

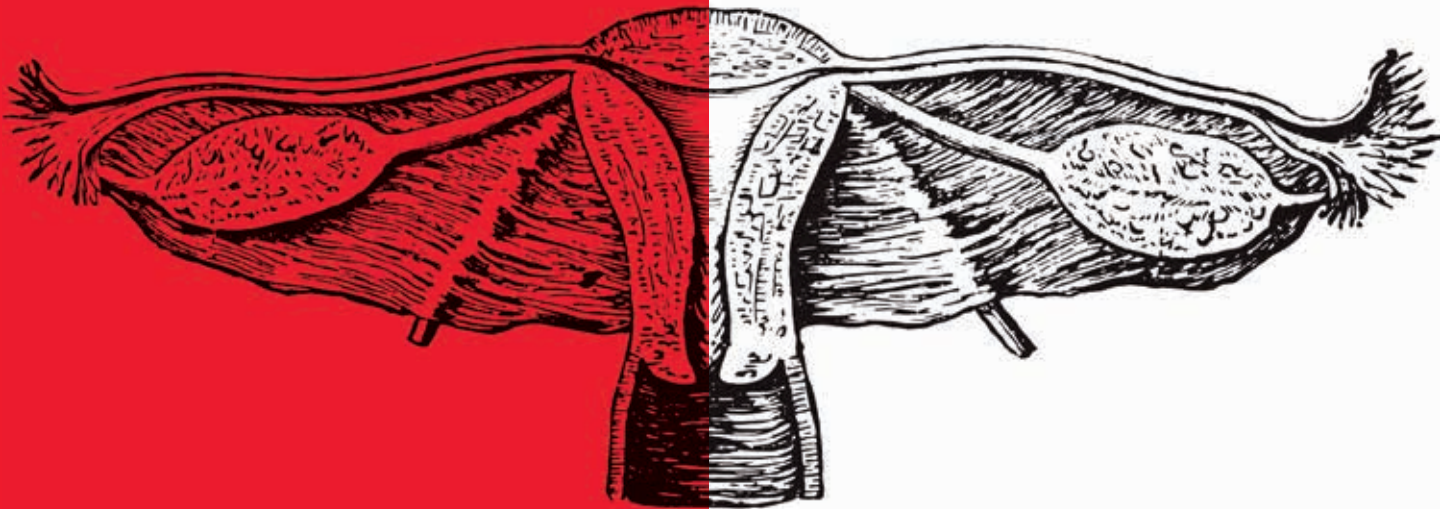
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

32

ТОМ 15
2019



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №3

Профессор В.Е. Балан
об итогах
I Национального
междисциплинарного
конгресса
по проблемам менопаузы

6

Роль железодефицитной
анемии в развитии
перинатальных
осложнений
и преждевременных
родов

8

Рак шейки матки:
возможности
первичной
и вторичной
профилактики

42



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01. 2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015. 3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172-173. 4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128-133.

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 32.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
Е. КОНЕВА
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 32.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Obstetrics and Gynecology’
Ye. KONEVA
(e.koneva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.Е. БАЛАН:
«Одним из актуальных вопросов современной медицины
остается применение гормональной терапии в менопаузе» 6

Клинические исследования

М.С. АЙРАПЕТЯН, В.А. АВАЛЯН, Н.А. ТАТАРОВА
Железодефицитная анемия как фактор риска
преждевременных родов 8

В.О. АНДРЕЕВА
Бактериальный вагиноз у подростков:
современные подходы к лечению 12

П.В. БУДАНОВ
Новая формула терапии бактериального вагиноза:
(1 + 1) × 6 18

Н.А. ТАТАРОВА, В.А. ЛИНДЕ, М.С. АЙРАПЕТЯН,
Е.В. ЖИГАЛОВА
Эффективные негормональные препараты в лечении
климактерического синдрома 22

Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА
Эндотелиальная дисфункция как связующее звено
климактерического синдрома
и сердечно-сосудистых заболеваний 32

А.Э. ПРОТАСОВА
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия
и рак шейки матки. Вирус папилломы человека –
единственный фактор риска? 42

Contents

People. Events. Dates

Professor V.Ye. BALAN:
'One of the Modern Medicine Urgent Issues is the Use
of Hormone Therapy in Menopause'

Clinical Studies

M.S. AYRAPETYAN, V.A. AVALYAN, N.A. TATAROVA
Iron-Deficiency Anemia as a Risk Factor
of Premature Birth

V.O. ANDREEVA
Bacterial Vaginosis in Adolescents:
Modern Approaches to Treatment

P.V. BUDANOV
New Formula for the Treatment of Bacterial Vaginosis:
(1 + 1) × 6

N.A. TATAROVA, V.A. LINDE, M.S. AYRAPETYAN,
Ye.V. ZHIGALOVA
Effective Non-Hormonal Drugs in the Treatment
of Climacteric Syndrome

Clinical Lectures

I.V. KUZNETSOVA
Endothelial Dysfunction as a Link
Between Climacteric Syndrome
and Cardiovascular Diseases

A.E. PROTASOVA
Cervical Intraepithelial Neoplasia
and Cervical Cancer.
Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor?



ЭНЦ

24/09/19

III ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

ГОРМОНЫ В XXI ВЕКЕ

09:00 – 14:00

Москва, Новый Арбат, 36
здание правительства Москвы
малый конференц-зал

Научный руководитель:

Андреева Елена Николаевна

Д.м.н., директор Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России, заведующая отделением
эндокринной гинекологии, профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru

Профессор В.Е. БАЛАН: «Одним из актуальных вопросов современной медицины остается применение гормональной терапии в менопаузе»



В этом году в Москве успешно прошел I Национальный междисциплинарный конгресс по проблемам менопаузы. В нем приняли участие более 500 врачей из разных регионов России, а также из-за рубежа. Более 7000 специалистов смотрели онлайн-трансляцию. Для широкой аудитории была организована школа женского здоровья, которая включала образовательную программу и экспресс-консультации акушеров-гинекологов и эндокринологов. Об итогах конгресса и современных подходах к сохранению женского здоровья – в интервью с председателем конгресса, президентом Российской ассоциации по менопаузе, руководителем поликлинического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, д.м.н., профессором Верой Ефимовной БАЛАН.

– Каковы основные направления деятельности Российской ассоциации по менопаузе?

– На сегодняшний день во всем мире увеличивается продолжительность жизни женщин. Однако не всегда рост продолжительности жизни сопровождается сохранением ее качества. Так, менопауза не только снижает качество жизни, но и повышает риск развития многих хронических заболеваний. Поэтому деятельность Российской ассоциации по менопаузе направлена на сохранение здоровья и достойного качества жизни женщин зрелого возраста, позволяющего им заниматься любимым делом, быть полезными семье и обществу.

Сейчас силами специалистов ассоциации реализуются проекты «Сохранение здоровья женщины от менархе до менопаузы», «Школа для женщин 40+». В рамках этих мероприятий женщинам

рассказывают, как затормозить процессы старения и чувствовать себя в период менопаузы максимально комфортно. При этом в поддержании и укреплении здоровья особенно подчеркивается роль образа жизни, включающего физическую активность, правильное питание, снижение массы тела и избавление от вредных привычек.

– Как возникла идея проведения конгресса по проблемам менопаузы?

– Вопросами менопаузы в нашей стране занимаются давно. Моими учителями были Мария Львовна Крымская и Вера Петровна Сметник, которые стояли у истоков менопаузальной гормональной терапии в России. Проблема по-прежнему крайне актуальна и вызывает интерес у врачей различных специальностей. На научно-практических мероприятиях по аку-

шерству и гинекологии часто обсуждают вопросы менопаузы и менопаузальной гормональной терапии, но конгресса, посвященного только менопаузе, до сих пор не было. Мы поняли, что настало время обобщить накопленные знания, рассказать о достижениях в этой области и поставить цели для сохранения здоровья и качества жизни женщин старших возрастных групп.

– Поддержало ли международное медицинское сообщество идею проведения такого конгресса в России?

– Мы тесно сотрудничаем с Международной ассоциацией по менопаузе. Ее представители – наиболее авторитетные специалисты в области менопаузы и заместительной гормональной терапии профессора A. Genazzani, T. Mikkola, P. Piette, T. de Villiers приняли участие в нашем конгрессе. Отмечу,



Актуальное интервью

что отечественные специалисты также активно участвуют в международных научно-практических мероприятиях, посвященных менопаузе, в частности в следующем году российская делегация выступит на Всемирном конгрессе по менопаузе в Австралии.

– На конгрессе рассматривались различные вопросы. Можно ли выделить среди них наиболее интересные?

– В рамках конгресса прозвучали доклады, посвященные защите сердечно-сосудистой системы в период менопаузы, менопаузальному метаболическому синдрому и развитию сахарного диабета второго типа, остеопорозу, неврологическим и психологическим проблемам климактерия, возможностям терапии генитоуринарного синдрома, сексуальному здоровью в менопаузе и многие другие. Неинтересных тем не было.

Одним из актуальных вопросов остается применение гормональной терапии в менопаузе. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что такая терапия является частью единой стратегии поддержания качества жизни и здоровья женщин. Своевременно начатая гормональная те-

рапия позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, предупредить развитие болезней сердечно-сосудистой системы, остеопороза и его осложнений, урогенитальной атрофии, метаболических и когнитивных нарушений. Кроме того, она дает возможность уменьшить риск смерти от всех видов заболеваний и не только увеличить продолжительность жизни, но и повысить ее качество. Получается, что именно гинеколог-эндокринолог, назначая гормональную терапию, решает массу проблем, с которыми позже могут столкнуться врачи других специальностей. К сожалению, частота использования менопаузальной гормональной терапии в нашей стране остается на неоправданно низком уровне – 1–4%. Во многом это обусловлено спецификой медицинского образования и сложностями становления гормональной терапии в России, отсутствием доступной информации для населения. Немаловажную роль играют недостаточная компетентность врачей и распространенность среди них онкофобии. В этой связи основная цель конгресса – образование врачей в области сохранения здоровья женщин в менопаузе. В частнос-

ти, мы все должны уметь разрабатывать индивидуальную схему ведения пациентки в менопаузе и в доступной форме рассказывать ей о роли гормональной терапии в коррекции менопаузальных симптомов, пользе и рисках такого лечения.

– Каковы, на ваш взгляд, основные итоги конгресса?

– Вопросы женского здоровья затрагивают интересы врачей многих специальностей, поэтому неудивительно, что в работе конгресса принимали участие не только гинекологи, но и эндокринологи, кардиологи, урологи, психоневрологи, невропатологи, геронтологи, ревматологи, дерматологи. Таким образом, конгресс стал площадкой для междисциплинарного обмена опытом ведения женщин в возрасте старше 40 лет, применения менопаузальной гормональной терапии и обсуждения международных и клинических рекомендаций по проблеме менопаузы. Очевидно, что проблема здоровья женщин в период менопаузы интересует профессиональное сообщество, поэтому подготовка к следующему конгрессу, который запланирован на май 2021 г., уже началась. 🍷



• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

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

² АЙ КЛИНИК СЗ,
Санкт-Петербург

Железодефицитная анемия как фактор риска преждевременных родов

М.С. Айрапетян¹, В.А. Авалян¹, Н.А. Татарова, д.м.н., проф.^{1,2}

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

Для цитирования: Айрапетян М.С., Авалян В.А., Татарова Н.А. Железодефицитная анемия как фактор риска преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 8–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-8-10

Проведена оценка риска перинатальных осложнений и преждевременных родов у женщин с железодефицитной анемией. Были ретроспективно изучены истории родов 303 рожениц с преждевременными родами.

У них по сравнению с женщинами, родившими в срок, были достоверно снижены содержание гемоглобина и количество эритроцитов.

У 90% женщин исследуемой группы отмечались осложнения течения беременности, родов и послеродового периода.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, факторы риска, железодефицитная анемия

Введение

По данным Минздрава России, каждая вторая беременная страдает железодефицитной анемией. В Санкт-Петербурге, по статистике акушерского гематологического центра, анемия диагностируется у 47–51% беременных. В третьем триместре дефицит железа выявляется почти у 90% женщин [1–4]. Железодефицитная анемия, одно из самых распространенных алиментарно зависимых состояний у беременных, остается серьезной проблемой экстрагенитальной патологии в акушерстве, поскольку частота заболевания не снижается. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота железодефицитной анемии у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80% по уровню гемоглобина и от 49 до 99% по уровню сывороточного железа [5–7]. Анемия беременных более чем в 90% случаев является железодефицитной, причем частота ее

обнаружения зависит от уровня социально-экономического развития региона [8–10].

Осложнения железодефицитной анемии во время беременности как в послеродовом, так и в раннем неонатальном периодах касаются и женщины, и плода, и новорожденного [11–14]. В первую очередь это репродуктивные потери: невынашивание беременности (20–42%), преэклампсия (40%), плацентарная недостаточность (25%), слабость родовой деятельности (42%), гипотоническое кровотечение в послеродовом периоде (47%), гнойно-септические осложнения (12%). Железодефицитная анемия у матери увеличивает риск антенатальной гибели плода, хронической гипоксии, гипотрофии, пороков развития плода, неонатальных инфекций, железодефицитной анемии у новорожденных, а также может приводить к отставанию в психомоторном и умственном разви-

тии детей в ранние годы жизни, частым острым респираторным вирусным инфекциям, колитам, аллергическим заболеваниям в течение всей жизни ребенка [15–17].

Цель исследования

Оценить риск перинатальных осложнений и преждевременных родов у женщин с железодефицитной анемией.

Материал и методы

Были ретроспективно изучены истории родов 303 рожениц с преждевременными родами, составивших основную группу. Базой исследования стал родильный дом № 17 (Санкт-Петербург). Возраст женщин варьировался в пределах 17–45 лет (в среднем $28,9 \pm 1,8$ года). У 57,6% женщин роды были первыми, у 29,6% – вторыми, у 9,1% – третьими, а у 3,7% – четвертыми и более. В 10,3% случаев беременность была многоплодной.

Контрольную группу составили 297 женщин (средний возраст $27,8 \pm 1,7$ года), у которых были приняты срочные роды в том же учреждении. У 56,9% родильниц контрольной группы роды были первыми, у 30,8% – вторыми, у 8,5% – третьими, а у 3,8% – четвертыми и более.

Всем женщинам выполнялся ряд обследований: клинический анализ крови (уровень гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, насыщения трансферрина железом, среднего объема эритроцитов (микроци-



тоз), количество эритроцитов), общий анализ мочи, ультразвуковое исследование, исследование влагалищного мазка. Были также проведены антропометрическое обследование новорожденного и исследование последа.

Диагноз железодефицитной анемии ставился беременным при уровне гемоглобина в первом и третьем триместрах < 110 г/л, а во втором триместре – < 105 г/л. При этом анемия легкой степени определялась при уровне гемоглобина > 90 г/л, средней тяжести – $90-70$ г/л, тяжелая – < 70 г/л.

Результаты

Срок родов у женщин основной группы варьировался от 23 до 36 недель гестации, причем почти у половины из них (49,8%) роды наступили на 35–36-й неделе, у 23,3% – на 33–34-й неделе, у 19,6% – на 30–32-й неделе, а у 7,3% – на 23–29-й неделе беременности (очень ранние преждевременные роды). В контрольной группе все роды были срочными и произошли на 38–40-й неделе.

Масса тела новорожденных в основной группе варьировалась от 580 до 4050 г, причем у почти половины из них (45,2%) она составляла 2500 г и более, у 23,8% – 2000–2499 г, у 22,1% – 1500–1999 г, у 5,9% – 1000–1499 г, а у 3,0% – менее 1000 г. В контрольной группе масса тела новорожденных 2500 г и более отмечалась в 90,3% случаев, а в оставшихся 9,7% случаев составила 2000–2499 г.

Только у четверти (27,4%) женщин основной группы уровень гемоглобина был в норме (110 г/л и выше), тогда как в контрольной группе таких было абсолютное большинство (80,8%). У 48,2% женщин основной группы наблюдалась анемия легкой степени (уровень гемоглобина 91–110 г/л), а у 19,8% – средней тяжести (уровень гемоглобина 71–90 г/л), а у 4,6% – тяжелая (уровень гемоглобина < 70 г/л). Среди женщин, родивших в срок, анемия легкой степени обнаруживалась у каждой шестой (16,2%), а средней тя-

жести – у 3,0% женщин, тяжелой анемии в контрольной группе не выявлено. Различия достоверны ($p < 0,01$).

У женщин с преждевременными родами было также достоверно ниже количество эритроцитов – в среднем $3,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$ против $3,9 \pm 0,6 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$) в контрольной группе. При этом у 9,4% женщин основной группы количество эритроцитов было ниже $3,0 \times 10^{12}/л$, у 31,1% – $3,0-3,4 \times 10^{12}/л$, у 35,1% – $3,5-3,9 \times 10^{12}/л$, у 21,4% – $4,0-4,5 \times 10^{12}/л$ и у 3,0% – выше $4,5 \times 10^{12}/л$.

Скорость оседания эритроцитов у 28,2% женщин основной группы была менее 10 мм/ч, у 42,6% – 10–19 мм/ч, у 28,2% – 20–29 мм/ч, а у 1,0% – 30 мм/ч и более. Среднее значение данного показателя составило $14,5 \pm 0,6$ мм/ч, что практически не отличалось от данных контрольной группы – $12,6 \pm 0,5$ мм/ч.

По среднему количеству лейкоцитов также не отмечалось достоверных различий: $8,7 \pm 0,5 \times 10^9/л$ в основной группе и $9,5 \pm 0,6 \times 10^9/л$ в контрольной группе.

Аналогичный вывод можно сделать и в отношении среднего количества тромбоцитов: $287,5 \pm 18,5 \times 10^9/л$ в основной группе и $301,5 \pm 20,6 \times 10^9/л$ в контрольной группе, достоверных различий нет.

Анализ результатов исследования последа у женщин с преждевременными родами показал, что только в 15,1% случаев плацента была в норме, тогда как в 84,9% случаев выявлялась та или иная патология, причем, как правило, сочетанная. Так, в 59,5% случаев имела место плацентарная недостаточность (22,4% – субкомпенсированная, 37,1% – декомпенсированная). Внутриутробная инфекция диагностирована в 70,2% случаев (28,1% – микоплазменная, 23,7% – ДНК- или РНК-вирусная, 20,7% – хламидийная, 14,7% – герпетическая, 4,7% – гнойная, 4,0% – кандидозная, 3,3% – уреоплазменная). Кроме того, 13,7% женщин был поставлен диагноз «виллизит», 3,3% – «эндометрит», у 5,0% отмечена прочая патология.

Обсуждение результатов

Анемия у беременных – важный патогенетический фактор формирования плацентарной недостаточности, инфекционных осложнений и как следствие недонашивания беременности.

Представляются целесообразными следующие рекомендации по диагностике железодефицитной анемии у беременных и родильниц:

- скрининг всех беременных при первичном обращении к врачу (определение уровня гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, насыщения трансферрина железом, количества эритроцитов);
 - скрининг родильниц на вторые сутки после родов (определение уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов);
 - определение стадии дефицита железа (латентный дефицит или железодефицитная анемия) с учетом диагностических критериев;
 - оценка степени тяжести и клинического варианта железодефицитной анемии у беременных (без хронического воспаления или с хроническим воспалением).
- При обнаружении железодефицитной анемии необходимо подобрать рациональную терапию с использованием современных средств, достаточной продолжительностью курса лечения и адекватным путем введения препарата железа. С нашей точки зрения, можно выделить следующие основные принципы терапии железодефицитной анемии у беременных:
- терапия должна включать препараты железа, поскольку только диетотерапия не позволит возместить дефицит железа;
 - терапия должна проводиться преимущественно пероральными препаратами железа;
 - терапия не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что железодефицитная анемия является важным фактором риска преждевременных

ЖЕНКОЛОГИЯ

родов. У женщин с преждевременными родами по сравнению с женщинами, родившими в срок, было достоверно снижено содержание гемоглобина и количество эритроцитов, уменьшены средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците в абсолютных единицах, средняя концентрация гемоглобина в эритроците и выраженность степени анизцитоза эритроцитов.

У 90% женщин основной группы отмечались осложнения течения беременности, родов и послеродового периода: плацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода и внутриутробная инфекция, анемия новорожденного, осложнение течения послеродового периода. Железодефицитная анемия рассматривается как ко-фактор риска преждевременных родов,

поэтому рекомендуется проводить коррекцию данной патологии, выбирая методы лечения в зависимости от степени тяжести состояния больного.

Высокая частота акушерских и перинатальных осложнений вследствие железодефицитного состояния в период гестации обуславливает актуальность проблемы профилактики дефицита железа у беременных. ❧

Литература

1. Вавина О.В., Пучко Т.К., Умралиева М.А. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 73–76.
2. Демихов В.Г., Морцакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Патогенез и лечение анемии беременных. М.: Практическая медицина, 2015.
3. Занько С.Н., Петухов В.С. Анемия беременных: нерешенные проблемы // Obstetrics. Gynecology. Genetics. 2015. № 1. С. 5–11.
4. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 137–142.
5. Ли О.Н. Осложнения беременности и родов у женщин с анемией // Вестник хирургии Казахстана. 2012. № 2. С. 84–85.
6. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data // Lancet Glob. Health. 2013. Vol. 1. № 1. P. e16–25.
7. Haider B.A., Olofin I., Wang M. et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2013. Vol. 346. ID f3443.
8. Сорокина А.В. Анемия у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 5. С. 132–137.
9. Тютюнник В.Л., Балушкина А.А., Докуева Р.С.Э. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности // РМЖ. Мать и дитя. 2013. Т. 21. № 1. С. 22–25.
10. Логутова Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения // РМЖ. 2016. Т. 24. № 5. С. 290–293.
11. Bencaliova G., Burkhardt T., Breytmann C. Anemia – prevalence and risk factors in pregnancy // Eur. J. Intern. Med. 2012. Vol. 23. № 6. P. 529–533.
12. De Sa S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A. et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn // Nutr. Hosp. 2015. Vol. 32. № 5. P. 2071–2079.
13. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // РМЖ. Мать и дитя. 2012. Т. 20. № 17. С. 862–867.
14. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Железодефицитная анемия как фактор риска угрозы прерывания беременности // РМЖ. Мать и дитя. 2014. Т. 22. № 1. С. 46–50.
15. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development // Front. Hum. Neurosci. 2013. Vol. 7. ID 585.
16. Темкин С.М., Уразова У.М., Фекете О.А. Современные аспекты лечения железодефицитной анемии у беременных // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2013. № 2. С. 1–5.
17. Brabin L., Brabin B.J., Gies S. Influence of iron status on risk of maternal or neonatal infection and on neonatal mortality with an emphasis on developing countries // Nutr. Rev. 2013. Vol. 71. № 8. P. 528–540.

Iron-Deficiency Anemia as a Risk Factor of Premature Birth

M.S. Ayrapetyan¹, V.A. Avalyan¹, N.A. Tatarova, MD, PhD, Prof.^{1,2}

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

² ICLINIC SZ, Saint Petersburg

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

An assessment of the risk of preterm birth in women with iron-deficiency anemia was carried out. 303 women's histories of childbirth with premature birth were retrospectively studied. In women with preterm labor, the hemoglobin content and the number of red blood cells were significantly reduced compared with the control. Most women in the study group had complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Key words: pregnancy, premature birth, risk factors, iron-deficiency anemia

ПЕРВЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ

ДЕВОЧКА – ДЕВУШКА – ЖЕНЩИНА.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
С ДЕТСТВА ДО МЕНОПАУЗЫ

В рамках мероприятия состоится съезд организаторов здравоохранения
«Перинатальный центр. Инструкция по управлению»

5–6 ДЕКАБРЯ 2019
МОСКВА, УЛ. ОПАРИНА, 4



75 ЛЕТ
ЦЕНТРУ
КУЛАКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» – крупнейшее национальное акушерско-гинекологическое учреждение России. В центре работают 53 подразделения и 17 лабораторий, в которых трудится 2200 высококвалифицированных сотрудников, в том числе 3 академика РАН, 2 члена-корреспондента РАН, 78 докторов наук, 236 кандидатов наук и 29 профессоров.

ПРИГЛАШЕНИЕ

Московский биомедицинский кластер (ООО «МБК») выражает свое почтение и приглашает вас принять участие в Первом национальном форуме «Девочка – девушка – женщина. Репродуктивное здоровье женщины с детства до менопаузы». К участию приглашаются специалисты в области акушерства и гинекологии, гинекологи детей и подростков, педиатры, неонатологи, организаторы здравоохранения. Мероприятие позволит создать единое междисциплинарное пространство для обсуждения достижений и текущих проблем среди специалистов. Профессионализм и клинический опыт экспертов позволят максимально эффективно осветить обозначенные медицинские проблемы, а также выработать индивидуальную стратегию у клиницистов в зависимости от каждого конкретного клинического случая.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Геннадий Тихонович Сухих

Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

ОРГАНИЗАТОРЫ:



По всем вопросам вы можете обращаться к **Снапковой Виктории**
office@mbkgroup.org | +7 (903) 799-82-19

Бактериальный вагиноз у подростков: современные подходы к лечению

В.О. Андреева, д.м.н.

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

Для цитирования: Андреева В.О. Бактериальный вагиноз у подростков: современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-12-16

В статье приведены результаты исследования эффективности местной антиадгезивной терапии в составе комплексного лечения бактериального вагиноза у подростков. Применение препаратов, содержащих антиадгезивные компоненты, способствовало восстановлению микробиоты влагалища, что позволило предотвратить рецидив бактериального вагиноза и повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, подростки, антимикробная терапия, антиадгезивная терапия

Введение

Бактериальный вагиноз – полимикробный клинический синдром, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микробиоты микроаэрофильными и облигатно-анаэробными микроорганизмами. В патологическом процессе большую роль играет снижение колонизационной резистентности, которая определяется совокупностью механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной флоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина посторонними микроорганизмами. Триггером развития бактериального вагиноза выступает снижение колонизационной резистентности слизистой оболочки влагалища.

Одно из условий поддержания колонизационной резистентности – нормальный гормональный фон. В фазе пролиферации под действием эстрогенов происходит накопление гликогена в клетках вагинального эпителия, повышается их рецепторная активность, что способствует активной адгезии лактобактерий. В фазе секреции под действием прогестерона гликоген высвобождается и расщепляется лактобактериями до молочной кислоты, которая и определяет оптимальную кислотность влагалища – $\text{pH} \leq 4,5$. В течение двух-трех лет после менархе наблюдается высокая частота ановуляторных менструальных циклов, сопровождаемая дефицитом прогестерона ввиду отсутствия второй фазы менст-

руального цикла. В связи с этим кислотность влагалищной среды может смещаться в нейтральную или даже щелочную сторону, что меняет видовой состав вагинальной микрофлоры.

Для нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста характерно многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивном периоде составляет 10:1).

Важнейшая функция лактобактерий – участие в формировании колонизационной резистентности урогенитального тракта. Она реализуется благодаря широкому спектру антимикробных механизмов, в первую очередь за счет антагонистической активности, направленной на ингибирование размножения патогенных и условно патогенных микроорганизмов [1]. Кроме молочной кислоты лактобактерии продуцируют перекись водорода, лизоцим и другие вещества с антимикробной активностью. Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем



самым резистентность вагинального биотопа.

В настоящее время идентифицировано более 20 видов лактобактерий. Из них в вагинальном биотопе преобладают *Lactobacillus crispatus* (47,8%), *Lactobacillus iners* (37%), *Lactobacillus gasseri* (8,7%) и *Lactobacillus jensenii* (4,3%). По способности продуцировать перекись водорода лидирует *Lactobacillus crispatus*. У пациентов, страдающих бактериальным вагинозом, в вагинальном биотопе доминируют *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus iners* [2]. *Lactobacillus iners* обладает большим в сравнении с другими лактобациллами адаптивным потенциалом [3, 4], что позволяет данному виду выживать в присутствии других микроорганизмов в высоком титре. Геном *Lactobacillus iners* содержит опероны стрессовых протеинов, что может обеспечивать персистенцию микроорганизма в условиях измененной среды, и гены цитоллизина и гемолизина, способного разрушать вагинальные эпителиоциты подобно *Gardnerella vaginalis* [4, 5]. Количественное увеличение *Lactobacillus iners* – прогностический маркер развития бактериального вагиноза.

Формирование естественной микрофлоры влагалища у здоровой девочки – сложный многофакторный процесс, в основе которого лежит взаимодействие эндокринной и иммунной систем. При этом наиболее важную роль играют функциональное состояние яичников, лактофлора и состояние местного иммунитета. В результате изменения микробного пейзажа при различных заболеваниях нормоценоз переходит в патологические формы: дисбиоз (бактериальный вагиноз) и вагиниты (кольпиты) различной этиологии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных бактериальным вагинозом (2015), диагноз устанавливается при наличии трех из четырех критериев Амсея: патологические выделения из влагалища с «рыбным» запахом, сдвиг pH вагинального отделяемого в щелочную сто-

рону (> 4,5 pH), положительный результат аминотеста, а также обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого [6]. Среди лабораторных методов наиболее доступным, информативным и достоверным считается микроскопическое исследование вагинального отделяемого. Для бактериального вагиноза характерны уменьшение количества лактобацилл, увеличение количества смешанной микробной микрофлоры, наличие «ключевых» клеток.

Рутинное культуральное исследование для верификации диагноза бактериального вагиноза не проводится, но может быть полезным для установления видового и количественного состава микрофлоры влагалища, выделения и идентификации *Gardnerella vaginalis*, других факультативных и/или облигатных анаэробов, лактобацилл [6].

Молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК микроорганизмов путем многократного избирательного копирования определенного участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*in vitro*), используются для выявления лактобацилл, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. и других, в том числе трудно культивируемых, бактерий [7].

Основные цели лечения бактериального вагиноза – клиническое выздоровление, нормализация лабораторных показателей, предотвращение развития осложнений беременности и родов, в послеоперационном периоде и при выполнении инвазивных гинекологических процедур [6].

Вопросы терапии бактериального вагиноза сегодня дискутируются. С одной стороны, есть золотой стандарт, который подразумевает назначение препаратов из группы 5-нитроимидазола или клиндамицина (их эффективность сопоставима). С другой стороны,

бактериальный вагиноз носит рецидивирующий характер, что указывает на неэффективность одноэтапной терапии [8, 9]. У 30% пациенток, перенесших дебют бактериального вагиноза, после окончания лечения развивается рецидив вне зависимости от применяемых препаратов. После повторного курса рецидивы в течение года отмечаются в 52% случаев [10]. Причины рецидивов могут быть различными, например резистентность к антибактериальным препаратам, низкая или, наоборот, высокая кислотность вагинальной среды, подавление лактофлоры, рост лактобактерий, не продуцирующих перекись водорода. Лечение половых партнеров женщин на частоту рецидивов не влияет.

В отечественной медицинской литературе неоднократно высказывалось мнение о необходимости проведения второго этапа лечения, направленного на коррекцию окислительно-восстановительного потенциала влагалища (pH = 4,5) с помощью препаратов молочной или аскорбиновой кислот с последующей нормализацией микрофлоры влагалища живыми лактобациллами [6]. Прием пробиотиков может быть эффективным, но не во всех случаях. Большинство препаратов содержит лактобактерии кишечного происхождения, имеющих низкие адгезивные свойства к вагинальным эпителиоцитам влагалища, ввиду чего происходит их быстрая элиминация.

Перспективным в настоящее время считается включение в комплексную терапию бактериального вагиноза антиадгезивных средств, которые блокируют бактериальную адгезию к тканям хозяина – начальный этап развития инфекционного процесса. Среди преимуществ использования антиадгезивных средств следует отметить отсутствие формирования устойчивости в отличие от антибиотиков, а также отсутствие бактерицидного действия на микрофлору, в том числе на лактобактерии [11].

Цель исследования

Изучение эффективности местной антиадгезивной терапии в составе комплексного лечения бактериального вагиноза у подростков.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 девушки в возрасте от 15 до 18 лет, обратившиеся в гинекологическое отделение Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета по поводу бактериального вагиноза, имеющие не менее четырех эпизодов обострения заболевания в течение года. Хотя жалобы пациенток (зуд, жжение, обильные выделения из половых путей белого или серого цвета с «рыбным» запахом) и клинические проявления бактериального вагиноза были весьма характерны, диагноз ставился только после получения результатов лабораторных исследований. На визите 1 (до назначения лечения) проводилось бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинального отделяемого. Через две недели (визит 2) и три месяца (визит 3) после окончания местной терапии осуществлялся бактериологический контроль. Воспалительную реакцию слизистых оболочек влагалища оценивали по количеству лейкоцитов. Качественная и количественная оценка всех ассоциантов микробиоценоза генитального тракта осуществлялась с использованием бактериологического и бактериоскопического исследований, иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции. Видовую идентификацию облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов, включая генитальные микоплазмы, гарднереллы, грибы и трихомонады, проводили с помощью компьютерной программы и Системы идентификации кишечных/неферментирующих бактерий BD BBL Crystal E/NF. Методом полимеразной цепной реакции выявляли хламидии, трихомонады, вирусы, гонококки.

С помощью иммуноферментного анализа определялись антигены возбудителя хламидиоза.

При микроскопии нативного или окрашенного по Граму материала, полученного путем мазков со слизистой оболочки влагалища, обнаружилось уменьшение количества лактобацилл, увеличение количества смешанной микробной микрофлоры, наличие «ключевых» клеток, отсутствие местной лейкоцитарной реакции (в большинстве случаев). У всех пациенток также оценивалась чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. Оценка результатов микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, выполнялась по стандартной десятибалльной системе, основанной на определении трех бактериальных морфотипов:

- ✓ крупные грамположительные бактерии (лактобациллы);
- ✓ небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (*Gardnerella vaginalis* и анаэробные бактерии);
- ✓ изогнутые грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, *Mobiluncus*).

Эта система позволяет установить изменения бактериальных морфотипов, проявляющихся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании *Gardnerella vaginalis* и анаэробов, а также *Mobiluncus*. Состояние первого морфотипа оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, второго – от 0 до 4, третьего – от 0 до 2. Если сумма баллов составляет от 7 до 10, диагностируется бактериальный вагиноз [13].

Культуральное исследование проводилось для дифференциальной диагностики бактериального вагиноза и других урогенитальных заболеваний, а также для контроля излеченности через две недели (визит 2) и три месяца после окончания терапии (визит 3).

Лечение пациенток, страдающих бактериальным вагинозом, осуществлялось в соответствии со Стандартом первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища

(приказ Министерства здравоохранения РФ № 1427н от 24.12.2012) [14] и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных бактериальным вагинозом (2015) [6]. Все девушки получали препарат первой линии метронидазол перорально по 10 мг на кг массы тела три раза в сутки в течение пяти дней [6].

В зависимости от метода местной терапии пациенток разделили на две клинические группы по 16 человек. Первой группе назначался метронидазол гель 0,75% 5,0 г интравагинально один раз в сутки (на ночь), второй группе – препарат, в состав которого входит сетчатый сополимер галактоарабина и полиглюкуроновой кислоты, а также 2QR-комплекс. 2QR-комплекс, не влияя на лактобактерии, эффективно блокирует адгезию патогенных микробов к человеческим эпителиоцитам и тканям путем конкурентного связывания с бактериальными адгезинами. Эффективность 2QR-комплекса была продемонстрирована во многих зарубежных исследованиях. Курс лечения в обеих группах – пять дней.

Результаты исследований больных первой и второй групп сравнивались с показателями 15 здоровых девушек аналогичного возраста, вошедших в контрольную группу. Средний возраст девушек-подростков, включенных в исследование, составлял 17,8 (16,1; 18,1) года. Все пациентки имели сексуальные контакты в анамнезе.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от количества лактобацилл и условно патогенных микроорганизмов (таких микроорганизмов-ассоциантов, как *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Candida* spp.) выделяют четыре типа вагинального микробиоценоза:

- ✓ абсолютный нормоценоз – содержание лактобацилл более 80%, а условно патогенных микроорганизмов – менее 10⁴ геном-эквивалентов в 1 мл (ГЭ/мл);
- ✓ условный нормоценоз – содержание лактобацилл более 80%,



- а условно патогенных микроорганизмов – более 10^4 ГЭ/мл;
- ✓ умеренный дисбиоз – содержание лактобацилл 20–80%, а условно патогенных микроорганизмов более 20%;
 - ✓ выраженный дисбиоз – содержание лактобацилл менее 20%, а условно патогенных микроорганизмов – более 80% [15].

По результатам бактериологического исследования, в обеих группах не было пациенток с абсолютным нормоценозом генитального тракта, в отличие от группы контроля, где нормоценоз был одним из основных критериев отбора. Согласно сравнительному анализу выявленных дисбиотических изменений, в обеих группах нарушения микробиоценоза преимущественно были связаны с угнетением облигатной микрофлоры, активным размножением анаэро-

бов и не имели межгрупповых различий. Изучение этиологической структуры микробиоценоза показало, что в группе контроля возбудители специфических инфекций не регистрировались (табл. 1).

Угнетение облигатного компонента микробиоценоза сопровождалось интенсивной колонизацией влагиалищного биотопа условно патогенными микроорганизмами. Микробиоценоз влагиалища пациенток первой и второй групп отличался преобладанием в его составе облигатных анаэробов. Удельный вес этих микроорганизмов в общем биоценозе составил 56,3 и 50,0% соответственно, что в 8,4 и 7,5 раза превышало показатели контрольной группы ($p < 0,05$). На этом фоне частота встречаемости энтерококков и представителей семейства *Enterobacteriaceae* превосходила

показатели контрольной группы в 8,4 и 7,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Сравнительная оценка интенсивности колонизации генитального тракта выявила изменение количественного соотношения облигатной и факультативной микрофлоры у пациенток первой группы по сравнению с данными девушек контрольной группы (табл. 2). По результатам культурального исследования, облигатные анаэробы были возбудителями заболевания у более половины пациенток первой и второй групп. После лечения (визит 2) произошло изменение количественной характеристики микрофлоры влагиалища в виде уменьшения условно патогенных микроорганизмов, более выраженного в первой группе (см. табл. 2). При этом во второй группе интенсивность

Таблица 1. Этиологическая структура микробиоценоза влагиалища пациенток первой, второй и контрольной групп

Микроорганизм	Первая группа (n = 16)		Вторая группа (n = 16)		Контрольная группа (n = 15)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Lactobacillus</i> spp.	2	12,50	3	18,80	15	100,00
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2	12,50	1	4,20	15	100,00
<i>Corynebacterium</i> spp.	14	87,50 ¹	11	6,25 ¹	1	6,70
<i>Staphylococcus</i> spp.	12	75,00 ¹	13	81,30 ¹	2	13,30
<i>Enterococcus</i> spp.	12	75,00 ¹	12	75,00 ¹	2	13,30
<i>Streptococcus</i> spp.	12	75,00 ¹	9	56,30 ¹	2	13,30
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	11	68,75 ¹	9	56,30 ¹	3	20,00
<i>Candida</i> spp.	4	25,00 ¹	3	18,80 ¹	1	6,70
Облигатные анаэробы	9	56,30 ¹	8	50,00 ¹	1	6,70

¹ Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

Таблица 2. Количественная характеристика микрофлоры влагиалища пациенток первой, второй и контрольной групп, lg КОЕ/мл

Микроорганизм	Первая группа (n = 16)			Вторая группа (n = 16)			Контрольная группа (n = 20)
	визит 1	визит 2	визит 3	визит 1	визит 2	визит 3	
Условно патогенные	6,70 ± 0,11 ¹	3,30 ± 0,10 ^{1,2}	4,70 ± 0,11 ^{1,2}	7,20 ± 0,12 ¹	4,10 ± 0,70 ¹⁻³	2,70 ± 0,11 ^{2,3}	2,10 ± 0,17
<i>Lactobacillus</i> spp.	2,71 ± 0,90 ¹	3,80 ± 0,13 ²	3,30 ± 0,11 ¹	2,90 ± 0,21 ¹	4,70 ± 0,13 ^{2,3}	4,70 ± 0,11 ^{2,3}	4,70 ± 0,30
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2,10 ± 0,13 ¹	3,40 ± 0,11 ²	2,70 ± 0,11 ²	1,80 ± 0,12 ¹	2,30 ± 0,20 ¹⁻³	4,30 ± 0,20 ¹⁻³	3,10 ± 0,20
Облигатные анаэробы	8,70 ± 0,12 ¹	2,10 ± 0,20 ²	6,50 ± 0,10 ^{1,2}	8,10 ± 0,20 ¹	2,10 ± 0,13 ¹⁻³	3,60 ± 0,80 ¹⁻³	2,40 ± 0,17

¹ Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

² Различия достоверны по сравнению с показателями на визите 1.

³ Различия достоверны по сравнению с первой группой.

колонизации лактобацилл достоверно превышала показатели первой группы ($p < 0,05$). По данным клинико-лабораторного исследования, эффективность использования метронидазола местно через две недели после окончания терапии была несколько выше, чем в первой группе, и составила 89 против 79% во второй группе. Как показал анализ результатов бактериологического исследования, проведенного через три месяца после окончания лечения, применение препарата, в состав которого входит сетчатый сополимер галак-

тоарабинана и полиглюкуроновой кислоты, а также 2QR-комплекс, способствовало более выраженному уменьшению симптомов бактериального вагиноза по сравнению с метронидазолом. Эффективность терапии и клиническое выздоровление подтверждались нормализацией микробиоценоза с увеличением доли лактофлоры, субъективным и объективным улучшением, которое проявлялось исчезновением или уменьшением выделений из половых путей.

Что касается рецидивов, то во второй группе не произошло ни одно-

го рецидива бактериального вагиноза, а в первой группе – шесть (37,5%).

Заключение

Результаты клинического исследования продемонстрировали более высокую эффективность комплексного лечения бактериального вагиноза у подростков с применением местной антиадгезивной терапии, способствовавшей восстановлению микробиоты, что играет важную роль в профилактике рецидивов бактериального вагиноза. 🍀

Литература

1. Тихомирова А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 62–65.
2. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неопределенности к практическим решениям / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013.
3. Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M. et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis // Microbiome. 2013. Vol. 1. № 1. ID 12.
4. Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C. et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4688–4695.
5. Gelber S.E., Aguilar J.L., Lewis K.L., Ratner A.J. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis* // J. Bacteriol. 2008. Vol. 190. № 11. P. 3896–3903.
6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015.
7. Орлина М.А., Немова И.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Эффективность использования ПЦР-диагностики воспалительных заболеваний урогенитального тракта // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 4. С. 81–83.
8. Sherrard J., Donders G., White D. et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22. № 8. P. 421–429.
9. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overviews and estimates. Geneva: World Health Organization, 2001.
10. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. М., 2013.
11. Krachler A.M., Orth K. Made to stick: anti-adhesion therapy for bacterial infections // Microbe. 2013. Vol. 8. № 7. P. 286–290.
12. Тихомиров А.Л., Юдина Т.А. Антиадгезионный подход в профилактике и лечении вагинальных инфекций // Трудный пациент. 2018. Т. 16. № 8–9. С. 23–24.
13. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // J. Clin. Microbiol. 1991. Vol. 29. № 2. P. 297–301.
14. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1427н // Российская газета. 2013. 24 июня. С. 41.
15. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 57–65.

Bacterial Vaginosis in Adolescents: Modern Approaches to Treatment

V.O. Andreeva, MD, PhD

Rostov State Medical University

Contact person: Vera O. Andreeva, vandreyeva@mail.ru

The article presents the results of the study of the local anti-adhesion therapy effectiveness as part of bacterial vaginosis complex treatment in adolescents. The use of drugs containing anti-adhesive components helped to the restoration of the vaginal microbiota, which allowed preventing the recurrence of bacterial vaginosis and increasing of the treatment effectiveness.

Key words: bacterial vaginosis, adolescents, antimicrobial therapy, anti-adhesion therapy



II научный конгресс
с международным участием
«Инновации в акушерстве,
гинекологии и репродуктологии»



**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. ак. И.П. Павлова**

II научный конгресс с международным участием «ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»

23–25 октября 2019 года, Санкт-Петербург

Конгресс посвящен 120-летию кафедры акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Организаторы конференции

- Министерство здравоохранения РФ
- ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Региональная общественная организация «Врачи Санкт-Петербурга»

Президент конгресса заведующий кафедрой акушерства и репродуктологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лечению гинекологических заболеваний, лапароскопической хирургии, перинатальному акушерству, репродуктологии из России, Франции, Германии, Италии, Израиля, Австрии, Грузии, Армении, Казахстана, Беларуси и других стран. Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями будут проводиться прямые трансляции операций, а также прямые телемосты с ведущими клиниками России, Франции и Италии.

В рамках конгресса запланирован пре-конгресс научно-практических курсов с обучением в операционной ведущими гинекологами страны (22 октября). По окончании участникам конгресса будет выдан диплом-сертификат НМО.

Во время конгресса состоится выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, инструменты и аппараты для лапароскопии, гистероскопии и оперативной гинекологии, неонатологии, репродуктологии, перинатологии, а также фармацевтических компаний.

Новая формула терапии бактериального вагиноза: $(1 + 1) \times 6$

П.В. Буданов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Павел Валерьевич Буданов, pbumer@mail.ru

Для цитирования: Буданов П.В. Новая формула терапии бактериального вагиноза: $(1 + 1) \times 6$ // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 18–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-18-20

Нарушение микробиоты влагалища является не только самой частой причиной обращения к гинекологу, но и фактором риска развития других заболеваний. Проведено исследование, подтверждающее возможность сократить продолжительность лечения бактериального вагиноза в два раза при эффективности, схожей с более длительными схемами терапии.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микробиота влагалища, местная терапия, лечение, комплаенс

Основным фактором защиты макроорганизма человека от агрессивного воздействия экзотической микрофлоры является колонизационная резистентность биотопов естественных полостей тела, граничащих с внешней средой [1]. Под колонизационной резистентностью понимают совокупность механизмов, поддерживающих стабильность популяционного и количественного состава компонентов нормального микроценоза. Для женского здоровья большое значение имеет нормальная аутохтонная микрофлора влагалища и кишечника [1–5]. В частности, нарушение микрофлоры влагалища, уникальной для каждой женщины, может привести к развитию осложнений, негативно влияющих на репродуктивную функцию [1, 2]. Ввиду многочисленных социальных и медицинских факторов число женщин со сниженной реактивностью организма в последнее время увеличилось. В связи с этим особую значимость в этиологии инфекционных заболеваний приобрели условно патогенные микроорганизмы – представители аутофлоры человека. Роль адекватного состава микробиома в противоинфекционной защите организма также не вызывает сомнений [3–5].

Бактериальный вагиноз – одна из самых распространенных проблем акушерско-гинекологической практики, его частота не имеет тенденции к снижению и достигает 30–65% в общей популяции [6, 7], а среди пациенток гинекологического стационара составляет 87% [8]. Это не только одно из самых распространенных заболеваний женских половых органов, но и важный фактор риска развития инфекционных осложнений.

В современных условиях воспалительные заболевания половых органов характеризуются рядом особенностей: увеличением представительства условно патогенной флоры, антибиотикорезистентностью, трансформацией клинической картины в сторону стертых форм и атипичного течения, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в их диагностике, лечении и профилактике.

Основная проблема терапии бактериального вагиноза – рецидивы [5]. Ведущая причина повторяющегося дисбактериоза влагалища – формирование биопленок (организованных сообществ), в которых, по результатам современных исследований,

существует большинство бактерий [1–5]. К образованию биопленок приводят широкое распространение инфекционных заболеваний, иммунодефицитных состояний, нерациональная антибактериальная терапия. Биопленка представляет собой колонии бактерий, окруженных внеклеточным матриксом, чья выживаемость значительно усилена за счет активной кооперации между микроорганизмами и плотной адгезии к слизистым организмам хозяина (влагалища). Бактерии в биопленках сохраняют жизнеспособность при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающих необходимые для подавления отдельные бактерии [1–4]. Биопленка препятствует адгезии лактобацилл и подавляет их рост, а также способствует выработке резистентности анаэробов к метронидазолу, основному препарату, применяемому при лечении бактериального вагиноза [5, 8–10]. Согласно современным представлениям о вагинальной микробиоте, один рецидив бактериального вагиноза равен формированию одной патологической бактериальной пленки [5, 7, 8]. Таким образом, терапия рецидивирующего бактериального вагиноза должна быть направлена на эффективное подавление роста бактериальных ассоциаций и разрушение внеклеточного матрикса биопленки [8, 11–13].

В России зарегистрировано более 140 наименований лекарственных средств, применение которых показано при вульвовагинальных инфекциях. Среди них 41 торговое наименование (18 международных непатентованных наименований) для



лечения кандидоза вульвы и вагины, 17 торговых наименований (10 международных непатентованных наименований) – урогенитального трихомониаза, 90 торговых наименований (45 международных непатентованных наименований) – бактериального вагинита/вагиноза. Обилие препаратов и их навязчивая реклама приводят к сложностям персонализированного назначения терапии. Широкое и необоснованное применение антибиотиков стало причиной появления супербактерий, большого количества резистентных микроорганизмов, неэффективности антибактериальной химиотерапии [9]. Выбор лечения должен базироваться на клинических рекомендациях и протоколах, в которых собраны актуальные данные микробиологии и доказательной медицины. Кроме того, необходимо учитывать такое положение «Кодекса врача, назначающего антибиотик. Версия 2.0», как приоритет местного использования лекарственных средств перед системным в случае вагинальной инфекции. Важно также уделять внимание продолжительности лечения, поскольку длительная терапия может стать причиной формирования бактериальных пленок. В доступных литературных источниках описаны схемы лечения, занимающие по времени до трех недель [11–14]. Нами изучена эффективность более краткосрочных схем терапии.

Цель исследования

Анализ сравнительной эффективности новой схемы лечения рецидивирующего бактериального вагиноза для повышения комплаентности терапии.

Материал и методы

В первую группу вошли 62 небеременные пациентки с выявленным в процессе обследования бактериальным вагинозом. Им назначили лечение по схеме «1 + 5», предложенной профессором А.Л. Тихомировым [11]. Сначала одна таблетка пролонгированной формы аскорбиновой кислоты интравагинально на ночь (для закисления среды и разрушения бактериальных пленок, образованных *Gardnerella vaginalis*). Затем курс антимикробной терапии

и еще пятикратное введение пролонгированной формы аскорбиновой кислоты интравагинально для поддержания кислого pH и активации местных иммунных реакций. Продолжительность лечения – 12 дней. Вторая группа включала 57 женщин, которым проводилась предложенная нами схема терапии «3 + 3 + 3»: сначала введение аскорбиновой кислоты в пролонгированной форме интравагинально в течение трех дней, затем трехдневный прием антибиотиков и восстановление кислотности влагалища с помощью введения аскорбиновой кислоты интравагинально еще в течение трех дней. Длительность терапии – девять дней. Третью группу составили 76 женщин, которым была назначена новая схема терапии «(1 + 1) × 6». Она подразумевала ежедневное интравагинальное введение антибактериального препарата (клиндамицина) и аскорбиновой кислоты в течение шести дней. Оригинальность схемы заключается в одновременном, а не последовательном использовании двух препаратов. Будучи социально активными, пациентки предпочитали утром вводить аскорбиновую кислоту в пролонгированной форме (одна вагинальная таблетка содержит 250 мг аскорбиновой кислоты), а на ночь – клиндамицин в виде свечей или вагинального крема (по 100 мг). После проведения терапии по трем предложенным схемам осуществлялся лабораторный контроль (в виде микроскопии мазка, окрашенного по Граму, и pH-метрии) для первичной оценки эффективности лечения и исключения микотического поражения. Повторный клинический и лабораторный контроль проводился через две и шесть недель после окончания курса лечения. Пациентки оставались под наблюдением на протяжении шести месяцев.

Результаты и их обсуждение

У женщин, включенных в исследование, преобладало рецидивирующее течение бактериального вагиноза. Минимальная частота рецидивов достигала трех-четырёх раз в год. По возрасту, данным общего и акушерско-гинекологического анамнеза группы достоверно не отличались.

Сравнение проводили, руководствуясь принципами отбора пациенток с одинаковыми нозологиями и соматическим фоном. В ходе исследования у всех женщин исключались генитальный хламидиоз, кандидоз и трихомониаз, микоплазменная инфекция, сифилис и гонорея.

Диагноз бактериального вагиноза основывался на оценке современных расширенных критериев мазка вагинального содержимого, окрашенного по Граму [7, 8, 15]. Выполняли pH-метрию вагинального содержимого с помощью тест-полосок. Патологическим считали уровень pH > 4,7 [8, 15].

Наиболее частыми при вагинальном вагинозе были жалобы на бели (38,1%), неприятный запах выделений (12,6%), бели в сочетании с неприятным запахом (25%). Реже отмечались зуд (8,1%), болезненное мочеиспускание (8,1%), болезненность при половом акте (8,1%). В 12,5% случаев жалобы при достоверных диагностических критериях бактериального вагиноза вне беременности отсутствовали.

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают повышенный риск развития бактериального вагиноза при экстрагенитальных заболеваниях. Так, в структуре факторов риска бактериального вагиноза большую роль играло ожирение, а также пиелонефрит, который встречался у пациенток с данной патологией в 3,5 раза чаще.

Среди наиболее значимых факторов риска в гинекологическом анамнезе – воспалительные заболевания половых органов, эрозия шейки матки, нарушения менструального цикла и самопроизвольное прерывание беременности. При этом на фоне бактериального вагиноза частота эрозии шейки матки повышалась в 2 раза, а ассоциация с папилломавирусной инфекцией достигала 61,3%.

Общая эффективность терапии бактериального вагиноза составила 93,3%, клиническая – 95,1%, а микробиологическая – 91,6%. Исследование подтвердило, что аскорбиновая кислота, вводимая интравагинально, снижает pH влагалища, способствуя восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и микрофлоры влагалища. При снижении

Основные лекарственные средства для комбинированной терапии бактериального вагиноза

Антибиотик/антисептик	Препараты для нормализации pH
Клиндамицин Метронидазол Деквалиния хлорид Повидон-йод Бензидамин Хлоргексидин Мирамистин Бактериофаги	Аскорбиновая кислота в пролонгированной форме Молочная кислота

pH влагалища в течение нескольких дней происходит восстановление нормальной флоры (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*), а также выраженное подавление роста анаэробных бактерий и эради-

кация биопленок [3, 4, 12]. Разрушение матрикса биопленки позволяет обеспечить полноценную доставку антибиотика к патологической ассоциации микроорганизмов.

Статистически значимых различий при описанных схемах «1 + 5», «3 + 3 + 3» и «(1 + 1) × 6» выявлено не было. Более короткая длительность (шесть дней) приема препаратов позволяет сократить продолжительность терапии, не снижая ее эффективность, а потому выглядит предпочтительнее. Варианты комбинаций лекарственных средств, которые можно использовать в предлагаемой схеме «(1 + 1) × 6», представлены в таблице.

Заключение

Вне зависимости от схемы применения препаратов не отмечено различий по частоте возникновения рецидивов на протяжении шести месяцев наблюдения. Меньшая длительность лечения (шесть дней) обеспечивала более высокую комплаентность. Накопление данных клинических исследований, оценка показателей сравнительной эффективности препаратов и схем их назначения, снижение частоты немотивированных отказов от лечения и нежелательных явлений – перспективные направления терапии заболеваний, в том числе рецидивирующего бактериального вагиноза. 📌

Литература

- Lewis F.M., Bernstein K.T., Aral S.O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 129. № 4. P. 643–654.
- García-Velasco J.A., Menabrito M., Catalán I.B. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. Vol. 35. № 1. P. 103–112.
- Ehrström S., Daroczy K., Rylander E. et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis // *Microbes Infect.* 2010. Vol. 12. № 10. P. 691–699.
- Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. № 2. P. 1701–1707.
- Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis // *J. Reprod. Med.* 2010. Vol. 55. № 1–2. P. 55–61.
- Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.F. et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 220. № 5. P. 476.
- Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015. Т. 14. № 1. С. 69–74.
- Буданов П.В., Асланов А.Г., Мусаев З.М., Гилядова Е.Э. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013. Т. 12. № 2. С. 72–78.
- Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 194. № 6. P. 828–836.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. № 1. ID 97.
- Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? // *Consilium Medicum.* 2011. Т. 13. № 6. С. 45–49.
- Молчанов О.Л., Тимошкова Ю.Л., Абаишин В.Г. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза // *Гинекология.* 2010. Т. 12. № 1. С. 33–36.
- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012.
- Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология.* 2012. № 7. С. 59–67.
- Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. Utility of pH test & Whiff test in syndromic approach of abnormal vaginal discharge // *Indian J. Med. Res.* 2010. Vol. 131. P. 445–448.

New Formula for the Treatment of Bacterial Vaginosis: (1 + 1) × 6

P.V. Budanov, MD, PhD, Prof.

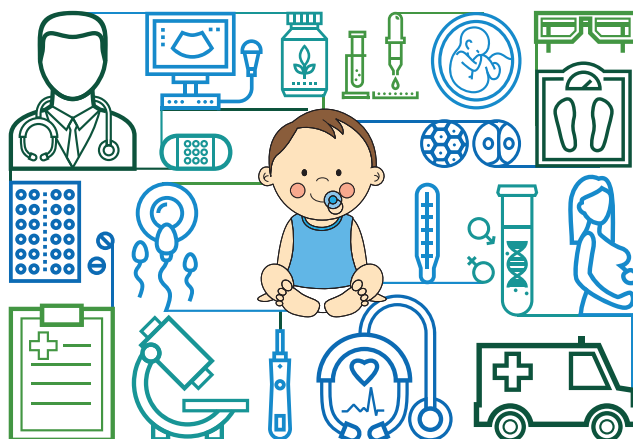
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel V. Budanov, pbumer@mail.ru

Violation of the vaginal microbiota is not only the most frequent reason for treatment to the gynecologist, but also a risk factor for other diseases. The study confirms the possibility to reduce the duration of treatment of bacterial vaginosis twice with the same efficiency as other regimens.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal microbiota, local therapy, treatment, compliance

Организатор



Технический
организатор



6-7 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА

XIV ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

Актуальные научно-практические вопросы
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование
технологий, обмен опытом

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!

г. Москва, Ленинградский пр-т, 31а, стр.1
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

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

² АЙ КЛИНИК СЗ, Санкт-Петербург

Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома

Н.А. Татарова, д.м.н., проф.^{1,2}, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹,
М.С. Айрапетян, к.м.н.¹, Е.В. Жигалова²

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

Для цитирования: Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-22-30

Авторами проведено исследование и получены данные об эффективности комплексного лекарственного препарата Климатоплан Н в коррекции психоэмоциональных, нейровегетативных и метаболических расстройств у женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести. Выраженность климактерического синдрома определялась путем расчета модифицированного менопаузального индекса. Для оценки изменений психоэмоционального состояния использовался опросник Александровича. Было показано, что положительное влияние препарата Климатоплан Н на психоэмоциональные, нейровегетативные симптомы и метаболические нарушения обусловлено свойствами входящего в его состав стандартизированного экстракта *Cimicifuga racemosa*, который не только оказывает эстрогеноподобное действие, но и проявляет серотонинергическую и ГАМКергическую активность. Указанное действие синергически дополняется свойствами других компонентов препарата Климатоплан Н. Кроме того, описан алгоритм действий при первичных проявлениях климактерического синдрома и обоснована стартовая терапия климактерического синдрома комплексными негормональными препаратами.

Ключевые слова: климактерический синдром, негормональная терапия, Климатоплан Н, фитопрепараты

Введение

Функция половых органов женщины в большой степени подвержена возрастным изменениям. Периоды жизни женщины определяются состоянием репродуктивной системы. Если среднюю про-

должительность жизни принять за 100%, то наибольшая доля придется на репродуктивный период, переходный менопаузальный период и менопаузу. Угасание репродуктивной и менструальной функции в переходный менопаузальный

период – естественный биологический процесс, который характеризуется постепенным снижением функции яичников и уменьшением уровня эстрогенов, но на фоне естественных процессов нередко формируются патологические состояния и заболевания.

Средний возраст наступления менопаузы у женщин в европейских странах и Российской Федерации составляет 49–51 год, таким образом, практически 1/3 жизни женщины проходит в условиях дефицита эстрогенов. Число женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн [1]. Снижение уровня эстрогенов в менопаузе может приводить к нарушению регуляции лимбической и гипоталамической систем головного мозга. В этот период уменьшается секреция бета-эндорфинов, норадренергический тонус нервной системы превалирует над серотонинергическим. У женщин ухудшается настроение, повышается тревожность, их начинают беспокоить бессонница и приливы жара [2]. К отдаленным симптомам относятся гениоуринарные расстройства, остеопороз. Ряд авторов связывают с эстрогенным дефицитом также болезнь Альцгеймера. В основе развития сочетанных менопаузальных расстройств (кли-



мактерического синдрома) могут лежать нарушения центральной регуляции, которые вполне укладываются в концепцию десинхронизации биологических ритмов в момент адаптации к новым условиям эстрогенного дефицита [3]. Ночные приливы и гипергидроз – значимые факторы нарушения циркадианного цикла «сон – бодрствование» [4, 5]. По мере снижения уровня эстрогенов происходит перестройка ритмов секреции нейроактивных субстанций, которая клинически проявляется не только вазомоторными симптомами, но и лабильностью настроения, ожирением и артериальной гипертензией [6–9].

Психическая активность и работоспособность при климактерическом синдроме также лабильны. Порой внезапно может возникнуть чувство усталости, сопровождающееся затруднением концентрации внимания, невозможностью выполнять повседневную умственную и физическую работу. У многих пациенток отмечаются разнохарактерные расстройства сна.

Основные проявления психических расстройств при климактерическом синдроме – аффективные сдвиги с характерной неустойчивостью эмоциональной сферы, выраженные колебания психической активности и работоспособности, влечений, сенестопатические нарушения. Даже по незначительному поводу, а иногда и без него может ухудшиться настроение, что часто сопровождается недовольством, придирчивостью, капризностью. Могут появиться тоска с потерей интереса к окружающему миру, чувство бессилия и опустошенности, тревога и беспокойство. Значительно реже возникают состояния приподнятого настроения с экзальтированностью и элементами сентиментальности [10].

Характерные для климактерического синдрома вегетативные нарушения могут сочетаться с сенестопатиями (зудом, покалыванием, неопределенными ощущениями в разных областях тела). Такого рода сенестопатии нередко обус-

ловливают развитие ипохондрических идей, например мыслей о раке или каком-либо другом тяжелом заболевании, что приводит к депрессивным состояниям [11]. В соответствии с концепцией Всемирной организации здравоохранения, которая гласит, что для полноценной жизни необходимо хорошее самочувствие, первоочередной задачей должно быть улучшение качества жизни женщины. Международная ассоциация по менопаузе в 2016 г. приняла «Программу сохранения здоровья женщины после 35 лет» [12], которая включает в себя:

- рациональный режим питания;
- регулярную физическую активность;
- менопаузальную гормональную терапию (МГТ) аналогами натуральных половых гормонов.

В связи с увеличением частоты раннего (еще в пременопаузальном периоде) начала проявлений климактерических расстройств, значительным количеством противопоказаний к МГТ и осложнений на фоне ее применения возникает необходимость дальнейшего поиска эффективных и максимально безопасных методов профилактики и коррекции психосоматических нарушений при климактерических расстройствах.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений обладают сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывают отрицательных побочных влияний (пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышении риска тромбозов) [13]. Цель альтернативного лечения – достижение положительного терапевтического и профилактического эффекта без риска развития патологии репродуктивных органов и с минимальными нежелательными явлениями. Как правило, выбор склоняется в пользу натуральных продуктов – фитоэстрогенов и фитогормонов. Становится понятным стремление скорректировать психоэмоциональные и невроvegetативные расстройства с по-

мощью препаратов, обладающих более благоприятным профилем безопасности [14].

В США (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственными средствами) [15] и Европе (Европейским медицинским агентством) [16] для лечения комплекса расстройств, связанных с климактерическим синдромом, в качестве активного лекарственного компонента препаратов безрецептурного отпуска зарегистрирован экстракт *Cimicifuga racemosa*.

Согласно данным литературы, *Cimicifuga racemosa* эффективно устраняет комплекс вегетативных расстройств климактерического периода (приливы, потливость, эмоциональную лабильность и др.). Выступает как селективный модулятор эстрогенных бета-рецепторов. При взаимодействии с генами, регулируемыми эстрогенами, оказывает селективное эстрогенмодулирующее действие на определенные органы, избирательно снижая концентрацию лютеинизирующего гормона в крови. Действует как частичный агонист серотониновых рецепторов, которые вовлечены в процессы терморегуляции. Активация этих рецепторов ведет к увеличению адаптационного резерва терморегуляторной зоны коры, способствуя уменьшению частоты и интенсивности приливов. Влияет на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, что способствует купированию климактерических и менопаузальных симптомов. Улучшает регуляцию других видов рецепторов при приливах, что снижает болевые ощущения и нормализует эмоциональный фон [17, 18]. Благодаря противовоспалительному действию экстракта *Cimicifuga racemosa* ослабляется боль в мышцах и суставах у женщин в переходном менопаузальном периоде. Деоксиактеин в составе экстракта *Cimicifuga racemosa* способствует профилактике повреждений бета-клеток поджелудочной железы и стимулирует улучшение метаболизма сахаров. Стандар-

тизованный экстракт *Cimicifuga racemosa* может способствовать предотвращению постменопаузального остеопороза, оказывать остеопротективное действие [19–23]. *Cimicifuga racemosa* в качестве основного действующего вещества входит в состав препарата Климактоплан Н.

Цель исследования

Для разработки программы коррекции психоэмоциональных расстройств, нейровегетативных симптомов, а также снижения риска кардиометаболических заболеваний и остеопороза у женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести с применением препарата Климактоплан Н в 2017 г. было начато клиническое исследование. Его предварительные результаты (анализ результатов наблюдений за 20 пациентками) были опубликованы в 2018 г. [13].

Материал и методы

Исследование проводилось в период с декабря 2017 г. по май 2019 г. В нем приняли участие пациентки в переходном менопаузальном периоде, которые соответствовали требованиям критериев включения/невключения, согласно протоколу, и подписали форму информированного согласия. Всего были включены 123 женщины в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $49 \pm 4,3$ года), у которых на основании клинических данных был диагностирован климактерический синдром средней степени тяжести.

Критерии включения были следующими:

- подписание информированного согласия на участие в исследовании;
- клинические симптомы эстрогенного дефицита (по данным модифицированного менопаузального индекса – 12–58 баллов);
- сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона > 25 МЕ/л, эстрадиола < 100 пмоль/л;
- индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;
- отсутствие МГТ в течение 12 предшествующих исследованию месяцев;
- отсутствие противопоказаний для проведения терапии.

Критерии не включения:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели;
- тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии в анамнезе;
- дислипотеинемия, требующая активного лечения антилипидемическим препаратом;
- сахарный диабет с поражением сосудов (нефропатия, ретинопатия, невропатия и др.) или сахарный диабет продолжительностью свыше 20 лет;
- недиагностированное аномальное вагинальное кровотечение или любое аномальное кровотечение в предшествующие шесть месяцев;
- текущее злокачественное новообразование, обусловленное гормональными нарушениями;
- патология молочных желез (за исключением фиброаденоматоза);

- проведение МГТ в течение 12 месяцев до начала исследования;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемой терапии;
- отказ от участия в исследовании.

Все участницы принимали препарат Климактоплан Н по показаниям и схеме: две таблетки по три раза в день, курс – три месяца. Климактоплан Н (регистрационный № ЛС-002009, «Дойче Хомеопати-Унион», Германия) зарегистрирован в России в 1997 г. и предназначен для лечения климактерического синдрома, сопровождающегося приливами жара, усиленным потоотделением, сердцебиением, головокружением, зудом, нервным напряжением, нарушением сна [24].

В состав препарата входят стандартизованные компоненты: экстракты цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*), сепии (*Sepia officinalis*), сангвинарии (*Sanguinaria canadensis*) и игнации (*Strychnus ignatii*) (табл. 1) [17, 24]. Фармакологические свойства экстракта *Cimicifuga racemosa* дополняются антиоксидантным и адаптогенным эффектом меланина в составе экстракта *Sepia officinalis*. Меланин – антиоксидант, который замедляет старение кожи, и в частности процесс появления липофуциновых пигментных пятен, особенно на открытых участках на лице и кистях рук. Устраняет повышенную потливость и головную боль, снимает депрессию, раздражительность, апатию, безразличие [25]. Экстракт *Sanguinaria canadensis* содер-

Таблица 1. Состав препарата Климактоплан Н

Активный компонент	Фармакологическое действие
<i>Cimicifuga racemosa</i> 25 мг*	Содержит фитостероиды, является фитоселективным модулятором эстрогеновых рецепторов, оказывает эстрогеноподобное действие, избирательно снижает концентрацию лютеинизирующего гормона в крови. Эффективно устраняет комплекс вегетативных расстройств климактерического синдрома (приливы жара, потливость, эмоциональную лабильность и др.)
<i>Sanguinaria canadensis</i> 25 мг*	Нормализует сосудистый тонус, устраняет головную боль, мигрень, приливы жара, усиленное сердцебиение
<i>Sepia officinalis</i> 25 мг*	Устраняет повышенную потливость и головную боль, снимает депрессию, раздражительность, апатию, безразличие
<i>Strychnus ignatii</i> 25 мг*	Купирует депрессию, раздражительность, циклические колебания настроения, чувство неуверенности в себе

* Содержание порядка 10^{-2} – 10^{-6} массовых долей.

Климактоплан Н

оставайся собой

жит различные алкалоиды, адекватные дозы которых оказывают тонизирующий, болеутоляющий, противовоспалительный эффект. Оказывает слабый противовирусный эффект по отношению к папилломавирусной инфекции. Нормализует сосудистый тонус, устраняет головную боль, мигрень, приливы жара, усиленное сердцебиение [26]. *Strychnos ignatii* влияет на психоэмоциональный статус, помогает избавиться от депрессии, раздражительности, циклических колебаний настроения, чувства неуверенности в себе. Кроме того, воздействует на проявления дерматозов, крапивницы, вызванных психоэмоциональными факторами. Оптимальная комбинация активных компонентов обеспечивает синергический эффект препарата Климактоплан Н при соматических и психических расстройствах климактерического синдрома [17, 27]. В ходе исследования пациентки совершали два очных визита. На визите 1 врачи подтверждали диагноз «климактерический синдром», проверяли строгое соответствие всем критериям включения/невключения, получали письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании, выдавали ей изучаемый препарат и проводили обследование согласно протоколу. На визите 2, который осуществлялся после завершения курса терапии на 90-й день \pm 3 дня, кроме клинического и лабораторно-инструментально-го обследования оценивались:

- эффективность терапии с точки зрения врача по пятибалльной Интегральной шкале оценки результатов лечения (Integrative Medicine Outcome Scale – IMOS), где 5 баллов (максимум) – полное выздоровление, 1 балл (минимум) – развившееся на фоне терапии ухудшение состояния или появление новых симптомов;
- степень удовлетворенности пациенток терапией по пятибалльной Интегральной шкале оценки удовлетворенности пациента результатами лечения (Integrative Medicine Patient Satisfaction

Scale – IMPSS), где 5 баллов (максимум) – полностью удовлетворен, 1 балл (минимум) – крайне неудовлетворен;

- оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D-3L, который учитывает пять характеристик: способность к передвижению, уходу за собой, повседневной деятельности, степень боли/дискомфорта и беспоконья/депрессии. Каждый параметр оценивается от 1 балла (нет проблем) до 3 баллов (проблемы выражены максимально), максимальное значение – 15 баллов. EQ-5D-3L также позволяет провести оценку качества жизни по Визуальной аналоговой шкале, где худшая оценка – 0 мм, лучшая – 100 мм;
- переносимость лечения с помощью четырехбалльной шкалы, где 4 балла – очень хорошая переносимость, а 1 балл – неудовлетворительная.

Выраженность проявлений климактерического синдрома оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса [28]. Подробная оценка психоэмоционального состояния проводилась с помощью симптоматического опросника невротических расстройств Александровича, который учитывает 138 признаков, сгруппированных в 13 субшкал: фобические расстройства, депрессивные расстройства, беспокойство и напряжение, нарушение сна, истерические расстройства, неврастенические расстройства, сексуальные расстройства, дереализация, навязчивости, трудности в общественных контактах, ипохондрические расстройства, психастенические расстройства, соматовегетативные и двигательные расстройства.

Дополнительно к клиническому обследованию у всех участниц на визитах 1 и 2 определяли толщину эндометрия (с помощью трансвагинального ультразвукового исследования). Кроме того, выполняли биохимический анализ крови, в рамках которого оценивали уровни глюкозы, билирубина и его фракций, аланинаминотранс-



Реклама

Климактоплан.рф

Негормональная терапия вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома



Рег. уд. ЛС-002009 от 03.10.2011



DEUTSCHE
HOMÖOPATHIE-
UNION



Официальный представитель в России:
ООО «Альпен Фарма»
www.alpenpharma.ru
+7 (495) 609-65-72

феразы, аспартаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, липидного спектра (холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов), показателей коагулограммы (протромбинового индекса, фибриногена, тромбинового времени), фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.

Все показатели врач-исследователь фиксировал в соответствующих разделах специально разработанной индивидуальной регистрационной карты.

Эффективность терапии препаратом Климактоплан Н определялась по нескольким параметрам. В качестве первичного критерия использовалось сравнение средних значений модифицированного менопаузального индекса и общей оценки опросника Александровича на визитах 1 и 2. Средние показатели результатов трансвагинального ультразвукового исследования и биохимического анализа являлись вторичными критериями оценки эффективности.

Безопасность препарата Климактоплан Н оценивалась по частоте и характеру побочных реакций, зарегистрированных в период проведения исследования, а также в связи с приемом изучаемого препарата.

Статистический анализ и обработка результатов выполнялись с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Значимость различий непрерывных и интервальных случайных величин внутри группы на визитах 1 и 2 («было/стало») оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

Для частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 (различия в долях) применялся критерий Мак-Немара. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всего в исследование были включены 123 пациентки в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст $49 \pm 4,3$ года). Все они проживали в городских условиях и не имели профессиональных вредностей. Преобладали женщины, чей род занятий относился к умственной деятельности (табл. 2). По данным анамнеза, в 34% случаев ($n = 42$) встречалась патология сердечно-сосудистой системы (превалировала диагностированная гипертоническая болезнь первой-второй степени), в 47% случаев ($n = 58$) – хроническая патология желудочно-кишечного тракта, в 24% ($n = 29$) – хроническая патология мочеполовой системы (в основном хронический цистит). У 58 (47%) пациенток имелся отягощенный гинекологический анамнез (гиперплазия эндометрия, миома матки), а у 35 (28%) участниц выявлена доброкачественная патология молочных желез. Наиболее частыми жалобами были приливы жара (не чаще 20 раз в сутки), ночной гипергидроз, головная боль, мышечная боль, бессонница, снижение трудоспособности, сердцебиение, раздражительность, прибавка массы тела (табл. 3).

Результаты оценки выраженности климактерического синдрома с применением модифицированного менопаузального индекса показали, что у подавляющего большинства участниц признаки климактерического синдрома до начала лечения были средней степени тяжести (среднее значение $46,7 \pm 3,4$ балла), причем за счет всех трех групп симптомов (табл. 4).

Анализ психоэмоциональных нарушений по Александровичу продемонстрировал наличие у пациенток выраженных невротических нарушений, средний суммарный балл составил $448 \pm 3,2$ (табл. 5). По степени значимости (при анализе выраженности

Таблица 2. Основные характеристики участниц исследования

Параметр	Значение
Возраст, лет, $M \pm m$	$49,0 \pm 4,3$
Доля пациенток-служащих, %	62
Доля пациенток, имеющих рабочие специальности, %	28
Длительность климактерического синдрома к моменту включения в исследование, лет, $M \pm m$	$1,7 \pm 0,9$
Продолжительность менопаузы, мес., $M \pm m$	$13,0 \pm 6,4$

Таблица 3. Характеристика симптомов климактерического синдрома, которые больше всего беспокоили участниц исследования до включения в исследование

Жалоба	Частота, % (абс.)	Средняя выраженность, баллы, $M \pm m$
Приливы жара	100 (123)	$2,8 \pm 0,9$
Ночной гипергидроз	98 (120)	$2,7 \pm 0,5$
Головная боль	76 (94)	$2,4 \pm 0,8$
Мышечная боль	69 (85)	$1,9 \pm 0,5$
Бессонница	73 (90)	$2,1 \pm 0,6$
Снижение трудоспособности	97 (119)	$2,8 \pm 0,7$
Сердцебиение	70 (86)	$2,2 \pm 0,8$
Прибавка в массе тела	76 (93)	$1,9 \pm 0,5$
Колебание артериального давления	84 (103)	$1,5 \pm 0,9$

Таблица 4. Выраженность проявлений климактерического синдрома, оцениваемых с помощью модифицированного менопаузального индекса, до и после лечения, $M \pm m$

Параметр	До лечения, баллы	После лечения, баллы	Коэффициент изменений (было/стало)
Нейровегетативные признаки	$27,1 \pm 2,4$	$15,6 \pm 1,9^*$	$1,8 \pm 0,5$
Метаболические признаки	$5,0 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,3$	$1,3 \pm 0,3$
Психоэмоциональные признаки	$14,6 \pm 1,9$	$8,6 \pm 1,5^*$	$1,7 \pm 0,8$
Модифицированный менопаузальный индекс	$46,7 \pm 3,4$	$28,1 \pm 2,4^*$	$1,7 \pm 0,9$

* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.



ти группы признаков от максимально возможного значения) доминировали нарушения сна, истерические и неврастенические расстройства, ипохондрия и трудности установления социальных контактов, а также депрессивные расстройства.

По результатам оценки нарушений качества жизни, до начала терапии суммарный балл по опроснику EQ-5D-3L составил $9,1 \pm 0,8$, а оценка качества жизни по Визуальной аналоговой шкале – $42,1 \pm 8,5$ мм.

Все участницы совершили оба предусмотренных протоколом визита к врачам. На визите 2 отмечена существенная положительная динамика. Выраженность климактерического синдрома, оцениваемая по модифицированному менопаузальному индексу, снизилась в 1,7 раза (суммарный балл) в основном за счет показателей нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств, которые уменьшились в 1,8 и 1,7 раза соответственно, $p < 0,01$ (см. табл. 4, рис. 1).

Значимая динамика выявлялась в отношении всех жалоб, в том числе тех, которые наиболее часто регистрировались в группе до начала лечения (рис. 2).

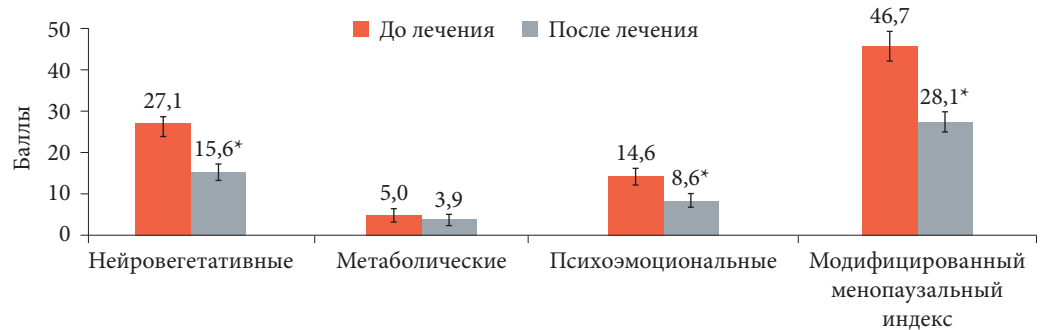
Выраженность климактерического синдрома со средней степени тяжести до легкой снизилась у 108 (88%) пациенток. У 15 участниц с исходно легкой степенью тяжести климактерического синдрома состояние полностью нормализовалось, вплоть до исчезновения трехмесячного курса терапии.

Аналогичная положительная динамика наблюдалась по данным опросника Александровича, суммарный показатель которого статистически значимо уменьшился в 3,7 раза (см. табл. 5). Наибольшему регрессу подверглись симптомы из субшкал «Трудности в общественных контактах», «Соматовегетативные и двигательные расстройства», «Дереализация», «Истерические расстройства», «Неврастенические расстройства», «Беспокойство, напряжение» (рис. 3).

Таблица 5. Выраженность невротических расстройств по опроснику Александровича до и после лечения

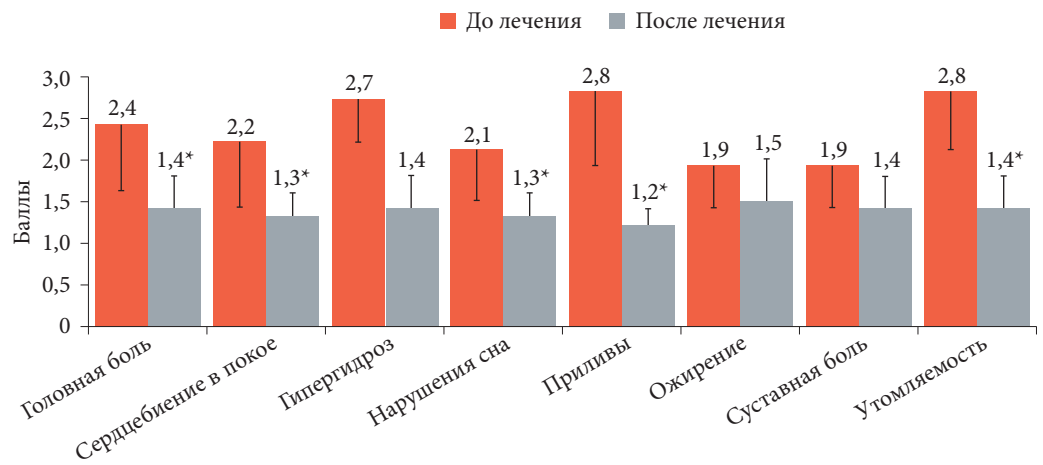
Субшкалы	До лечения		После лечения		Коэффициент изменений (было/стало)
	баллы, $M \pm m$	% от max	баллы, $M \pm m$	% от max	
Фобические расстройства	$24 \pm 1,3$	24	$11 \pm 0,9^*$	11	2,2
Депрессивные расстройства	$25 \pm 1,9$	51	$13 \pm 1,1^*$	27	1,9
Беспокойство, напряжение	$32 \pm 2,2$	46	$8 \pm 0,9^*$	11	4,0
Нарушение сна	$28 \pm 2,0$	80	$9 \pm 0,5^*$	26	3,1
Истерические расстройства	$37 \pm 2,7$	76	$9 \pm 0,8^*$	18	4,1
Неврастенические расстройства	$32 \pm 2,9$	57	$8 \pm 1,0^*$	14	4,0
Сексуальные расстройства	$21 \pm 2,1$	43	$7 \pm 0,6^*$	14	3,0
Дереализация/деперсонализация	$18 \pm 1,9$	32	$4 \pm 0,2^*$	7	4,5
Навязчивости	$9 \pm 1,5$	16	$5 \pm 0,5$	9	1,8
Трудности в общественных контактах	$27 \pm 2,1$	77	$4 \pm 0,9^*$	11	6,8
Ипохондрические расстройства	$26 \pm 2,8$	62	$8 \pm 1,1^*$	19	3,3
Психастенические расстройства	$16 \pm 1,9$	33	$10 \pm 0,9^*$	20	1,6
Соматовегетативные и двигательные расстройства	$153 \pm 4,3$	48	$24 \pm 3,2^*$	7	6,4
Уровень невротичности (интегральный показатель)	$448 \pm 3,2$	46	$120 \pm 4,1^*$	12	3,7

* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.



* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.

Рис. 1. Среднее изменение выраженности проявлений климактерического синдрома по модифицированному менопаузальному индексу до и после лечения



* Внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,01$.

Рис. 2. Среднее изменение выраженности симптомов климактерического синдрома, которые больше всего беспокоили участниц исследования, до и после лечения

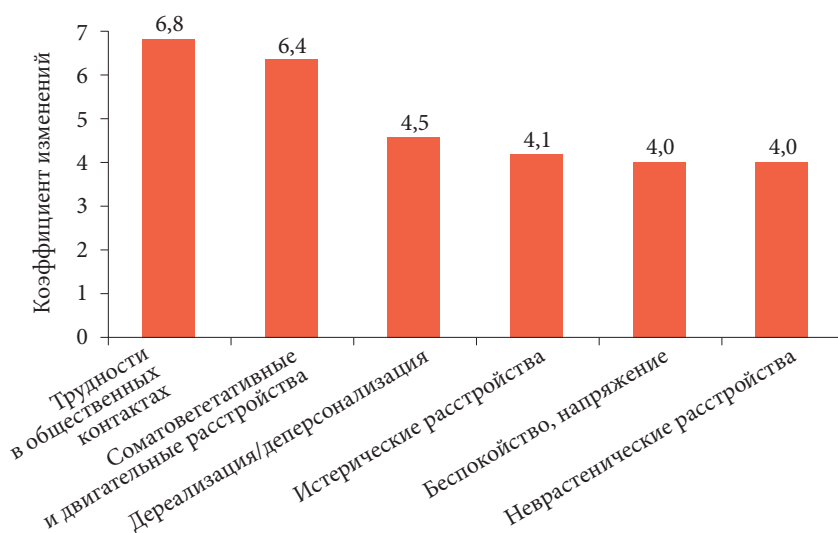


Рис. 3. Изменение выраженности психоэмоциональных расстройств по опроснику Александровича на фоне проведенной терапии

Выраженность ипохондрических, сексуальных расстройств и нарушений сна под влиянием препарата Климактоплан Н уменьшилась приблизительно в 3 раза, а фобических, депрессивных, психастенических и obsessивных (навязчивость) расстройств – в 1,6–2,2 раза.

Качество жизни в результате приема препарата Климактоплан Н также существенно улучши-

лось. Суммарный балл по шкале EQ-5D-3L снизился до $6,2 \pm 0,6$ (на 2,9 балла, $p < 0,01$), а оценка качества жизни по Визуальной аналоговой шкале поднялась до $78,5 \pm 10,3$ мм (на 86%, $p < 0,01$). По результатам контроля биохимических показателей крови на визитах 1 и 2 отмечались изменения в сторону улучшения (табл. 6). По данным трансвагинального ультразвукового иссле-

дования, проведенного каждой пациентке дважды, увеличения толщины эндометрия не наблюдалось.

На визите 2 врачи-исследователи оценивали эффективность терапии (исходя из своего опыта, анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования), ее безопасность, а также удовлетворенность пациентов результатами лечения. Среднее значение по шкале IMOS после курса приема препарата составило $4,2 \pm 0,7$ (95% доверительный интервал (ДИ) 4,0–4,3) балла. Оценка удовлетворенности пациентками результатами лечения по шкале IMPSS в среднем равнялась $4,5 \pm 0,9$ (95% ДИ 4,3–4,7) балла. Мнение врачей и пациенток – участниц исследования относительно переносимости проведенной терапии совпадало: $4,6 \pm 0,5$ (95% ДИ 4,2–4,8) и $4,3 \pm 0,5$ (95% ДИ 4,2–4,5) балла соответственно.

В ходе исследования у двух пациенток выросла частота приливов, ночного гипергидроза и нарушений сна. Однако эти нежелательные явления не были связаны с приемом

Таблица 6. Биохимические показатели крови до и после лечения, $M \pm m$

Оцениваемый параметр	До лечения	После лечения
Глюкоза, ммоль/л	$5,80 \pm 1,40$	$5,10 \pm 0,90$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	$28,10 \pm 4,50$	$23,64 \pm 3,30$
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	$21,80 \pm 6,90$	$18,90 \pm 2,60$
Щелочная фосфатаза, ед/л	$124,14 \pm 12,20$	$101,64 \pm 8,90$
Билирубин общий, мкмоль/л	$12,20 \pm 2,00$	$8,10 \pm 1,90$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$2,64 \pm 0,70$	$1,78 \pm 0,70$
Билирубин не прямой, мкмоль/л	$9,55 \pm 1,90$	$6,33 \pm 1,60$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,90 \pm 1,30$	$4,90 \pm 1,10$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$0,93 \pm 0,40$	$1,34 \pm 0,20$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	$4,60 \pm 1,40$	$4,20 \pm 0,90$
Триглицериды, ммоль/л	$2,40 \pm 0,50$	$1,60 \pm 0,60$
Протромбиновый индекс, %	$99,02 \pm 2,10$	$95,10 \pm 2,10$
Фибриноген, г/л	$2,81 \pm 0,80$	$2,76 \pm 0,80$
Тромбиновое время, с	$15,57 \pm 1,90$	$16,22 \pm 2,10$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	$61,39 \pm 19,40$	$52,21 \pm 20,30$
Эстрадиол, пмоль/л	$58,75 \pm 16,20$	$68,08 \pm 23,20$



препарата Климактоплан Н, поскольку обе пациентки столкнулись со стрессовыми ситуациями: одна – по роду профессиональной деятельности (подготовка годовой бухгалтерской отчетности), вторая – в связи с внезапным ухудшением здоровья супруга. В связи с этим можно с уверенностью отметить высокую безопасность препарата Климактоплан Н, продемонстрированную в данном клиническом исследовании.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод о том, что Климактоплан Н многогранно воздействует на проявления климактерического синдрома: облегчает характерные симптомы климакса (приливы, бессонницу, ночную потливость, головную боль и частые перепады настроения, мышечную боль), проявляет антипролиферативный эффект, нормализует гормональный фон и липидный профиль, оказывая антиатеросклеротическое действие. Так, в сочетании с гипохолестериновой диетой трехмесячный прием препарата привел к нормализации обмена липидов, повышению уровня липопротеинов высокой и снижению уровня липопротеинов низкой плотности. Кроме того, препарат уменьшает риск поздних обменных нарушений и может способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показаниями к применению лекарственного препарата Климактоплан Н в переходном менопаузальном периоде являются:

- ✓ абсолютные противопоказания к МГТ;
- ✓ побочные эффекты МГТ;
- ✓ период обследования перед МГТ;
- ✓ закрытое «окно терапевтических возможностей»;
- ✓ климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- ✓ add-back-терапия (при лечении агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона);
- ✓ остеопения, остеопороз (в комплексном лечении).

Климактоплан Н назначают в качестве стартовой терапии климактерического синдрома, после обследования при необходимости переходят на МГТ. Кроме того, Климактоплан Н можно применять как поддерживающую терапию после отмены МГТ.

Персонализация, индивидуальный подход и консультирование женщины в переходный менопаузальный период – главные составляющие программы здоровья женщины после 40 лет.

Можно выделить несколько принципов дифференцированного подхода к лечению климактерического синдрома в переходном менопаузальном периоде.

1. Независимо от степени тяжести симптомов климактерического синдрома лечение нужно назначать сразу при первом обращении пациентки к врачу, начиная с негормональной терапии.
2. Все драматические события в организме женщины в переходном менопаузальном периоде происходят в первые годы синхронизированной перестройки организма. Именно в этот момент нельзя опоздать! При легкой степени тяжести климактерического синдрома (модифицированный ме-

нопаузальный индекс менее 11 баллов) следует продолжать негормональную лекарственную терапию в течение года и дольше (Климактоплан Н, витамин D и кальций). Климактоплан Н – комплексный негормональный лекарственный препарат с доказанной эффективностью и метаболической нейтральностью рекомендуется использовать как препарат первого выбора для стартовой терапии климактерического синдрома.

3. При средней и тяжелой степени тяжести климактерического синдрома (модифицированный менопаузальный индекс от 35 баллов и выше) на время обследования пациентке назначается негормональная терапия, после обследования – МГТ, возможно в сочетании с негормональной терапией.

4. Консультирование пациенток о МГТ:

- информирование о рисках и пользе МГТ, причем соотношение «польза – риск» МГТ постепенно изменяется с возрастом женщины, что больше связано с физиологией старения, а не МГТ;
- по желанию пациентки предоставление научных данных по МГТ.

5. На фоне МГТ при превалировании моносимптомов (приливы жара, гипергидроз, нарушение цикла сна – бодрствования) можно добавить негормональную терапию в виде препарата Климактоплан Н, то есть применять гормональную и негормональную терапию совместно.

6. В постменопаузальном периоде рекомендуется переход на негормональную поддерживающую терапию. ❁

Менеджмент

Литература

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте. Клинические рекомендации // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № S6. С. 727–756.
2. Мосягина И.В. Место негормональных препаратов в лечении климактерического синдрома // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010. Т. 2. № 1. С. 86–90.
3. Pines A. Circadian rhythm and menopause // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 6. P. 551–552.
4. Freedman R.R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 115–120.
5. Sievert L.L., Reza A., Mills P. et al. Diurnal rhythm and concordance between objective and subjective hot flashes: the Hilo Women's Health Study // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 471–479.
6. Blümel J.E., Cano A., Mezones-Holguín E. et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life // *Maturitas*. 2012. Vol. 72. № 4. P. 359–366.

7. Lampio L., Polo-Kantola P., Polo O. et al. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 11. P. 1217–1224.
8. Shaver J.L., Woods N.F. Sleep and menopause: a narrative review // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 8. P. 899–915.
9. Gangwisch J.E., Feskanich D., Malaspina D. et al. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study // *Am. J. Hypertens*. 2013. Vol. 26. № 7. P. 903–911.
10. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф. Психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-1. С. 202–206.
11. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М.: Берг, 2000.
12. Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
13. Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома: как не опоздать // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 23. С. 8–11.
14. Горшкова О.В., Шапкова Л.И., Канаева Н.В. Альтернативная терапия климактерического синдрома с учетом этиопатогенеза данного патологического состояния // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2005. № 3. С. 48–50.
15. OTC active ingredients // www.fda.gov/media/75750/download.
16. Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* // www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/superseded-community-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-first-version_en.pdf.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тапильская Н.И. Фармакоинформационный анализ молекул препарата Климактоплан // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018. № 1. С. 36–46.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa* // *Гинекология*. 2018. Т. 20. № 1. С. 39–46.
19. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Фитотерапия ранних менопаузальных расстройств // *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 3. С. 4–41.
20. Wang C., Huang Q., Liang C.L. et al. Effect of *Cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer // *J. Ethnopharmacol*. 2019. Vol. 238. ID 111840.
21. Wobser R.W., Takov V. Black cohosh (*Actaea Racemosa*, Black Bugbane, Black Snakeroot, Fairy Candle) // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470187.
22. Tanmahasamut P., Vichinsartvichai P., Rattanachaiyanont M. et al. *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 1. P. 79–85.
23. Wuttke W., Jarry H., Haunschild J. et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*) // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2014. Vol. 139. P. 302–310.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Климактоплан Н // www.grls.rosminzdrav.ru.
25. Li F., Luo P., Liu H. A potential adjuvant agent of chemotherapy: sepia ink polysaccharides // *Mar. Drugs*. 2018. Vol. 16. № 4. ID E106.
26. Croaker A., King G.J., Pyne J.H. et al. *Sanguinaria canadensis*: traditional medicine, phytochemical composition, biological activities and current uses // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 17. № 9. P. E1414.
27. Wasilewski B.W. Homeopathic remedies as placebo alternatives: verification on the example of treatment of menopause-related vegetative and emotional disturbances // *Sci. Eng. Ethics*. 2004. Vol. 10. № 1. P. 179–188.
28. Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром // *Лечебное дело*. 2004. № 1. С. 3–8.

Effective Non-Hormonal Drugs in the Treatment of Climacteric Syndrome

N.A. Tatarova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, V.A. Linde, MD, PhD, Prof.¹, M.S. Ayrapetyan, PhD¹, Ye.V. Zhigalova²

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

² ICLINIC SZ, Saint Petersburg

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

*The authors conducted the study and obtained the data concerning the effective correction of psycho-emotional, neurovegetative and metabolic disorders in women with climacteric syndrome of moderate severity with the help of the complex medicinal drug Klimaktoplan N. The severity of climacteric syndrome was determined by calculating the modified menopausal index. Alexandrovich's questionnaire was used for the assessment of the changes in the psycho-emotional condition. It has been shown that the positive effect of the drug Klimaktoplan N on the psychoemotional, neurovegetative symptoms and metabolic disorders conditioned by the properties of *Cimicifuga racemosa* standardized extract included in its composition, which not only has an estrogen-like effect, but also has serotonergic and GABAergic activity. The specified action is synergistically complemented by the effects of other components of the drug Klimaktoplan N. Besides that, the algorithm of actions in the climacteric syndrome primary manifestations was described and the starting therapy of climacteric syndrome with complex non-hormonal drugs was proved.*

Key words: climacteric syndrome, non-hormonal therapy, Klimaktoplan N, herbal remedies



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: FAST TRACK И НЕ ТОЛЬКО

Организаторы конференции

- Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ
- Общество эндоскопических хирургов России (РОЭХ)
- Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (РОО "МНОАР")

Календарь конференций

- 16 февраля** Ростов-на-Дону
- 23 марта** Пермь
- 13 апреля** Владивосток
- 25 мая** Санкт-Петербург
- 15 июня** Самара
- 5 октября** Москва
- 8 ноября** Омск
- 23 ноября** Воронеж

Основные темы

- Хирургический больной. Кто лечит: хирург или команда?
- Хирургический больной: взгляд терапевта
- Нутритивная поддержка в периоперационном периоде
- Инфекционные осложнения: кто виноват и что делать?
- Минимизация хирургической агрессии: роль хирурга
- Минимизация хирургической агрессии: роль анестезиолога-реаниматолога
- Кровосберегающие технологии в хирургии
- Периоперационное обезболивание
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений
- Хирургические осложнения: где предел совершенства

Конференция предназначена для специалистов различных специальностей, врачей, курирующих хирургических больных (хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи)



Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Тел. +7 (495) 419 08 68
Электронная почта: info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru

Подробности на сайте www.surgicalpatient.ru

Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 32–40.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-32-40

Ведущей причиной смертности среди женщин остается сердечно-сосудистая заболеваемость. Программы профилактики, позволившие существенно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений среди мужчин, оказались неэффективными в женской популяции, что связано с отличиями в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин. Это обуславливает необходимость, с одной стороны, развития гендерно ориентированной кардиологической практики, а с другой – включения гинекологов в разработку и осуществление мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, менопауза, половые гормоны, менопаузальная гормональная терапия

Сердечно-сосудистые заболевания: межгендерные различия

Вопреки мнению широкой аудитории и большинства медиков, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше женщин, чем мужчин [1], а по-

тому вопросы своевременной диагностики и профилактики в женской популяции стоят гораздо острее, чем в мужской. Атеросклероз коронарных артерий, ведущий к инфаркту миокарда [2], имеет гендерные особенности, поэтому использование стати-

нов не оправдало себя в качестве первичной профилактики среди женщин.

Острый инфаркт миокарда у мужчин и женщин также протекает по-разному. Для женщин характерны продромальные симптомы в виде необычной усталости, расстройств сна и одышки. Вместо боли за грудиной они могут испытывать боль в подложечной области или другие боли за пределами грудной клетки [3, 4]. Это затрудняет клиническую диагностику сердечно-сосудистой патологии, и, несмотря на то что эффективность существующих инструментальных методик для женщин столь же высока, как и для мужчин [5], а тесты с физической нагрузкой в женской популяции даже более чувствительны и специфичны [6–8], немало случаев ишемической болезни сердца остаются нераспознанными. В результате за последние десятилетия распро-



страненность инфаркта миокарда среди женщин выросла, тогда как среди мужчин, наоборот, снизилась [9].

Не лучше обстоят дела и с цереброваскулярной патологией. Инсульт у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин, к тому же сопутствующие заболевания (например, артрит, деменция) могут существенно влиять на постинсультный статус [10]. Одно из объяснений текущей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности – отсутствие должного внимания к отличиям фундаментальных детерминант женского и мужского старения при планировании программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний включают курение (отношение шансов (ОШ) 2,87; 99%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,58–3,19) и кластер метаболического синдрома (табл. 1)

[12]: абдоминальное ожирение (ОШ 1,62; 99% ДИ 1,45–1,80), артериальную гипертензию (ОШ 1,91; 99% ДИ 1,74–2,10), дислипидемию (ОШ 3,25; 99% ДИ 2,81–3,76), нарушение углеводного обмена (ОШ 2,37; 99% ДИ 2,07–2,71) [13]. Межгендерные различия касаются прежде всего значимости тех или иных факторов в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, их качественных и количественных характеристик [12].

У женщин есть дополнительные специфические факторы сердечно-сосудистого риска и укорочения общей продолжительности жизни, связанные с репродуктивной системой [14, 15]. Причинно-следственная связь менопаузы и сердечно-сосудистых заболеваний далеко не так очевидна, как эпидемиологическая, и требует тщательного изучения механизмов, объединяющих эндокринную и сердечно-сосудис-

тую системы. Один из важных, если не самый главный такой механизм – эндотелиальная дисфункция, под которой понимают нарушение соотношения между противоположными по действию молекулами, вырабатываемыми клетками эндотелия.

Причины эндотелиальной дисфункции у женщин

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток мезенхимы, выстилающий изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. По современным представлениям, эндотелий не просто полупроницаемая мембрана, а активный орган, продуцирующий биологически активные вещества, необходимые для поддержания гомеостаза. Таким способом эндотелий выполняет важные для организма барьерную, секреторную, гемостагическую, вазотоническую функции, играет роль в процессах воспале-

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома

Параметр	АНА/NCEP III (2001)	IDF (2005)	Консенсус (2009)
Центральное ожирение (окружность талии), см	> 102 у мужчин > 88 у женщин	≥ 94 у мужчин (Европа) ≤ 90 у мужчин (Азия) ≥ 80 у женщин	Повышение окружности талии в зависимости от популяции и цели подсчета
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 130/85 или терапия артериальной гипертензии	≥ 130/85 или терапия артериальной гипертензии	≥ 130/85 или терапия артериальной гипертензии
Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	≥ 1,7 (150)	≥ 1,7 (150) или терапия гипертриглицеридемии	≥ 1,7 (150) или терапия гипертриглицеридемии
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л (мг/дл)	< 1,04 (40) у мужчин < 1,29 (50) у женщин	< 1,04 (40) у мужчин < 1,29 (50) у женщин или терапия дислипидемии	< 1,04 (40) у мужчин < 1,29 (50) у женщин или терапия дислипидемии
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (мг/дл)	≥ 6,1 (110)	≥ 5,6 (100) или диагностированный сахарный диабет	≥ 5,6 (100) или терапия нарушений углеводного обмена

Примечание. IDF (International Diabetes Federation) – Международная диабетическая федерация; NCEP ATP III (2001) – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых лиц; Консенсус – консенсус, к которому пришли IDF, Национальный институт сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute), Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association), Всемирная кардиологическая федерация (World Heart Federation), Международное общество по изучению атеросклероза (International Atherosclerosis Society) и Международная ассоциация по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity).

ния и ремоделирования сосудистой стенки (табл. 2).

Антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами, но под действием повреждающих факторов фенотип эндотелиоцитов меняется, проявляя прокоагулянтную и протромботическую активность. В качестве повреждающих (активирующих) факторов могут выступать механическая травма сосудов, провоспалительные цитокины, эндотоксины и другие компоненты клеточной стенки бактерий, иммунные комплексы, атерогенные стимулы, гомоцистеин, изменения гормонального баланса и даже внешние стрессовые факторы, включая техногенный шум, загрязнение воздуха, умственное перенапряжение [16, 17]. Активированные эндотелиоциты продуцируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, в том числе эндотелин 1, фактор Виллебранда и тромбомодулин. Одновременно нарушение целостности гликокаликса приводит к угнетению синтеза оксида азота (NO), участвующего в поддержании сосудистого тонуса и обладающего выраженными антиагрегантными свойствами, росту воспалительных реакций и адгезии тромбоцитов, дисрегуляции градиента осмотического давления и транспорта липидов [18]. Генерализованное нарушение функций

эндотелия сопровождается расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов. Но и субклиническая эндотелиальная дисфункция, выявляемая только по результатам лабораторного исследования, демонстрирует сильную корреляцию с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди эндогенных молекул, оказывающих существенное регуляторное влияние на функции эндотелия, для женщин особенно важны эстрогены. Их вазопротективное действие опосредуется высвобождением из клеток эндотелия сосудорасширяющих молекул и ростом эндотелиоцитов. Один из основных механизмов вазодилатации под действием эстрадиола – экспрессия NO-синтазы [19, 20], осуществляемая геномными и негеномными путями. Эффекты эстрогенов связаны со снижением уровней E-селектина, гомоцистеина и других маркеров эндотелиальной дисфункции [21], а также усиленным образованием простагландина I₂, редукцией синтеза эндотелина и блокадой кальциевых каналов [22]. В целом эстрогены улучшают кровоток и повышают микроциркуляцию в тканях [23].

В репарации поврежденного эндотелиального слоя критическую роль играют циркулирующие

прогениторные клетки эндотелия. Эстрадиол селективно индуцирует адгезию прогениторных клеток к сосудистой стенке, рост и дифференцировку их колонии [24]. Данный эффект, как и другие пролиферативные эффекты гормона, реализуется через рецептор эстрадиола альфа. Протективное действие эстрогенов обусловлено также повышением биогенеза митохондрий [25] и подавлением митохондриальной продукции свободных радикалов в клетках эндотелия, что уменьшает выраженность окислительного стресса [26].

Очевидно, что утрата эстрогеновых влияний ухудшает функцию эндотелия и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Это ярко демонстрирует преждевременная недостаточность яичников и особенно хирургическая менопауза в возрасте до 40 лет [27, 28]. Эндотелиальная дисфункция у таких женщин практически неизбежна, и отсутствие приливов жара не должно вводить клинициста в заблуждение: молодые структуры головного мозга со стабильными нейрогуморальными связями вполне могут справиться с депривацией эстрогенов, но это не означает, что аналогичную стойкость проявит эндотелий. При этом субклиническая, исподволь развивающаяся эндотелиальная дисфункция может протекать бессимптомно и сразу проявиться сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 2. Функции эндотелия сосудов

Функция	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	Оксид азота, простагландин I ₂ (простаглицлин), тканевой активатор плазминогена, экто-АДФаза, аннексин II, тромбомодулин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена 1 и 2, тканевой тромбопластин и другие факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, молекула внутриклеточной адгезии 1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин 1, эндотелиальный фактор гиперполяризации, оксид азота, простагландин I ₂ (простаглицлин) и другие факторы
Регуляция роста сосудов	Фактор роста эндотелия сосудов, ангиостатины и другие факторы



Естественная менопауза, напротив, может подавать очевидные сигналы неблагополучия, свидетельствующие как о нейрогуморальной дисрегуляции, так и о дисфункции эндотелия. Этими сигналами являются вазомоторные симптомы, в особенности приливы жара и ночная потливость, которые обусловлены сосудистой нестабильностью, возникающей в результате нейровегетативной дисрегуляции на фоне дефицита эстрогенов. Наблюдательные исследования и клинические испытания демонстрируют связь между вазомоторными симптомами и сердечно-сосудистым риском [29–31]. Фактически у женщин с приливами жара обнаруживаются субклинические формы сердечно-сосудистых заболеваний. Толщина интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) прямо коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска, атеросклерозом, повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, частотой инфаркта миокарда и инсульта. Исследование SWAN показало, что после исключения традиционных факторов риска у женщин, отмечавших приливы жара в течение шести и более дней за предшествующие две недели, ТИМ ОСА была выше, чем у женщин с редкими приливами или вовсе их не испытывавшими [32]. Курение, ожирение и менопауза увеличивали силу корреляции ТИМ ОСА с приливами жара. Кроме того, у пациенток с клинически значимыми приливами чаще имели место такие признаки субклинических сердечно-сосудистых заболеваний, как кальцификация аорты и недостаточная поток-опосредованная дилатация. Эти симптомы сосудистых нарушений и одновременно эндотелиальной дисфункции объединяют субклинические сердечно-сосудистые заболевания и приливы жара, позволяя считать последние маркером сердечно-сосудистого риска [33].

Однако классические факторы сердечно-сосудистого риска, включая метаболический синдром, усугубляют патологическое течение климактерия. Одним из связующих механизмов выступает эндотелиальная дисфункция. Например, курение усиливает развитие не только атеросклероза, но и пристеночного тромбоза, влияя на эндотелий прямо и опосредованно, через окислительный стресс, воспаление, тромботическое звено гемостаза и приводя к хроническому эндотелиозу с нарушением сосудодвигательных функций, фибринолиза и структуры сосудистой стенки. Вместе с тем известно, что у курильщиц менопауза наступает в среднем на полтора года раньше, чем у некурящих женщин, и характеризуется более частыми и тяжелыми приливами жара [34, 35]. Таким образом, будучи мощным фактором сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска, курение выступает и как фактор риска патологического течения климактерия. У женщин ишемическая болезнь сердца коррелирует с пониженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [36], а эстрогеновый сигнал, передаваемый рецепторами альфа [37], существенно влияет на метаболизм липидов, генетически связанный с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [38]. Утрата эстрогеновых влияний меняет баланс липопротеинов, а в условиях окислительного стресса избыток окисленных липопротеинов низкой плотности негативно влияет не только на функции зрелого эндотелия, редуцируя продукцию NO, но и на пролиферацию, подвижность и функции эндотелиальных стволовых клеток, без которых невозможно восстановление поврежденных атеросклерозом областей сосудистой выстилки [39]. Повышенные значения окисленных липопротеинов низкой плот-

ности связаны с увеличением риска будущих сердечно-сосудистых событий и метаболического синдрома [40]. Это приобретает особую значимость при эстрогеном дефиците, который не только меняет баланс липопротеинов в сторону липопротеинов низкой плотности, но и независимо от последних снижает продукцию NO и увеличивает уровень окислительного стресса.

Гиперлипидемия у женщин, однако, уступает по значимости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний таким факторам, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Нарушение толерантности к углеводам гораздо важнее для женской, нежели мужской популяции. Например, постпрандиальный уровень глюкозы служит более сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, а уровень гликированного гемоглобина – предиктором инсульта у женщин с сахарным диабетом [41]. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета повышает риск смертности в большей степени у женщин, чем у мужчин [42, 43]. Объяснить этот феномен можно более выраженными нарушениями липидного обмена у женщин с сахарным диабетом, различиями концентраций провоспалительных маркеров, а также низкой приверженностью к терапии, характерной в большей степени для женщин [42–46]. Однако не последнюю роль в смещении значимости факторов риска играют гормональные эффекты. Падение уровня эстрадиола приводит к вазомоторной нестабильности сосудов, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, в частности снижением синтеза NO [10]. Спонтанные колебания сосудистого тонуса, с одной стороны, провоцируют приливы жара, а с другой стороны, ухудшают системный контроль артериального давления, что проявляется клиническими особенностями артериальной гипертензии у женщин: склонностью к пароксизмальному течению, высоким раз-

бросом значений систолического артериального давления, неадекватной реакцией на антигипертензивную терапию [47].

Приливы жара ассоциируются с повышенной инсулинорезистентностью и уровнем глюкозы вне зависимости от массы тела [48], что подтверждает гипотезу о негативном влиянии дефицита эстрогенов на течение сахарного диабета у женщин в постменопаузе. Одной из причин данного феномена, по-видимому, является уменьшение синтеза метаболита эстрадиола – 2-метоксиэстрадиола, противодействующего нарушению толерантности к углеводам [49]. Следует отметить, что высокий уровень потребления жиров подавляет активность катехол-о-метилтрансферазы – фермента, конвертирующего эстрадиол в 2-метоксиэстрадиол в печени, что ведет к депозиции липидов в печени и аккумуляции макрофагов [49]. Таким образом, порочный круг нарушений жирового и углеводного обменов замыкается эстрогенным дефицитом. В формировании метаболического синдрома и развитии эндотелиальной дисфункции принимают участие и другие эндогенные стероиды, причем их роль в патогенезе указанных нарушений может быть диаметрально противоположной в зависимости от пола [50]. У женщин к маркерам кардиометаболического риска относится повышенный уровень свободного тестостерона [51, 52]. Было замечено, что у женщин в отличие от мужчин, для которых тестостерон играет защитную роль в отношении эндотелия, гиперандрогенемия связана с эндотелиальной дисфункцией и повышенный уровень свободного тестостерона прямо коррелирует с маркером эндотелиальной дисфункции – уровнем асимметричного диметиларгинина [53, 54]. Условный избыток андрогенов, возникающий в результате утраты эстроген-продуцирующей функции яичников и усугубляемый недостаточной продукцией глобулина, связывающего половые гормоны,

у женщин с ожирением и/или инсулинорезистентностью [55], вносит свою лепту в нарушение функций сосудистой стенки и риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Медикаментозная профилактика эндотелиальной дисфункции и ее осложнений у женщин в пери- и постменопаузе

Признавая роль эстрогенов в защите эндотелия и их дефицита в формировании эндотелиальной дисфункции, нельзя игнорировать очевидную пользу менопаузальной гормональной терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Краеугольным камнем грамотного назначения менопаузальной гормональной терапии с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний служит выбор правильного момента для инициации терапии, когда эндотелиальная дисфункция уже существует, но клинической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, отражающей глубокие структурные нарушения сосудистой стенки, еще не произошло. Опираясь на возраст как один из маркеров сосудистого старения, международные экспертные организации определили верхний временной предел инициации менопаузальной гормональной терапии. Однако трудно установить преждевременное старение сосудов на фоне длительно действующих факторов эндотелиальной дисфункции, поэтому пациентки, начинающие принимать менопаузальную гормональную терапию в рамках «окна возможностей», могут оказаться в группе риска по развитию венозного и артериального тромбоза. Таким женщинам целесообразно проводить профилактику тромбофилических осложнений.

Предотвращение тромбоэмболических, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий, связанных с тромбофилией и эндотелиозом, подразумевает использование комплекса мероприятий, включающих прием

препаратов для нормализации функций коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также эндотелия [56]. К этим средствам относятся прямые и непрямые антиагреганты, антикоагулянты и, кроме того, препараты с опосредованными эффектами, например глюкокортикостероиды и витамины группы В.

Широко применяемые терапевтически антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и дипиридамола) нередко рекомендуются гинекологами как средства защиты от возможного негативного влияния менопаузальной гормональной терапии на сосуды. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты способствуют высвобождению эндотелием простагландина I₂, ингибируют циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, подавляют образование тромбосана A₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Аспирин в дозе 80–100 мг остается единственным возможным средством профилактики инсультов и инфарктов при синдроме липких тромбоцитов. Предупредить избыточную агрегацию можно также с помощью ингибитора фосфодиэстеразы дипиридамола, использование которого приводит к росту концентрации плазменного аденозина и подавлению функции тромбоцитов. К сожалению, 10–38% лиц в популяции имеют низкую чувствительность (резистентность) тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте. Побочные реакции, возникающие при приеме антиагрегантов, связаны с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, «аспириновой астмой», развитием тромбоцитопении, геморрагическими осложнениями.

Главное ограничение применения антиагрегантов состоит в их избирательном действии на тромбоцитарное звено гемостаза. Не влияя на внутрисосудистое свертывание, они не обладают достаточным для профилактики венозной



тромбоэмболии противотромботическим эффектом. Меняя баланс молекул, продуцируемых эндотелием, антиагреганты предотвращают формирование пристеночного тромба в области атеросклеротической бляшки, но не обеспечивают собственно защиты эндотелия. Поэтому сфера их применения связана с профилактикой тромбообразования в коронарных и церебральных сосудах при состоявшемся атеросклерозе. Клинически манифестированный атеросклероз является противопоказанием к назначению гормональной терапии, следовательно, польза от антиагрегантов в гинекологической практике сомнительна.

Прямые антикоагулянты – гликозаминогликаны синтезируются в эндотелии. Поддержание отрицательного заряда сосудистой стенки, ее селективной проницаемости, регуляция водного обмена, почечной фильтрации, защита эндотелия от повреждения и действия токсических веществ, восстановление поврежденного эндотелия – все это относится к функциям гликозаминогликанов. На гемостаз гликозаминогликаны действуют, стимулируя выделение тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента, активируя процессы фибринолиза. Эти соединения оказывают сильнейшее антитромботическое действие, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов. Семейство гликозаминогликанов включает несколько молекул синтетического и натурального происхождения.

Нефракционированный гепарин по механизму действия – прямой ингибитор тромбина. Действие гепарина обусловлено тем, что в комплексе с антитромбином III он ускоряет инактивацию тромбина, фактора Ха и в меньшей степени факторов XIIa, XIa и IXa. Применение нефракционированного гепарина может приводить к возникновению гепарин-индуцированной тром-

боцитопении, а его длительный прием – способствовать развитию остеопороза и истощению антитромбина III, что может вызвать состояние гиперкоагуляции и тромбоз. С целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний нефракционированный гепарин не применяется.

Деполимеризация нефракционированного гепарина позволила синтезировать низкомолекулярные гепарины, которые действуют преимущественно на фактор Ха, мало влияя на фактор IIa, поэтому их эффект более выражен, а требуемая доза ниже, чем у нефракционированного гепарина. Низкомолекулярные гепарины значительно реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, имеют высокую биодоступность (85 против 30% у нефракционированного гепарина), быстро всасываются при подкожном введении, длительно действуют, обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом. Преимущественное влияние низкомолекулярных гепаринов на внутрисосудистое свертывание крови определяет точку их приложения: они назначаются с целью профилактики венозной тромбоэмболии [57]. Прямые антикоагулянты в акушерско-гинекологической практике используются главным образом для профилактики послеоперационных тромботических осложнений, а также венозного тромбоза у беременных и родильниц.

Преимущественным действием на эндотелий отличается другой, высокоочищенный гликозаминогликан натурального происхождения, 90% которого абсорбируются сосудистой выстилкой, – сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) [58, 59]. Сулодексид представляет собой естественную смесь, состоящую на 80% из быстродвижущей гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к антитромбину III и на 20% из дерматансульфата с аффинностью к кофактору гепарина II. Гепариноподобная фракция слабо

взаимодействует с фактором IIa посредством антитромбина III, но сильнее и дольше ингибирует фактор Ха и, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности. Дерматансульфат благодаря высокой степени связывания с кофактором гепарина II ингибирует фибрин-ассоциированный тромбин и обеспечивает антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является преимуществом по сравнению с системным действием гепаринов. Состав и механизм действия сулодексида позволяют достигать выраженных антитромботического, антикоагулянтного, фибринолитического и вазопротективного эффектов при низком риске развития кровотечения.

Фибринолитическая активность препарата обусловлена широким спектром биологических эффектов и комплексным влиянием на различные звенья системы гемостаза [60]. Среди эффектов сулодексида следует отметить стимуляцию синтеза и секреции простагландина I₂, снижение уровней фибриногена, повышение уровней тканевого активатора плазминогена и редукцию ингибитора активатора плазминогена I в плазме крови, уменьшение вязкости крови, усиление экспрессии фермента липопротеинлипазы, способствующее снижению уровней липидов в крови. Использование препарата Вессел® Дуэ Ф связано со значительной редукцией агрегационной функции тромбоцитов, уровней маркеров эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда, интерлейкинов 1-бета, 6, 8, матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и циркулирующих эндотелиоцитов. Данные свойства позволяют использовать сулодексид в качестве компонента комплексной терапии при различной сердечно-сосудистой патологии, которая является прямым показанием к его назначению [61].

Сулодексид оказывает на эндотелий более выраженное действие по сравнению не только с низ-

комолекулярными гепаринами, но и с антиагрегантами [59]. Защита эндотелия осуществляется независимо от антитромботического эффекта сулодексида с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического эффекта [61]. Действие сулодексида связано и с его способностью повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, увеличивая резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [62, 63]. Исследования на лабораторных животных продемонстрировали положительное влияние суло-

дексида на гликокаликс [64–66], и этот эффект, как и данные об антиоксидантном действии препарата [67], рассматривается в числе механизмов доказанной в клинической практике ангиопротекции у пациентов с сахарным диабетом. Существенное преимущество сулодексида по сравнению с нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами состоит не только в преимущественном влиянии на эндотелий, но и в возможности перорального применения: препарат отличается от гепаринов высокой биодоступностью и эффективен при приеме внутрь. При пероральном приеме концентрация сулодексида в крови нарастает медленно и не достигает пика, необходимого для развития антикоагулянтного действия, что приводит к меньшему риску развития кровотечения, следовательно, препарат характеризуется высоким профилем безопасности.

Высокая клиническая эффективность сулодексида в коррекции дисфункции эндотелия и профилактике тромбозов открывает перспективы для его более широкого использования в гинекологической практике у женщин в постменопаузе, имеющих такие хронические заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, аутоиммунная патология, тромбофилии и другие состояния, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией. Назначение сулодексида пациенткам с высоким риском осложнений эндотелиальной дисфункции может улучшить результаты менопаузальной гормональной терапии, снизить вероятность развития нежелательных явлений на ее фоне в виде венозного и артериального тромбоза и в целом редуцировать риск венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний. ☺

Литература

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 13. P. 1635–1701.
2. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 1. P. 54–63.
3. Eastwood J.A., Johnson B.D., Rutledge T. et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in black and white women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // *J. Women Health.* 2013. Vol. 22. № 9. P. 724–732.
4. Tamura A., Naono S., Torigoe K. et al. Gender differences in symptoms during 60-second balloon occlusion of the coronary artery // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111. № 12. P. 1751–1754.
5. Jug B., Gupta M., Papazian J. et al. Diagnostic performance of 64-slice multidetector coronary computed tomographic angiography in women // *J. Nucl. Cardiol.* 2012. Vol. 19. № 6. P. 1154–1161.
6. Kohli P., Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics // *Circulation.* 2010. Vol. 122. № 24. P. 2570–2580.
7. Levisman J.M., Aspry K., Amsterdam E.A. Improving the positive predictive value of exercise testing in women for coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110. № 11. P. 1619–1622.
8. Wierzbowska-Drabik K., Roszczyk N., Sobczak M. et al. Effect of sex on the diagnostic efficacy of dobutamine stress echocardiography with early atropine administration in the detection of coronary artery disease // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014. Vol. 124. № 3. P. 105–132.
9. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 19. P. 1762–1766.
10. Gall S.L., Tran P.L., Martin K. et al. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life // *Stroke.* 2012. Vol. 43. № 7. P. 1982–1987.
11. Swindell W.R., Johnston A., Sun L. et al. Meta-profiles of gene expression during aging: limited similarities between mouse and human and an unexpectedly decreased inflammatory signature // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 3. ID e33204.
12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
13. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis // *Blood Transfus.* 2011. Vol. 9. № 2. P. 120–138.
14. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в перименопаузе // *Климактерий.* 2009. № 1. С. 8–13.



15. Shadyab A.H., Macera C.A., Shaffer R.A. et al. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 1. P. 35–44.
16. Schmidt F., Kolle K., Kreuder K. et al. Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease // *Clin. Res. Cardiol*. 2015. Vol. 104. № 1. P. 23–30.
17. Brook R.D., Urch B., Dvonch J.T. et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. № 3. P. 659–676.
18. Gandley R.E., Althouse A., Jeyabalan A. et al. Low soluble syndecan-1 precedes preeclampsia // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 6. ID e0157608.
19. Duckles S.P., Miller V.M. Hormonal modulation of endothelial NO production // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol*. 2010. Vol. 459. № 6. P. 841–851.
20. Levin E.R. Membrane oestrogen receptor alpha signaling to cell functions // *J. Physiol*. 2009. Vol. 587. Pt. 21. P. 5019–5023.
21. Karim R., Stanczyk F.Z., Hodis H.N. et al. Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 4. P. 785–790.
22. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz E.R. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2018. Vol. 176. P. 31–37.
23. Quatresooz P., Pierard G.E. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit // *J. Cutan. Pathol*. 2009. Vol. 36. № 1. P. 39–43.
24. Dubey R.K. New insights on actions of estrogen on vascular endothelium // *Maturitas*. 2009. Vol. 63. Suppl. 1. P. S15.
25. Chen J.Q., Cammarata P.R., Baines C.P., Yager J.D. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. Vol. 1793. № 10. P. 1540–1570.
26. Guo J., Krause D.N., Horne J. et al. Estrogen-receptor-mediated protection of cerebral endothelial cell viability and mitochondrial function after ischemic insult in vitro // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010. Vol. 30. № 3. P. 545–554.
27. Abbas S.Z., Sangawan V., Das A., Pandey A.K. Assessment of cardiovascular risk in natural and surgical menopause // *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2018. Vol. 22. № 2. P. 223–228.
28. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 4. P. 483–491.
29. Gast G.C., Pop V.J., Samsioe G.N. et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 2. P. 146–151.
30. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women // *Menopause*. 2009. Vol. 16. № 4. P. 639–643.
31. Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 2. P. 256–261.
32. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A. et al. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 352–358.
33. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M. et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? // *Climacteric*. 2017. Vol. 20. № 4. P. 306–312.
34. Zhu D., Chung H.F., Pandeya N. et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: a pooled analysis of individual data from 17 observational studies // *PLoS Med*. 2018. Vol. 15. № 11. ID e1002704.
35. Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2010. Vol. 19. № 10. P. 1905–1914.
36. Palmasano B.T., Zhu B.T., Eckel R.H., Stafford J.M. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism // *Mol. Metab*. 2018. Vol. 15. P. 45–55.
37. Villa A., Della Torre S., Stell A. et al. Tetradian oscillation of estrogen receptor alpha is necessary to prevent liver lipid deposition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. № 29. P. 11806–11811.
38. Zhang Y., Klein K., Sugathan A. et al. Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 8. ID e23506.
39. Yang H., Mohamed A.S., Zhou S.H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis // *Lipids Health Dis*. 2012. Vol. 1. ID 85.
40. Mascarenhas-Melo F., Sereno J., Teixeira-Lemos E. et al. Markers of increased cardiovascular risk in postmenopausal women: focus on oxidized-LDL and HDL subpopulations // *Dis. Markers*. 2013. Vol. 35. № 2. P. 85–96.
41. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes // *Lancet*. 2014. Vol. 383. № 9983. P. 1973–1980.
42. Anagnostis P., Majeed A., Johnston D.G., Godsland I.F. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? // *Eur. J. Endocrinol*. 2014. Vol. 171. № 6. P. R245–255.
43. Regensteiner J.G., Golden S., Huebschmann A.G. et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 25. P. 2424–2447.
44. Saltevo J., Kautiainen H., Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes // *Gend. Med*. 2009. Vol. 6. № 3. P. 463–470.
45. Kautzky-Willer A., Kamyar M.R., Gerhat D. et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus // *Gend. Med*. 2010. Vol. 7. № 6. P. 571–583.
46. Manteuffel M., Williams S., Chen W. et al. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2014. Vol. 23. № 2. P. 112–119.

47. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W. *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. № 3. P. 397–405.
48. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K. *et al.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 10. P. 3487–3494.
49. Kanasaki M., Srivastava S.P., Yang F. *et al.* Deficiency in catechol-o-methyltransferase is linked to a disruption of glucose homeostasis in mice // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. ID 7927.
50. Fried S.K., Lee M.J., Karastergiou K. Shaping fat distribution: new insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology // *Obesity (Silver Spring)*. 2015. Vol. 23. № 7. P. 1345–1352.
51. De Wit A.E., Giltay E.J., de Boer M.K. *et al.* Associations between testosterone and metabolic syndrome in depressed and non-depressed older men and women // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019. Vol. 34. № 3. P. 463–471.
52. Gündücü N., Görmüş U., Kutay S.S. *et al.* Endogenous sex hormones and their associations with cardiovascular risk factors in postmenopausal women // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 8. P. 588–592.
53. Dube R. Does endothelial dysfunction correlate with endocrinal abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome? // *Avicenna J. Med.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 91–102.
54. Moran L.J., Hutchison S.K., Meyer C. *et al.* A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2009. Vol. 116. № 10. P. 761–770.
55. Lim S.S., Norman R.J., Davies M.J., Moran L.J. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* 2013. Vol. 14. № 2. P. 95–109.
56. Daiber A., Xia N., Steven S. *et al.* New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 1. ID E187.
57. Johnston A., Hsieh S.C., Carrier M. *et al.* A systematic review of clinical practice guidelines on the use of low molecular weight heparin and fondaparinux for the treatment and prevention of venous thromboembolism: implications for research and policy decision-making // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 11. ID e0207410.
58. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide // *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. № 3. P. 229–235.
59. Masola V., Zaza G., Onisto M. *et al.* Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects // *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. № 3. P. 243–254.
60. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // *Drug Des. Devel. Ther.* 2013. Vol. 8. P. 49–65.
61. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases // *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. № 3. P. 263–274.
62. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2011. Vol. 1. № 3. P. 1100–1108.
63. LaMarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. № 4. P. 309–320.
64. Li T., Liu X., Zhao Z. *et al.* Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 53. P. 91350–91361.
65. Eskens B.J.M., Vink H., Van Teeffelen J.W.G.E. Improvement of insulin resistance in diet-induced obese mice by sulodexide, an endothelial glycocalyx mimetic // *J. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014. Vol. 2. № 2. ID 1027.
66. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. *et al.* Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. № 12. P. 2646–2655.
67. Gabryel B., Jarzabek K., Machnik G. *et al.* Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation // *Microvasc. Res.* 2015. Vol. 103. P. 26–35.

Endothelial Dysfunction as a Link Between Climacteric Syndrome and Cardiovascular Diseases

I.V. Kuznetsova, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Cardiovascular morbidity remains the main cause of death among women. Prevention programs significantly reducing the incidence of cardiovascular complications among men were ineffective in the female population, because of the differences in risk factors for cardiovascular disease in men and women. This conditions, on the one hand, the development of gender-oriented cardiological practice, and on the other hand, the gynecologist inclusion in the development and implementation of measures for reducing of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, menopause, sex hormones, menopausal hormone therapy



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  Крокус Экспо

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

Санкт-Петербургский
государственный
университет

Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска?

А.Э. Протасова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Эдуардовна Протасова, protasova1966@yandex.ru

Для цитирования: Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46

В статье рассматриваются вопросы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки. Отмечается, что нормализация уровня фолатов в периферической крови и эритроцитах открывает новые возможности для снижения риска персистенции вируса папилломы человека, развития цервикальной неоплазии и в дальнейшем рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, фолаты

Эпидемиология рака шейки матки

Ежегодно раком шейки матки (РШМ) заболевают более 570 тыс. женщин во всем мире, что составляет 6,6% в общей структуре злокачественных опухолей. Это четвертая по распространенности форма рака у женщин и причина смерти более 311 тыс. человек в год [1].

РШМ относится к опухолям визуальной локализации, что способствует обнаружению рака на ранних стадиях заболевания. Кроме того, у РШМ есть предшествующее заболевание (предрак) – дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial

Neoplasia – CIN). CIN – диспластические изменения в эпителии, нарушение его слоистости. Ежегодно в мире диагностируется более 40 млн новых случаев дисплазий различной степени выраженности (CIN I–III).

Поскольку CIN – это динамический процесс, то может наблюдаться и регрессия, и прогрессия дисплазий. CIN I регрессирует в 90% случаев [2], тогда как CIN II и CIN III только в 40 и 33% случаев соответственно [3]. CIN II+ является истинным (облигатным) предраком шейки матки.

Согласно обновленной Международной классификации болезней 11-го пересмотра 2018 г., дисплазии различной степени выражен-

ности были распределены в разные нозологические рубрики. Так, CIN I внесена в группу «немеэнхимальное доброкачественное новообразование матки, тела матки» (2F31.00), а CIN II (2E66.0) и III (2E66.1) – в раздел «карциномы *in situ* шейки матки» (2E66), что подчеркивает значимость проблемы и должно учитываться при принятии решения о лечении данной когорты больных.

В России РШМ остается глобальной проблемой. В последние десятилетия наблюдаются неуклонный рост заболеваемости инвазивным РШМ и высокие показатели смертности. Общий прирост заболеваемости РШМ в нашей стране в 2005–2017 гг. составил 24,28%. Ежегодно регистрируются более 17 тыс. новых случаев РШМ (17 212 случаев в 2017 г.) со средним возрастом заболевших 52 года [4]. До сих пор у 63% женщин РШМ обнаруживается случайно и только у 37% – активно (при профилактических осмотрах или в ходе диспансеризации). Удельный вес больных РШМ III–IV стадии от числа больных с впервые установленным диагнозом в 2005–2015 гг. составлял до 39%. У каждой десятой женщины заболева-



ние выявляют в терминальной стадии, а у каждой четвертой – в III стадии, когда прогноз крайне не определен [5]. В 2017 г. впервые показатели смертности больных РШМ сравнялись с показателями смертности от рака яичника (наиболее агрессивной формы среди всех онкогинекологических заболеваний) [4].

Возможности профилактики рака шейки матки

В отличие от многих других злокачественных опухолей для РШМ (и CIN) существуют эффективные методы первичной и вторичной профилактики.

Первичная профилактика предполагает проведение мероприятий в отношении лиц, не имеющих признаков заболевания, с целью предотвращения его развития в дальнейшем. Наиболее часто обсуждается такой метод первичной профилактики CIN и РШМ, как вакцинация девочек двухвалентной (2vHPV), четырехвалентной (4vHPV) или девятивалентной (9vHPV) вакциной и мальчиков четырехвалентной (4vHPV) или девятивалентной (9vHPV) вакциной. Вторичная профилактика РШМ основана на социальных скрининговых программах (тестирование на выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) и цервикальный скрининг), направленных на доклиническое обнаружение заболевания и снижение смертности. Однако, согласно данным за 2013–2018 гг., которые представил профессор и главный врач университета Хельсинки P. Nieminen на Всемирном конгрессе Между-

народной федерации гинекологии и акушерства в 2018 г., среди всех заболевших РШМ в Финляндии 58% не проходили цервикальный скрининг или проходили его нерегулярно, а 42% до выявления заболевания четыре раза подверглись скрининговой программе.

Основными (пока нерешенными) проблемами профилактики РШМ и CIN в России остаются отсутствие обязательной вакцинации против ВПЧ в календарях прививок для девочек и женщин, мальчиков и юношей, низкий охват цервикальным скринингом, отсутствие рекомендаций по проведению ВПЧ-тестирования и др.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари 86 стран мира. Чтобы достичь цели (снизить заболеваемость РШМ), охват вакцинацией должен составлять не менее 90% целевой группы населения. В России ВПЧ-вакцинация входит в региональные календари только 27 регионов и в общей сложности затрагивает только 160 тыс. подростков – всего несколько процентов от целевой группы.

Поиск путей эффективной первичной профилактики ВПЧ, его персистенции и прогрессии крайне актуален и должен быть направлен на здоровую популяцию женщин.

Вирус папилломы человека как причина рака шейки матки

Напомним, что ВПЧ представляет собой небольшой двуспиральный безоболочечный

ДНК-содержащий вирус семейства *Papillomaviridae*. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, обнаружено и описано более 200 типов ВПЧ, из которых только 45 типов могут инфицировать эпителиальный слой урогенитального тракта [6, 7]. ВПЧ поражает только стратифицированные эпителиальные ткани и является наиболее распространенным вирусом, передаваемым половым путем.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Основным механизмом передачи ВПЧ – половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), возможна передача и при кожном контакте [8]. Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет.

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска инициирует развитие CIN, повышает риск возникновения РШМ [9]. С ВПЧ ассоциированы 99% случаев РШМ, 90% опухолей области заднего прохода, 40% случаев рака влагалища и вульвы, 10–15% случаев злокачественных опухолей ротовой полости и гортани. Именно ВПЧ 16 и 18 ответственны за 71% случаев инвазивного РШМ, а 31, 33, 45, 52 и 58-е типы выявляются в еще 19% случаев [10]. Так, отношение шансов РШМ, ассоциированного с ВПЧ-16, к ВПЧ неонкогенного типа составляет 435, а, например, отношение шансов рака легкого у курящих против рака легкого у некурящих – всего 83.

Методика определения ДНК ВПЧ (ВПЧ-тестирование), которая во многих странах мира используется в рамках первичного скрининга женской популяции и характеризуется более высокой (на 37,5%) чувствительностью по сравнению с ПАП-тестом, позволяет:

Джес® Плюс, содержащий Метафолин, может стать оптимальным источником фолатов для женщин репродуктивного возраста, ведущих половую жизнь и нуждающихся в контрацепции, поскольку позволяет нормализовать уровень фолатов в организме, тем самым способствуя снижению риска персистенции ВПЧ, развития дисплазии и вероятности ее прогрессии

гинекология

- ✓ выявить женщин с минимальным риском развития РШМ;
- ✓ сосредоточить внимание на пациентках с высоким риском CIN и РШМ;
- ✓ определить тех, кто нуждается в дальнейшем обследовании;
- ✓ увеличить интервалы скрининга ввиду более высокой чувствительности по сравнению с цитологическим исследованием;
- ✓ установить факт трансформации клеток в случае экспрессии онкомаркеров p16 и ki-67;
- ✓ не проводить ненужную кольпоскопию и снизить риск пропустить заболевание [11].

Однако на сегодняшний день в России ВПЧ-тестирование не используется в программах скрининга и не входит ни в один приказ о порядке проведения диспансеризации населения.

Вместе с тем в настоящее время в США к основным факторам риска развития РШМ отнесены курение, семейная история РШМ, многоплодная беременность, недостаточное потребление фруктов и овощей и только потом ВПЧ. С учетом распространенности ВПЧ, естественной истории его течения, возможности как регрессировать, так и персистировать и прогрессировать, необходим поиск эффективных и, главное, массовых методов первичной профилактики ВПЧ и CIN [2].

Доказано, что даже самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции и ни один из существующих методов лечения ВПЧ не является эффективным. Таким образом, поиск методов, снижающих риски персистенции ВПЧ, развития диспластических изменений эпителия шейки матки и прогрессии от легкой степени к тяжелой и далее в преинвазивный и инвазивный рак, имеет огромное практическое значение.

Фолатный статус и развитие цервикальных дисплазий

С. J. Piyathilake и соавт. (2014) пришли к выводу, что персистенция ВПЧ и развитие CIN и РШМ зави-

сят от метилирования ДНК самого вируса [12].

Полноценное метилирование ДНК ВПЧ после внедрения в клетку способствует подавлению синтеза его онкобелков. Онкобелки E6 и E7 оказывают следующие эффекты: стимулируют клеточную пролиферацию, препятствуют апоптозу раковых клеток, подавляют выработку интерферона, нарушают защитные регуляторные механизмы репарации ДНК, что способствует дестабилизации генома [13]. Внедрившись в клетку, ВПЧ использует донаторы метильных групп человеческого организма (фолаты и витамин B₁₂) для метилирования (стабилизации) собственной ДНК. Метилирование генома ВПЧ-16 зависит от уровня фолатов как донаторов метильной группы и ведет к значительному подавлению синтеза онкобелков (в частности, E6). Достижение оптимального уровня фолатов может приводить к снижению экспрессии генов онкобелков в клетках, инфицированных ВПЧ [12].

Позже в экспериментальной работе (2018), где изучалось влияние уровня фолатов на геномную интеграцию ДНК ВПЧ-16 *in vivo* на новой мышинной модели для быстрой онкогенной трансформации кератиноцитов человека, S. Xiao и соавт. продемонстрировали, что дефицит фолатов в рационе приводит к индуцированному канцерогенезу [14]. Авторы исходили из доказанной значимости Метафолина в снижении риска развития многих злокачественных новообразований. Кератиноциты человека, несущие ВПЧ-16, были дифференцированы в трехмерные органотипические плоты ВПЧ-16 в условиях как достаточной концентрации фолатов, так и их дефицита. Затем их подкожно имплантировали самкам мышей Beige Nude XIX с выраженным иммунодефицитом, получавших либо диету с высоким содержанием фолатов (1200 нмоль фолатов/кг пищи), либо диету с дефицитом фолатов

(600 или 400 нмоль фолатов/кг пищи) в течение двух месяцев. Агрессивные злокачественные новообразования сформировались в течение нескольких недель. Раковые опухоли, развившиеся в условиях дефицита фолатов, по сравнению с опухолями, развившимися в условиях достаточной концентрации фолатов, демонстрировали более высокую экспрессию онкогенных белков (E6 в 1,8 раза и E7 в 2,8 раза, $p = 0,001$), а также в 2 раза большую интеграцию ВПЧ-16 в геномную ДНК ($p < 0,05$) [14].

Таким образом, в эксперименте была продемонстрирована связь между степенью экспрессии генов онкобелков E6 и E7 и количеством употребляемых фолатов и установлено, что диета с низким содержанием фолатов приводит к увеличению экспрессии генов онкобелков в инфицированных ВПЧ клетках [14].

В другой серии работ было показано, что именно фолаты участвуют в синтезе ДНК и предотвращают ее изменения путем метилирования [15], а дефицит фолатов ограничивает синтез ДНК, что особенно значимо для быстроделющихся клеток, например эпителиальных, подвергающихся воздействию ВПЧ [16].

Оказалось, что в персистенции ВПЧ и дальнейшем развитии дисплазии и РШМ важную роль играет нестабильность генома и эпителиальных клеток, что также зависит от уровня метилирования (стабилизации) ДНК [17]. Вирусная ДНК встраивается в поврежденные «ломкие» участки ДНК эпителиальных клеток и приводит к их изменению с последующим накоплением мутаций и злокачественной трансформации [18].

A. Kondo и соавт. (2011) установили, что оптимальная концентрация фолатов в сыворотке крови ассоциируется со снижением относительного риска развития CIN умеренной степени и выше [19]. Таким образом, нормализация уровня фолатов в периферической крови и эритроцитах открывает

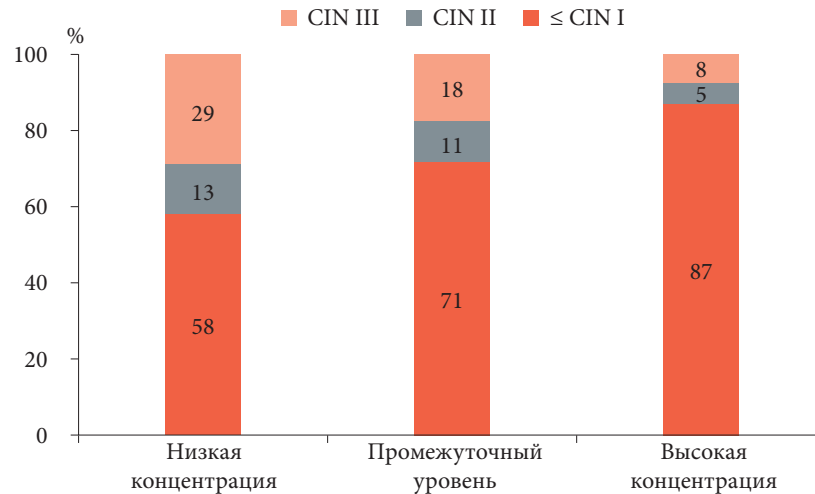


новые возможности для снижения риска персистенции ВПЧ и развития CIN.

Не менее важен вопрос влияния фолатного статуса на возможность регресса уже развившейся дисплазии шейки матки. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное Z. Asemi (2016) и соавт., с участием 58 женщин в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом CIN I, разделенных случайным образом на две группы для приема 5 мг/сут фолевой кислоты (n = 29) и плацебо (n = 29), показало, что в группе женщин, получавших фолаты, CIN I регрессировала в 83,3% случаев, а в группе плацебо – только в 52,0% (p = 0,019) [20].

Более масштабная работа с участием 315 женщин в возрасте 19–45 лет, инфицированных ВПЧ и имеющих CIN различной степени выраженности, доказала, что уровень фолатов в плазме влияет на степень CIN (рис. 1). Получены статистически значимые результаты: у женщин с более высокой концентрацией фолатов в плазме ($\geq 14,29$ нг/мл) и более высокой степенью метилирования ВПЧ-16 ($\geq 11\%$) вероятность возникновения CIN II+ была на 75% ниже. Авторы акцентировали внимание на значимости уровня фолатов для разработки профилактических мер в контроле за ВПЧ-ассоциированными CIN [12]. Последующие исследования лишь подтвердили полученные результаты. J. Yang и соавт. (2018) установили, что концентрация фолатов в сыворотке крови обратно пропорциональна риску развития CIN II и III (рис. 2) [21].

Таким образом, знания о влиянии фолатов на повышение риска персистенции ВПЧ и развитии цервикальных дисплазий, а также их прогрессии могут быть полезными для разработки профилактических мер в контроле за ВПЧ-инфицированными пациентками [12]. Им может быть рекомендован прием фолатов с целью оптимизации их уровня в организме [22].



Примечание. Высокая концентрация – концентрация фолатов в плазме $\geq 14,29$ нг/мл и степень метилирования ВПЧ-16 $\geq 11\%$; низкая концентрация – концентрация фолатов в плазме $< 14,29$ нг/мл, степень метилирования ВПЧ-16 $< 11\%$.

Рис. 1. Влияние уровня фолатов и степени метилирования ВПЧ-16 на степень CIN

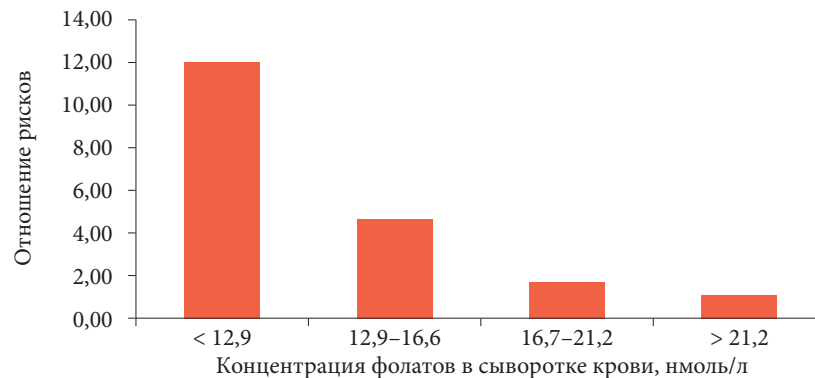


Рис. 2. Концентрация фолатов и риск развития CIN

Заключение

К сожалению, с помощью терапии полностью устранить ВПЧ невозможно. Наиболее перспективное и патогенетически обусловленное звено в борьбе с CIN и РШМ – выявление факторов риска, которые подразделяются на контролируемые и неконтролируемые. Повлиять можно только на контролируемые риски, один из которых – уровень фолатов в организме.

Помимо восстановления фолатного статуса, безусловно, необходимы полноценное питание, отказ от курения и уменьшение влияния социально значимых факторов: частая смена половых партнеров, раннее начало половой жизни, ранние беременности,

несоблюдение половой гигиены и др.

Сегодня в арсенале врачей имеется низкодозированный комбинированный оральная контрацептив, содержащий Метафолин (Джес® Плюс). Одним из показаний к его назначению является контрацепция у женщин с дефицитом фолатов. Препарат может стать оптимальным источником фолатов для женщин репродуктивного возраста, ведущих половую жизнь и нуждающихся в контрацепции, поскольку его прием позволяет нормализовать уровень фолатов в организме, что само по себе может способствовать снижению риска персистенции ВПЧ, развития дисплазии и вероятности ее прогрессии. 🍀

гинекология

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
2. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008. Vol. 36. № 6. P. 650–655.
3. Zhao W., Hao M., Wang Y. et al. Association between folate status and cervical intraepithelial neoplasia // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 70. № 7. P. 837–842.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017.
6. International Human Papillomavirus Reference Center // www.hpvcenter.se.
7. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F55–F70.
8. Соловьев А.М., Логвинова Д.В. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // *Лечащий врач*. 2013. № 3. С. 37–42.
9. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
10. Bhatla N., Denny L. FIGO Cancer Report 2018 // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143. Suppl. 2. P. 2–3.
11. Vesco K.K., Whitlock E.P., Eder M. et al. Screening for cervical cancer. A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force: evidence syntheses, No. 86. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
12. Piyathilake C.J., Macaluso M., Chambers M.M. et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation associated risk of developing higher grades of CIN // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2014. Vol. 7. № 11. P. 1128–1137.
13. Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Ковчур П.И. и др. Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011. № 1. С. 96–106.
14. Xiao S., Tang Y.S., Kusumanchi P. et al. Folate deficiency facilitates genomic integration of human papillomavirus type 16 DNA in vivo in a novel mouse model for rapid oncogenic transformation of human keratinocytes // *J. Nutr.* 2018. Vol. 148. № 3. P. 389–400.
15. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3. № 1. P. 21–38.
16. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 35. С. 66–75.
17. Cervical cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology // www.nccn.org.
18. Fang J., Zhang H., Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy // *Tumour. Biol.* 2014. Vol. 35. № 6. P. 5083–5093.
19. Kondo A., Asada Y., Shibata K. et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011. Vol. 37. № 4. P. 331–336.
20. Asemi Z., Vahedpoor Z., Jamilian M. et al. Effects of long-term folate supplementation on metabolic status and regression of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Nutrition*. 2016. Vol. 32. № 6. P. 681–686.
21. Yang J., Yang A., Wang Z. et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108. № 5. P. 1034–1042.
22. Abike F., Engin A.B., Dunder I. et al. Human papillomavirus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. № 1. P. 209–214.

Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor?

A.E. Protasova, MD, PhD, Prof.

Saint Petersburg State University

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

Contact person: Anna E. Protasova, protasova1966@yandex.ru

The article discusses the possibilities of cervical cancer primary and secondary prevention. It is noted that the normalization of folate levels in peripheral blood and red blood cells opens up new opportunities to reduce the risk of human papillomavirus persistence, cervical neoplasia development and further cervical cancer.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, folates

Конгресс-оператор



26
ноября
2019



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОРУМ

ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ
СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПОДДЕРЖКЕ МЗ РФ

ОТДЕЛ ПРОДАЖ
+7(985) 197 98 38
+7(495) 650 24 76

ВХОД ПО РЕГИСТРАЦИИ
НА САЙТЕ **MMIF-FORUM.RU**

НАШИ ПАРТНЕРЫ

Health age.
АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ



ИНВЕСТИЦИИ
В МЕДИЦИНУ



Doc For You
Врач для тебя



mmif_forum

III Международный медицинский
инвестиционный форум



г. Москва
ул. Трубецкая д. 8

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

XIII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

XI научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ) по материалам конгрессов Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, международных конгрессов по гастроэнтерологии и эндокринологии 2019»

15 ноября

II Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

22 ноября

X юбилейная научно-практическая конференция
«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом «Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

4 декабря

XIV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22 EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU WWW.DISCOVERYMED.RU



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

X

M O S C O W

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

M O S K B A

Manage Pain
International Interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
международный конгресс
Manage pain



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



ДЖЕС® ПЛЮС: забота о здоровье женщины и ее будущих детей



- Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки*)³
- Лечение умеренной формы акне²
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- Рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста^{2,4}

Плюс 451 мкг Метафолина¹ каждый день



Джес® Плюс

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиола бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе; состояние, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитапсир, паритапсир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. Препарат Джес®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, фибриоз поверхности сердца; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания пенисы легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, желлитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хorea Сиденгама), послеродовой период. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 10.12.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, Германия. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.**

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7(495)234-20-00
www.bayer.ru
PP-YZP-RU-0005-1

* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.

1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck KGaA, Швейцария. Метафолин® зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. **2.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). **3.** Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*, 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum *Contraception* 2008, 78: 350. **4.** European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. December 2009.

Реклама