400 мг кетоконазола в сочетании с пероральным приемом препарата дифлюкана (Флуконазол). Схема применения: дифлюкан (Флуконазол) в дозе 150 мг *per os* однократно в сочетании с препаратом Ливарол (кетоконазол) по 1-му суппозиторию ежедневно, интравагинально на ночь в течение 10 дней. В последующем антирецидивная терапия заключалась в назначении препарата Ливарол по 1-му суппозиторию вагинальному на ночь в течение 5 дней перед менструацией в течение 6 месяцев.



ЛИВАРОЛ®

суппозитории вагинальные

Лечение и профилактика
вульвовагинального
кандидоза



В гармонии с собой...

- Широкий спектр фунгицидного действия:
Candida albicans + *non albicans*
- Активность в отношении стафилококков
и стрептококков
- Отсутствие резистентных штаммов
возбудителей
- Сохранение нормальной микрофлоры
- Полезное действие основано:
отсутствие сильной влажности и уменьшение отека тканей,
быстрое купирование клинической симптоматики
- Хорошая переносимость и отсутствие
влияния на другие органы и системы



ИЗЕКФАРМ

www.lizhpharm.ru

рата Флуконазол в режиме пульс-терапии: по 150 мг 1 раз в неделю в течение 1-3-х месяцев.

Одним из препаратов, который также широко используется в лечении ХРВК, является Итраконазол. Препарат относится к производным триазолового ряда и обладает фунгицидной активностью в отношении многих возбудителей ВВК: *C. albicans*, *C. glabrata* и др.

Итраконазол применяется по 200 мг в день после еды в течение 3 дней.

С целью предотвращения рецидивов заболевания при ХРВК рекомендовано применение препарата по 200 мг в первый день менструации в течение 6 менструальных циклов.

Некоторые авторы рекомендуют комбинированную терапию ХРВК системными и местными антимикотиками. Нами было проведено исследование комбинированного применения препарата кетоконазол (Ливарол) – вагинальные суппозитории производства ОАО «Нижфарм», в сочетании с препаратом Флуконазол в дозе 150 мг у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

В исследование были включены 30 женщин в возрасте 18-50 лет (средний возраст $27,1 \pm 1,1$ года) с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в стадии обострения – с клиническими проявлениями и микробиологической верификацией диагноза.

Все штаммы грибов, выделенные

при первичном исследовании, а также штаммы, выделенные из вагинального отделяемого в случае неэффективного лечения, тестировали на чувствительность к антимикотикам. Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом ХРВК по данным клинико-лабораторных методов исследования, назначали вагинальные суппозитории Ливарол, содержащие 400 мг кетоконазола в сочетании с пероральным приемом препарата дифлюкан (Флуконазол). Схема применения: дифлюкан (Флуконазол) в дозе 150 мг *per os* однократно в сочетании с препаратом Ливарол (кетоконазол) по 1-му суппозиторию ежедневно, интравагинально, на ночь в течение 10 дней. В последующем антирецидивная терапия заключалась в назначении препарата Ливарол по 1-му суппозиторию вагинальному на ночь в течение 5 дней перед менструацией в течение 6 месяцев.

Клинико-микробиологическую эффективность оценивали через 12-15 дней и 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Большинство пациенток – 93,3%, предъявляли жалобы на зуд во влагалище и в области наружных половых органов, выделения из половых путей отмечали 56,7% пациенток, жжение в области наружных половых органов – 46,7%; дизурические расстройства – 43,3% пациенток.

При расширенной кольпоскопии у всех пациенток были выявлены признаки экзоцервицита. Микробиологическое исследование показало, что у 23 женщин (76,7%)

диагностирован классический вариант ВВК, у 7 (23,3%) – сочетанная форма бактериального вагиноза (БВ) и ВВК. При идентификации дрожжеподобных грибов было установлено, что они были представлены двумя родами: *Candida* и *Saccharomyces*. У всех женщин дрожжеподобные грибы выделены в монокультуре. Всего выделено 30 штаммов грибов: 25 штаммов (83,3%) – *Candida albicans*, 3 штамма (10%) – *Saccharomyces cerevisiae* и 2 штамма (6,7%) – *Candida glabrata*.

Тестирование грибов, выделенных при первичном исследовании, на чувствительность к антимикотикам показало, что большинство штаммов (29 из 30 или 96,7%) были чувствительны к кетоконазолу – активной составляющей препаратов Ливарол и Флуконазол.

Через 12-15 дней от начала терапии, клинические симптомы, характерные для ВВК, и явления экзоцервицита при расширенной кольпоскопии отсутствовали у 29 (96,7%) пациенток. У одной пациентки отмечались незначительные клинические симптомы заболевания. При микробиологическом исследовании установлено, что элиминация дрожжеподобных грибов из вагинального отделяемого достигнута у 29 женщин (96,7%). У одной пациентки (3,3%) повторно выделены *Candida albicans* в небольшом количестве (10^3 КОЕ/мл). При этом, *Candida albicans* были обнаружены только при культуральном исследовании, а вагинальный мазок при микроскопии соответствовал критериям нормы. Выделенный штамм повторно тестирован на чувствительность к антимикотикам. Установлено, что штамм *Candida albicans*, как и при первичном исследовании, был чувствителен ко всем изученным препаратам. В то же время обращает на себя внимание случай положительного исхода лечения ВВК, ассоциированного со штаммом *Candida albicans*, исходно имевшего множественную устойчивость, в том числе – к кетоконазолу и Флуконазолу. По-видимому, факт элиминации *Candida albicans* в данном случае является подтверж-

Учитывая, что доля *Candida albicans* в структуре возбудителей ВВК составила 83,3% при почти 100% чувствительности к кетоконазолу (Ливаролу) и Флуконазолу и элиминации возбудителя после лечения, очевидна целесообразность комбинированной терапии в лечении ХРВК.

Использование препарата Ливарол (кетоконазол) с противорецидивной целью в течение 6 месяцев показало высокую его эффективность. Эффективность терапии через 6 месяцев от ее начала составила 96,6%. Отдаленные результаты через 7-12 месяцев от начала терапии показали также достаточно высокую эффективность лечения, которая составила 89,3%.

дением мысли о том, что сведения об устойчивости *in vitro* не всегда соответствуют клинической неэффективности лечения. Таким образом, клинико-микробиологическая эффективность лечения эпизода рецидивирующего ВВК на I этапе составила 96,7%. Пациентка, у которой на I этапе лечения не удалось достичь полной элиминации возбудителя, была исключена из исследования.

При контрольном клинико-микробиологическом исследовании через 3 месяца от начала терапии не выявлено рецидива заболевания ни в одном случае. Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев от начала терапии показало, что рецидив заболевания отмечен у одной из 29 (3,4%) пациенток. При детальном опросе было выявлено, что клинические проявления заболевания ВВК пациентка отмечает после перенесенного ОРВИ.

Контрольное клинико-микробиологическое исследование через 12 месяцев от начала терапии выявило рецидив заболевания у 2-х пациенток. Обе пациентки связывают возобновление клинических проявлений заболевания с приемом антибактериальных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний: в одном случае перенесенного бронхита, в другом – обострения

цистита.

Таким образом, отдаленные результаты через 6-12 месяцев от начала терапии ХРВК свидетельствуют о рецидиве заболевания ВВК у 4-х женщин (13,8%). Идентификация возбудителей рецидива заболевания показала, что все штаммы, как и при первичном исследовании, относились к *Candida albicans*, и все 4 штамма были чувствительны ко всем изученным препаратам.

В процессе изучения терапевтической эффективности оценивалась безопасность и переносимость препарата на основе регистрации нежелательных явлений. Побочные реакции в виде легкой тошноты и жжения в области вульвы и влагалища были отмечены у 2-х пациенток, что не потребовало отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование показало, что эффективность комбинированной терапии препаратом Ливарол в сочетании с Флуконазолом (дифлюканом) при лечении ХРВК составила 96,7%. Учитывая, что доля *Candida albicans* в составе возбудителей ВВК составила 83,3% при почти 100%-ной чувствительности к кетоконазолу (Ливаролу) и Флуконазолу и элиминации возбудителя после лечения,

очевидна целесообразность комбинированной терапии в лечении ХРВК.

Использование препарата Ливарол (кетоконазол) с противорецидивной целью в течение 6 месяцев показало высокую его эффективность. Эффективность терапии через 6 месяцев от ее начала составила 96,6%. Отдаленные результаты через 7-12 месяцев от начала терапии показали достаточно высокую эффективность лечения, которая составила 89,3%.

Данные исследования позволяют рекомендовать комбинированную терапию препаратами Ливарол в сочетании с Флуконазолом (дифлюканом) при лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с последующим назначением препарата Ливарол с противорецидивной целью.

При хроническом рецидивирующем ВВК целесообразно проведение клинико-микробиологического контроля в течение 3-х последовательных менструальных циклов (после менструации).

Следует отметить, что назначение зуботоников на втором этапе терапии кандидозной инфекции является нецелесообразным. Их применение должно быть обоснованным и индивидуальным в каждом конкретном случае. 

Список литературы:

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза // Вест. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 2000. – № 1. – С.106–109.
2. Кисина В.И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия, профилактика // Гинекология – 2003; – 5 (5). – С. 185-187.
3. Маликов В.Е., Жарикова Н.Е., Романовская Т.А., Рассказова Д.Н. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам // Контрацепция и здоровье женщины. – 2002 – № 1. – С.9-16.
4. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути ее решения // Акушерство и гинекология. – 2005, – № 6. – С.51-55.
5. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вагинальный кандидоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье женщины. – 2002. – №1. – С. 3-8.
6. Роджерс К.А., Бердалл А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // Инфекции, передаваемые половым путем – 2000 – № 3. – С. 22-27.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции // Руководство для врачей. М. – ООО «Бином-пресс», – 2003. – 440с.
8. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии – 2001; (4): 1-4.
9. Сметник В.П., Марченко Л.А., Чернуха Г.Е. Опыт применения микофлюкана (Флуконазола) для лечения кандидозного вульвовагинита // Лечащий врач. – 2004, – №2. – С. 73-74.
10. CDC-руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем. 2002 Ассоциация по борьбе с ИППП. САНАМ. 2002; 69-71.
11. Тихомиров А.Л. Основные принципы лечения кандидозного вульвовагинита // Consilium medicum – 2006 – том 8 – № 6. – С. 58-62.
12. Уилсон П. Гинекологические заболевания – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 304 с.
13. Borisov I., Kolarov G., Bobcheva S., Ivanova A. Treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidosis with fluconazole Akush Ginekol (Sofia). 2005; 44 Suppl 2:17-20.
14. Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Vulvovaginal candidiasis; clinical manifestations, risk factors, management algorithm. // Obstet Gynecol. – 1998; – 92: 757-765.
15. Fidel P. J. Jr., Sobel J. D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev. – 1996; 9; – 335-48.
16. Letterio J.J., Lehrbecher T., Pollack G., Walsh T.J., Chonock S.J./Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor b // Infection and immunity. – 2001. – V69, № 8. – P.5115-5120.
17. Nyirjesy P., Peyton C., Weits M.V., Mathew L., Culhane J.F. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. // Obstet Gynecol. – 2006, Nov; – 108 (5): 1185-91.
18. Retzer DR Chronic vulvovaginal candidosis. // N Engl J Med. 2004 Dec 9; 351 (24): 2554-6.
19. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. // Clin Microbiol. – 1998; 34.
20. Sobel J., Faro S., Forse R. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // Am.J.Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 203-21.
21. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies. // Adv Nurse Pract. – 2005 May; 13 (5): 24-9.



Медицинские проекты - взгляд в будущее



ОБЩЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«МЕДИЦИНА ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

QUALITY LIFE SYSTEM GmbH

**Международная Медицинская Ассамблея
«Новые технологии и качество жизни в здравоохранении»
ежегодно: март; сентябрь (страны Европейского Союза)**

- Новые высокие технологии в здравоохранении;
- Организация здравоохранения и качество медицинской помощи;
- Актуальные вопросы организации медицинского страхования.

Ресурсный Интернет-Центр «Мир Качества жизни» www.woql.ru

- Бюро бесплатных медицинских консультаций по организации диагностики, лечения и реабилитации за рубежом и в РФ
- Каталог изделий, предметов и средств медицинского и профилактического назначения
- Агентство международных путешествий

**Выездные научно-практические семинары «Опыт работы клиник Западной Европы»
Индивидуальные стажировки в университетских клиниках Германии и Австрии**

Организация и проведение Форумов, Конгрессов, Конференций, Школ, Круглых столов

**Издание научной литературы и научно-практических журналов:
«Паллиативная медицина и реабилитация», «Медицина и качество жизни»,
«Диагностика в клинической медицине»**

www.qls-gmbh.de

Тел. 8-10-49-40-374-295-90
Многоканальный телефон
на русском языке

www.moql.ru

Тел.: (495) 229-87-78
Многоканальный телефон
Факс: (495) 229-87-79



2008

Медицина

4-я Международная специализированная выставка

медицинского оборудования, техники и товаров для диагностики и лечения
заболеваний человека и услуг в сфере здравоохранения



26 – 29 мая
МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



В РАМКАХ ПРОЕКТА:

9-я специализированная выставка
«Радиология-2008»

Салон «МедКомТех-2008»

Салон «ЛаборДиагностика-2008»

Всероссийская конференция «Реализация
инвестиционных проектов в сфере здравоохранения: интеграция государства и
бизнеса»

2-ой Российский Национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология-2008»

Всероссийский Конгресс специалистов
клинической лабораторной диагностики
«Фундаментальные основы, клинические
аспекты и новейшие технологии современной
лабораторной медицины»

Всероссийская конференция «Информатиза-
ция здравоохранения - 2008»

ОРГАНИЗАТОРЫ ПРОЕКТА МЕДИЦИНА:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ЗАО «МЕДИ Экспо»

M+R МЕДИ Экспо



Тел.: (495) 661-3513
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>

Аптека

15-ая МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
15th INTERNATIONAL SPECIALIZED EXHIBITION



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Ministry of Healthcare
& Social Development
of Russian Federation

ВЫСТАВКА «АПТЕКА» —
ВЫСТАВКА СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ

21-24 ОКТЯБРЯ
МОСКВА, СК «ОЛИМПИЙСКИЙ»

OCTOBER 21-24
MOSCOW, SC «OLYMPIISKY»

НЕДЕЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС



2008

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
СПОНСОР:

Фармацевтический
ИНВЕСТИЦИОННИК

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ПАРТНЕР:

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

НОВАЯ
АПТЕКА

МОСКОВСКИЕ
Аптеки

ФАРМ
ИНВЕСТИЦИИ

АПТЕЧНОЕ ДЕЛО

ФАРМАЦИЯ

Аптечный
бизнес

КОНТАКТЫ:

(495) 925 65 61/62

WWW.APTEKAEXPO.RU

**КТО БУДЕТ – НЕ ВАЖНО,
ВАЖНО – ОН ДОЛЖЕН БЫТЬ ЗДОРОВ!**



Фолибер

Фолиевая кислота+витамин В₁₂

ФОЛИБЕР рекомендуется женщинам детородного возраста на этапе планирования беременности и в 1-ый триместр беременности **для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода.**

Принимается по 1 таблетке один раз в день до еды.



 **ITALFARMACO**

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12.
Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 626-56-58
www.italfarmaco.ru

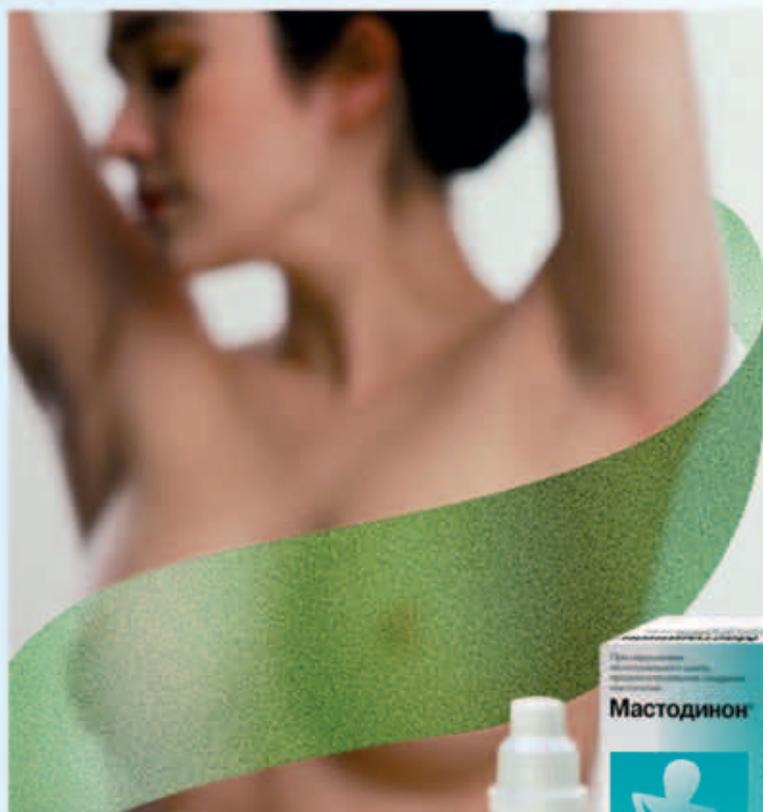
«Золотой стандарт» для профилактики *Spina bifida*
ФОЛИБЕР

Нежная забота о Вашей груди

Мастодинон®

РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение мастодинии, мастопатии и предменструального синдрома
- Простота и удобство в применении



Рег. ул. п. 014026/01-2003
Рег. ул. п. 014026/02-2004. Товар сертифицирован



BIONORICA®

The phytoneering company

Представительство БИОНОРИКА АГ, Россия
Тел.: (495) 502-90-19, факс: (495) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru> e-mail: bionorica@co.ru