

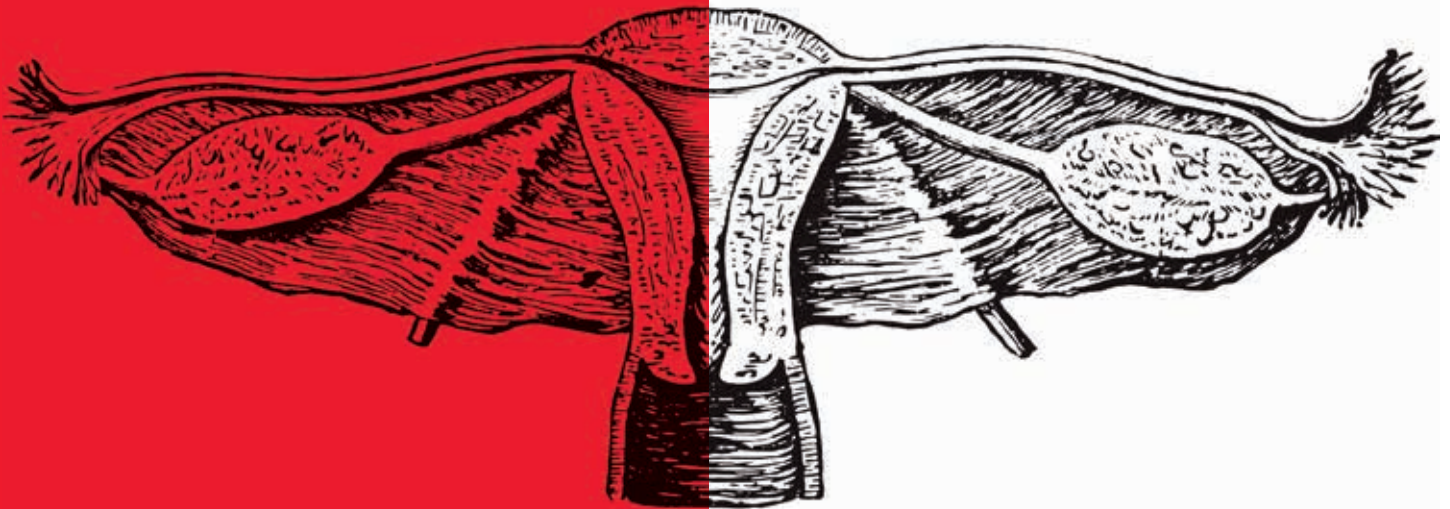
# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№

9

ТОМ 17  
2021



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №1

Эффективность D-маннозы  
в предупреждении  
рецидивов цистита  
у беременных

6

Совершенствование  
методов лечения  
бактериального вагиноза,  
трихомониаза  
и смешанных  
бактериально-  
трихомонадных  
инфекций

36

Альтернативная тактика  
ведения женщин  
с преждевременной  
недостаточностью  
яичников

42



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



## ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ<sup>1,3,4</sup>

РЕКЛАМА

### 3 ДНЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ<sup>1\*</sup>

№1

Единственная вагинальная форма тинидазола в России<sup>2</sup>



Антибактериальное, противогрибковое, противопротозойное действие<sup>1</sup>

3 дня  
курс лечения

Короткий курс повышает комплаентность к терапии<sup>3</sup>

1. Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.2015.

2. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d0%b8%d0%bd%d0%b4%d0%b0%d0%b7%d0%be%d0%bb&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&sf=0&isND=1&regType=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 17.06.2019.

3. Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. – 2015. – № 4. – С. 54–55.

4. CDC 2015. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015,1-140:76

\* Альтернативная схема применения

**Торговое название:** Гайномакс®. **Регистрационный номер:** ЛП-000007 от 20.10.2015. **МНН:** тинидазол + тиоконазол. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиоконазол 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопротозойное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиоконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе; лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в I триместре, во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – головная боль, утомляемость. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. **Срок годности:** 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбил Илач Сан. Лтд. Шти., Турция.

Gyn/RU/062019/33

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ООО «Ацино Рус» 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1. Тел.: +7 (495) 502 9247, e-mail: info\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss.

Организация, принимающая претензии от потребителей по препарату «Гайномакс»: ООО «Ацино Рус», 129110, Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, помещение 1

Телефон: +7 (495) 502-92-47. E-mail: info\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss.

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

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 9.  
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

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

**Руководитель проекта**  
«Акушерство и гинекология»  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 9.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

**Advertising Manager**  
‘Obstetrics and Gynecology’  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, 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. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, 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,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. 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. NEZANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## **Редакция**

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## **Editorial Staff**

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Т.А. ТЕТЕРИНА, М.П. ИЩУК, И.А. АПОЛИХИНА  
Современные подходы к терапии и профилактике рецидивирующих циститов у беременных с применением D-маннозы: результаты проспективного рандомизированного клинического исследования 6
- Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, К.Ю. МАКАРОВ, В.М. КУЛЕШОВ, У.В. ПИЛЕЦКАЯ  
Эмбрионическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста 16
- Х.С. АМЕРХАНОВА, Л.В. ЦАЛЛАГОВА, И.В. КАБУЛОВА  
Реабилитация репродуктивной функции пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия 22
- П.П. ПИХУТ, С.Г. ЦАХИЛОВА, А.Г. БАБЛОЯН  
Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде 26

## Ретроспективные исследования

- Т.А. ОБОСКАЛОВА, А.В. РОТАРУ, М.К. КИСЕЛЕВА, В.И. КОНОВАЛОВ  
Токолиз при угрожающих преждевременных родах 30

## Обзор

- А.Л. ТИХОМИРОВ  
Оптимизация антимикробной терапии в амбулаторной гинекологической практике 36

## Клиническая практика

- Л.В. ЩЕГОЛИХИНА, Е.Ю. БАХТИНА  
Альтернативный подход к лечению женщин с преждевременной недостаточностью яичников 42

## Медицинский форум

- Острые вопросы использования менопаузальной гормональной терапии 46
- Гинекологическая эндокринология: от теории к практике 54

# Contents

## Clinical Studies

- T.A. TETERINA, M.P. ISHCHUK, I.A. APOLIKHINA  
Modern Approaches to the Recurrent Cystitis Treatment and Prevention in Pregnant Women Using D-Mannose: Results of a Prospective Randomized Clinical Trial 6
- T.M. SOKOLOVA, I.O. MARINKIN, K.Yu. MAKAROV, V.M. KULESHOV, U.V. PILETSKAYA  
Embryonic Therapy of Vulvovaginitis in Women of Reproductive Age 16
- Kh.S. AMERKHANOVA, L.V. TSALLAGOVA, I.V. KABULOVA  
Rehabilitation of the Reproductive Function of Patients with Tubal-Peritoneal Infertility 22
- P.P. PIKHUT, S.G. TSAKHILOVA, A.G. BABLOYAN  
The Role of Hepcidin in the Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia in the Postpartum Period 26

## Retrospective Studies

- T.A. OBOSKALOVA, A.V. ROTARU, M.K. KISELEVA, V.I. KONOVALOV  
Tocolysis in Threatened Preterm Labor 30

## Review

- A.L. TIKHOMIROV  
Optimization of Antimicrobial Therapy in Outpatient Gynecological Practice 36

## Clinical Practice

- L.V. SHCHEGOLIKHINA, Ye.Yu. BAKHTINA  
Modern Possibilities of Placental Therapy in the Treatment of Women with Premature Ovarian Failure 42

## Medical Forum

- Acute Issues of the Use of Menopausal Hormone Therapy 46
- Gynecological Endocrinology: from Theory to Practice 54

XXVII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

## АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

(КОНГРЕСС ПОСВЯЩАЕТСЯ ПАМЯТИ ЧЛЕНА-КОРП. РАН, ПРОФ. ВИХЛЯЕВОЙ Е.М.)



### Председатели конгресса:



заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России, заведующий кафедрой  
акушерства, гинекологии, перинатологии  
и репродуктологии ФПОВ Первого Московского  
государственного медицинского университета  
им. И.М. Сеченова

**Г.Т. Сухих**



заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н., профессор, заведующая  
научно-поликлиническим отделением  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России, президент Международной  
общественной организации «Ассоциация  
по патологии шейки матки и кольпоскопии»  
и Российского общества по контрацепции

**В.Н. Прилепская**



### Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии

#### При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



### Место проведения:

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



### Стоимость и условия участия:

подробная информация на сайте  
[www.medievent.ru](http://www.medievent.ru)



Реклама



### Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: [mail@medievent.ru](mailto:mail@medievent.ru)

### По вопросам спонсорского участия:

#### Ранская Светлана

e-mail: [pro\\_1@medievent.ru](mailto:pro_1@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
моб.: +7 (926) 610-23-74

#### Регистрация участников: менеджер по работе с участниками

#### Скибин Николай

e-mail: [reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66

#### Аккредитация СМИ:

#### Еремеева Ольга

e-mail: [pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)  
моб.: +7 (926) 611-23-59

<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. академика  
В.И. Кулакова

<sup>2</sup> Воронежский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. Н.Н. Бурденко

<sup>3</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Современные подходы к терапии и профилактике рецидивирующих циститов у беременных с применением D-маннозы: результаты проспективного рандомизированного клинического исследования

Т.А. Тетерина, к.м.н.<sup>1</sup>, М.П. Ищук<sup>2</sup>, И.А. Аполихина, д.м.н., проф.<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Александровна Тетерина, palrebra@inbox.ru

Для цитирования: Тетерина Т.А., Ищук М.П., Аполихина И.А. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивирующих циститов у беременных с применением D-маннозы: результаты проспективного рандомизированного клинического исследования // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-6-14

**Цель** – оценить эффективность D-маннозы в комплексной терапии у беременных с острым приступом хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

**Материал и методы.** За 2019–2021 гг. в исследование было включено 40 беременных (средний возраст –  $29,3 \pm 7,0$  года) на сроке до 27 недель с острым приступом цистита и рецидивами цистита вне беременности в анамнезе. После полного клинико-лабораторного обследования все пациентки были разделены на две группы. 20 пациенток первой группы принимали антибактериальный препарат (фосфомоцина трометамол 3 г однократно или амоксициллина клавуланат 875 мг три раза в день в течение пяти дней) и D-маннозу в интермиттирующем режиме до родоразрешения, 20 пациенток второй группы – только антибактериальный препарат.

**Результаты.** При динамическом наблюдении беременных до родоразрешения в первой группе на фоне интермиттирующей терапии D-маннозой зафиксировано снижение уровня рецидивов в шесть раз по сравнению со второй группой. Наибольшее число рецидивов пришлось на первый и второй триместры (до 22 недель), что скорее всего обусловлено физиологическими изменениями мочеполовой системы беременной и состоянием относительной иммуносупрессии.

**Выводы.** Результаты динамического наблюдения и профилактического приема D-маннозы на протяжении всей беременности показали эффективность D-маннозы в предупреждении рецидивов цистита у беременных. Частота рецидивов у принимавших D-маннозу в профилактических целях была существенно ниже, чем у беременных, не получавших ее. Для валидации результатов данного исследования необходимы дальнейшие многоцентровые исследования. Тем не менее первоначальные выводы свидетельствуют об эффективности D-маннозы в предупреждении рецидивов цистита и ее безопасности у беременных.

**Ключевые слова:** хронический (рецидивирующий) цистит у беременных, беременность, D-манноза, Цистэль Пренатал





## Введение

Заболеемость циститом в России составляет 26–36 млн случаев в год, или 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год. Особенностью воспалительных заболеваний мочевыводящих путей является тенденция к рецидивирующему течению: по данным литературы, обострение цистита в течение шести месяцев после возникновения первичного эпизода возникает у каждой третьей женщины [1–4]. Распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных достигает 8–10%: бессимптомная бактериурия (ББУ) – 2–10% и более [4, 5], острый цистит – 1–3% [4, 6, 7], острый пиелонефрит – менее 1% [7, 8]. При этом ИМП чаще развивается во втором и третьем триместрах беременности и только у 10–20% – в первом триместре [8, 9]. У 20–40% беременных в отсутствие лечения ББУ возникает пиелонефрит [2].

Одним из факторов рецидивирования считается способность бактерий образовывать биопленку (мукополисахаридный комплекс). Формирующиеся хронические очаги инфекции с последующим развитием устойчивости к антибиотикам усложняют тактику лечения. Кроме того, клеточная стенка бактерий *Escherichia coli* имеет крошечные пальцевидные выступы, которые содержат на поверхности сложные молекулы, называемые лектинами. Лектины действуют как клеточный клей. Они связывают бактерии со стенкой мочевого пузыря. Бактерии, прикрепившись к маннозосодержащим рецепторам стенки мочевого пузыря, не удаляются при мочеиспускании [10–12].

В современных клинических рекомендациях предусмотрено проведение скрининга на выявление цистита и ИМП у беременных при первом посещении врача ввиду угрозы тяжелых осложнений у матери и плода [13].

Лечение хронического цистита у беременных заключается в устранении причин, вызвавших хроническое воспаление. Лечение комплексное и направлено

на восстановление нарушенной уродинамики, ликвидацию очагов реинфекции, компенсацию сопутствующих заболеваний и др. Антибактериальное лечение при хроническом цистите проводят только после бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным лекарственным средствам. Следует отметить, что длительное и частое применение антибиотиков приводит к нарушению влагалищной микрофлоры и флоры кишечника, развитию тяжелых дисбиозов влагалища и кишечника, формированию полирезистентных штаммов бактерий. В связи с этим возрастает актуальность применения натуральных природных заменителей химических препаратов, которые крайне редко вызывают нежелательные побочные реакции, а в комбинации с антибактериальными препаратами потенцируют их лечебный эффект. Как следствие – сокращение длительности антибактериальной терапии, повышение ее эффективности, снижение риска возникновения побочных эффектов. Манноза (D-манноза) наряду с фруктозой, глюкозой и другими природными веществами относится к группе простых сахаридов. D-манноза – моносахарид (моноз), который представлен двумя таутомерными формами – циклической и линейной [14]. Таутомерия играет важную роль в химических процессах внутри живых организмов. В естественной природе D-манноза содержится в растениях тропических и субтропических широт, в частности плодах цитрусовых деревьев. D-манноза относится к минорным сахарам и в организме человека участвует в синтезе гликопротеидов, гликолипидов, иммунных тел (лимфоцитов, фагоцитов), играющих основную роль в системе рецепции между клетками. 7–10% суточной потребности D-маннозы синтезируются в организме человека в процессе метаболизма, остальное количество D-манно-

зы должно поступать с продуктами питания или в виде пищевой добавки.

В пищевых продуктах D-манноза входит в состав гомогенных или гетерогенных полисахаридов, не расщепляющихся под воздействием кислот и ферментов желудочно-кишечного тракта человека. Длительное снижение концентрации D-маннозы в крови приводит к нарушению синтеза не только клеточных рецепторов и клеточных структур, но и углеводной части иммунных тел. В результате синтеза гликопротеидов и гликолипидов с меньшим количеством молекул D-маннозы нарушается система рецепции в сторону ее упрощения. В этом случае защитные функции организма против попадания чужеродных микроорганизмов и формирования патологических клеток снижаются.

Таким образом, недостаток D-маннозы в организме в течение длительного периода способствует развитию сахарного диабета, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы и в конечном итоге иммунодефицитного состояния [12, 15, 16].

Согласно результатам исследований, введение в рацион питания D-маннозы приводит к нормализации углеводного обмена и постепенной регенерации всех биохимических процессов в клетках. D-манноза обладает низким гликемическим индексом, не нарушает баланс сахара в крови и безопасна для диабетиков. Современные научные данные подтверждают наличие обратной корреляции уровня D-маннозы и глюкозы у больных диабетом [14, 15, 17, 18].

D-манноза обладает пребиотическими свойствами, стимулируя функционирование кишечника и селективно обеспечивая рост бифидобактерий кишечной микрофлоры человека и животных. Имеются немногочисленные данные о пребиотическом действии этого углевода. Коррекция микробиоценоза кишечника является основной составляющей те-

рапии большинства заболеваний человека [19, 20].

Клинические испытания показали чрезвычайную эффективность D-маннозы при мочеполовых инфекциях. От некоторых из них с помощью D-маннозы удается излечиться в течение нескольких дней. При этом побочных эффектов не наблюдается.

D-манноза имеет преимущества перед антибиотиками:

- не влияет на условно-полезную флору и не вызывает дисбактериоз;
- не провоцирует возникновение и рост грибковых инфекций;
- не оказывает дополнительной нагрузки на желудочно-кишечный тракт;
- не вызывает эффекта привыкания у безвредных микроорганизмов [12, 16, 19, 20].

D-манноза связывает *E. coli*, не позволяя ей прикрепляться к стенке слизистой оболочки. В свободном состоянии бактерии вымываются из организма вместе с током мочи или естественными выделениями, не образуя колоний и не вызывая инфекционного заражения. При этом бактерии вымываются только из той среды, для которой их присутствие нетипично. На микрофлору кишечника D-манноза не оказывает подобного влияния. В отличие от других сахаридов D-манноза не расщепляется в желудочно-кишечном тракте. Попадая в кровь, она концентрируется в почках, сохраняя первоначальную структуру, затем растворяется в моче и проникает в другие органы мочевыводящей системы [21, 22].

В европейских рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали эффективность и безопасность биологически активной добавки (БАД), содержащей D-маннозу (2 г), проантоцианидины (140 мг), урсоловую кислоту (7,89 мг) и комплекс витаминов (А, С, D), и проантоцианидинов в монорежиме (240 мг), назначаемых в профилактических целях в течение 24 недель (шесть месяцев) после эпизода острой инфекции мочевыводящих путей у женщин. Показано, что БАД,

содержащая D-маннозу (*per os*), более эффективна в профилактике инфекций мочевыводящего тракта, чем проантоцианидины в монотерапии (240 мг ежедневно). При этом самым частым побочным эффектом оказалась диарея [11, 17].

В эксперименте на мышах показано, что пероральный прием D-маннозы блокирует прогрессирование начальной стадии сахарного диабета. Влияние D-маннозы в образовании регуляторных клеток достигается за счет активации трансформирующего фактора роста (ТФР-бета), одного из наиболее важных иммуносупрессивных цитокинов. Активация ТФР-бета в Т-клетках связана с двумя зависимыми, но комплементарными направлениями: интегрином  $\alpha\upsilon\beta 8$  и активными формами кислорода. Кроме того, D-манноза уже использовалась в лечении врожденных нарушений гликозилирования типа Ib. Бактериальная адгезия к слизистой оболочке, опосредованная фимбриями бактерий, является важным условием для развития инфекций мочеполовых путей. D-манноза, содержащаяся в моче в повышенной концентрации, при взаимодействии с адгезинами фимбрий блокирует адгезию уропатогенных бактерий в уретериях [14, 15, 17, 18, 21, 23, 24].

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность D-маннозы в комбинации с традиционной антибактериальной терапией. Кроме того, D-манноза может способствовать снижению потребности в антибиотикотерапии у беременных.

**Цель** проведенного исследования – оценить эффективность D-маннозы в комплексной терапии у беременных с острым приступом хронического рецидивирующего неосложненного цистита.

## Материал и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах за период

2019–2021 гг. было включено 40 беременных (средний возраст –  $29,3 \pm 7,0$  года) на сроке до 27 недель, обратившихся в акушерские отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России с острым приступом цистита и имевших в анамнезе рецидивы цистита вне беременности.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- возраст от 18 до 40 лет на момент включения в исследование;
- первый и второй триместры физиологически протекающей беременности;
- наличие в анамнезе хронического рецидивирующего неосложненного цистита, при появлении острого приступа сопровождавшегося двумя или более симптомами (боль в нижнем отделе живота при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, ложные позывы, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, жжение при мочеиспускании), лейкоцитурии по данным общего анализа мочи;
- два или более эпизодов острого приступа хронического рецидивирующего цистита в течение последних шести месяцев или три эпизода в течение последнего года;
- подписанное пациенткой письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании; готовность пациентки соблюдать все условия протокола исследования.

Все пациентки после рандомизации методом конвертов были разделены на две группы:

- ✓ первая группа (n = 20): антибактериальный препарат (фосфомицина трометамол 3 г однократно или амоксициллина клавуланат 875 мг три раза в день в течение пяти дней) и БАД к пище Цистэль Пренатал (суточная доза содержит 913 мг D-маннозы, 187 мг (11 мг в пересчете на магний) магния оксида, капсула (желатин, диоксид титана)) по одной капсуле два раза в день во время еды в те-



чение месяца. Затем чередование курсов терапии: две недели приема D-маннозы по одной капсуле два раза в день и две недели перерыва до родоразрешения;

✓ вторая группа (n = 20): только антибактериальный препарат (фосфомицина трометамол 3 г однократно или амоксициллина клавуланат 875 мг три раза в день в течение пяти дней).

Критерием исключения являлся сопутствующий прием фитопрепаратов для лечения и профилактики цистита.

Всем беременным выполнялось полное клинико-лабораторное обследование: физикальное, лабораторное (общий анализ мочи, культуральное исследование мочи), определение жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела), уровня глюкозы крови натощак, а также плановые осмотры и обследования, предусмотренные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Особое внимание уделяли характеру субъективных жалоб, времени их появления, данным анамнеза, преморбидному фону, длительности заболевания, связи с факторами риска, сроком беременности, генеративной функции (паритету, количеству и весу ранее рожденных детей, особенностям родов (естественные или с помощью оперативных пособий), наличие сопутствующих родов осложнений), перенесенным урологическим и гинекологическим заболеваниям, анализу результатов ранее проведенной терапии, перенесенным операциям на органах малого таза, хроническим сопутствующим заболеваниям. Уточняли характер провоцирующих факторов.

Для определения наличия и выраженности лейкоцитурии, гематурии, цилиндрурии

и примеси различных солей исследовали осадок мочи. Для этого у женщин собирали среднюю порцию утренней мочи и исследовали методом проточной цитофлуориметрии – технологии полупроводникового диодного лазера, позволяющей идентифицировать и подсчитывать флуоресцентно-меченные частицы в жидких средах. Автоматический анализатор осадка мочи UF-500i (1000i) (Sysmex согр., Япония), работающий по этому принципу, определяет уровни эритроцитов, лейкоцитов, количество эпителиальных клеток, цилиндров, кристаллов, бактерий с приблизительным разделением на грамотрицательные и грамположительные и грибов. Положительным результатом считали при титре бактерий, по данным UF-500i,  $\geq 10^4$  КОЕ/мл и наличии лейкоцитов свыше 10 в мкл.

Для проведения посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам после туалета наружных половых органов пациентки самостоятельно собирали в стерильную пробирку среднюю порцию мочи – 3–5 мл. Исследование проводили классическим культуральным методом путем посева на питательные среды с последующей видовой идентификацией выделенных микроорганизмов методом времяпролетной MALDI-TOF-MS на масс-спектрометре AutoflexIII (Bruker, Германия) и по биохимическим показателям на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek2Compact (BioMerieux, Франция) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Степень бактериурии не выше  $10^3$  КОЕ/мл, как правило, свидетельствовала об отсутствии воспалительного процесса и являлась результатом «контаминации» (за исключением случаев с наличием клинических симптомов чиста и лейкоцитурии, при повторном выделении микроорганизма из мочи после антибактериальной терапии). При степени бактериурии более

$10^4$  КОЕ/мл оценивали наличие клинических симптомов и лейкоцитарной реакции. Об истинной бактериурии говорили при росте микроорганизмов в титре  $10^5$  КОЕ/мл и выше.

Контрольное обследование пациенток проводили через 14 дней и три месяца после окончания приема антибактериальных препаратов. Далее до родоразрешения женщины находились под динамическим наблюдением.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, Statistica for Windows 10). Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения, 95%-ного доверительного интервала. В случае несоответствия нормальному распределению количественные показатели представлены в виде медианы и интерквантильного разброса.

При сравнении количественных показателей для двух групп использовали критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна – Уитни.

Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность или точного критерия Фишера.

Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В соответствии с поставленной целью и задачами, 40 беременных прошли клинико-лабораторное обследование и получили лечение с применением антибактериальных препаратов и D-маннозы (Цистэль Пренатал).

Средний возраст включенных в исследование составил  $29,3 \pm 7,0$  года, длительность заболевания превысила четыре года с рецидивами более четырех раз в год (табл. 1). Срок беременности на момент включения в исследование в первой группе соста-

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин

Показатель	Среднее значение		p	Стандартное отклонение	
	рецидив	без рецидива		рецидив	без рецидива
Возраст, лет	29,30110	29,37500	0,645129	10,00000	6,384204
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,14286	21,56250	0,638451	2,91139	1,933366
Длительность заболевания, лет	4,21429	5,40625	0,453101	3,31483	3,848832
Количество рецидивов в год	3,85714	4,59375	0,286455	2,11570	1,521022

вил  $8,7 \pm 6,0$  недели, во второй –  $11,9 \pm 7,0$  недели.

Интересно, что беременность в результате экстракорпорального оплодотворения наступила у 10% женщин первой группы и 31,3% – второй. Дебют заболевания большинство пациенток связывали с началом половой жизни. При этом каждая третья женщина первой группы и каждая пятая второй отмечали наследственный характер воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (у матери или сестры).

При активном выявлении жалоб 14 (70%) женщин первой группы и 9 (45%) второй беспокоили патологические выделения из половых путей ( $p > 0,05$ ).

В ходе опроса отмечались такие жалобы, как учащенное моче-

испускание, жжение и резь при мочеиспускании, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, urgentные позывы, а также симптомы опорожнения: затрудненное начало мочеиспускания, напряжение при мочеиспускании, разбрызгивание струи мочи, прерывистое мочеиспускание, дриблинг. Статистически значимых различий между группами не установлено.

Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам выполнялся всем пациенткам согласно клиническим рекомендациям. В нашем исследовании рост бактерий при культуральном исследовании обнаружен в 100% случаев. Структура микробной контаминации мочи представлена на рис. 1.

Масс-спектрометрию осадка мочи применяли для видовой идентификации культивированных микроорганизмов. Метод с высокой достоверностью идентифицировал микроорганизм при  $\geq 10^4$  КОЕ/мл. Так, в первой группе в 1 (5%) случае выявлен *Streptococcus agalactiae*, в 7 (35%) – *E. coli*, в 7 (35%) – *Enterococcus faecalis*, в 4 (20%) – *Klebsiella pneumoniae* и в 1 (5%) – *Str. haemolyticus*. Во второй группе наиболее часто встречалась *E. coli* – 8 (40%) женщин. В 4 (20%) случаях обнаружен *E. faecalis*, в 3 (15%) – *Staphylococcus epidermidis*, в 2 (10%) – *Enterobacter aerogenes* и по одному случаю *Acinetobacter haemolyticus* (5%), *K. pneumoniae* (5%), *S. aureus* (5%) (рис. 1). Статистически значимых различий между группами не зафиксировано.

Согласно намеченному плану исследования и данным культурального исследования мочи с чувствительностью к антибактериальным препаратам, 6 (30%) беременных первой группы получали фосфомицин дважды на ночь, 14 (70%) – амоксициллина клавуланат 875 мг три раза в день в течение пяти дней и Цистэль Пренатал до родоразрешения. 17 (80%) женщин второй группы получали амоксициллина клавуланат 875 мг три раза в день в течение пяти дней и 3 (20%) женщины – фосфомицин дважды на ночь.

В обеих группах проводилось динамическое наблюдение через десять дней, три и шесть месяцев после лечения для клинико-лабораторного обследования и оценки количества и степени тяжести рецидивов.

При динамическом наблюдении беременных до родоразрешения установлено снижение в первой группе (на фоне интермиттирующей терапии D-маннозой) количества рецидивов в шесть раз по сравнению со второй группой (рис. 2). При этом наибольшее число рецидивов пришлось на первый и второй триместры беременности (до 22 недель), что скорее всего обусловлено физиологическими изменениями мочеполовой системы беременной

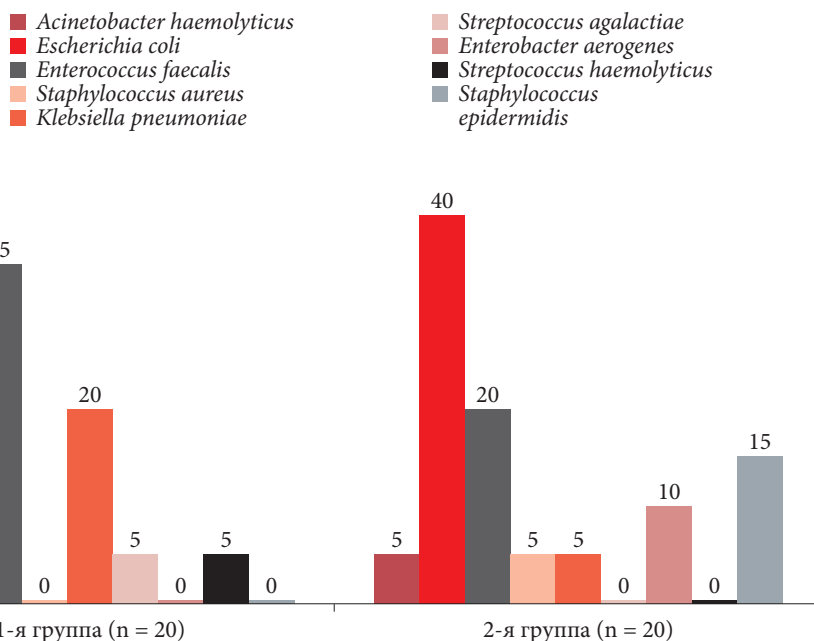


Рис. 1. Результаты культурального исследования мочи беременных до лечения



и состоянием относительной иммуносупрессии (рис. 3). Кроме того, при регрессионном анализе методом Кокса – Мантеля выявлены статистически значимые различия количества рецидивов за период наблюдения до родоразрешения среди женщин, принимавших D-маннозу и не принимавших ее (Cox-Mantel Test  $p = 0,03637$  или Cox's F-Test  $p = 0,00860$ ) (рис. 4).

На визитах в период динамического наблюдения через три и шесть месяцев повторно проводилось культуральное исследование мочи с видовой идентификацией микроорганизма. В отличие от второй в первой группе отмечалось статистически значимое снижение бактериурии (табл. 2), что, вероятно, связано с антиаггезивным эффектом D-маннозы, способствующим выведению бактерий из мочевых путей. D-манноза в моче может связывать и выводить бактерии, такие как *E. coli*, конкурируя за адгезию *E. coli* к эпителиальным клеткам мочевого пузыря [14, 15, 17, 25].

Ни одного сколько-нибудь значимого нежелательного явления не зарегистрировано. Кроме того, при динамическом исследовании уровня гликемии натощак и проведении орального одноэтапного глюкозотолерантного теста не выявлено отклонений от нормы.

Родоразрешение во всех случаях произошло в срок. В 15% случаев применено оперативное родоразрешение по акушерским показаниям. Вес новорожденных в обеих группах был сопоставим: в первой группе –  $3124 \pm 76$  г, во второй –  $3246 \pm 92$  г ( $p = 0,861$ ).

Таким образом, прием D-маннозы ассоциируется с низким гликемическим индексом, не влияет на уровень гликемии натощак и безопасен у беременных.

## Обсуждение

В терапии рецидивирующих циститов у беременных распространенной практикой является борьба с резистентностью *E. coli* методом коррекции антибактери-

альной терапии (увеличение дозы препарата и продолжительности лечения), а также с помощью активного выявления и лечения бессимптомной бактериурии. При этом бактерии приобретают большую устойчивость к антибиотикам широкого спектра действия. Штаммы *E. coli* колонизируют в норме уретилей с помощью ворсинок (пили) 1-го типа. Относительная иммуносупрессия во время беременности и инвазия на поверхность клеток мочевого пузыря обеспечивают *E. coli* защитой. В результате бактерии реплицируют, создавая бактериальный резервуар. В нем бактерии могут оставаться в течение нескольких недель в состоянии покоя. Они не обнаруживаются иммунной системой и защищены от антибиотиков.

Химическая структура D-маннозы позволяет абсорбировать бактерии *E. coli*. По мнению ряда зарубежных авторов, присутствие в моче достаточного количества D-маннозы позволяет связывать бактерии и не допускать колонизации слизистой оболочки мочевого пузыря.

В нашем исследовании впервые сравнивались два разных подхода к профилактике и лечению рецидивирования циститов у беременных. В первой группе после стандартной антибактериальной терапии женщины получали интермиттирующую терапию D-маннозой на протяжении всей беременности, во второй – только курс антибиотиков. Показаны высокая эффективность и переносимость D-маннозы у беременных, а также отсутствие ее влияния на уровень гликемии натощак и вес плода.

В перспективе научные и клинические исследования должны быть продолжены на больших выборках для подтверждения эффективности и безопасности D-маннозы.

## Заключение

В рамках нашего исследования во время динамического наблюдения и профилактического приема D-маннозы на протяже-

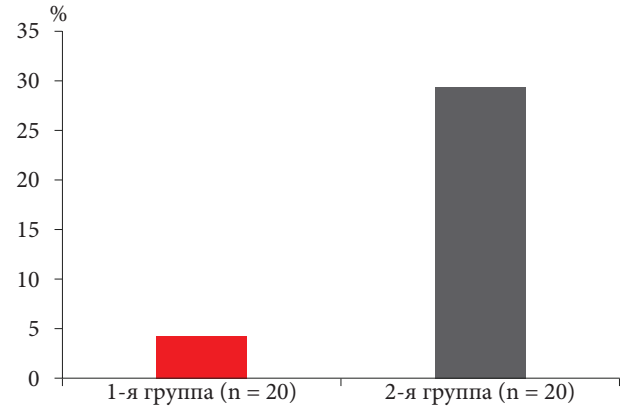


Рис. 2. Количество рецидивов у беременных за период наблюдения

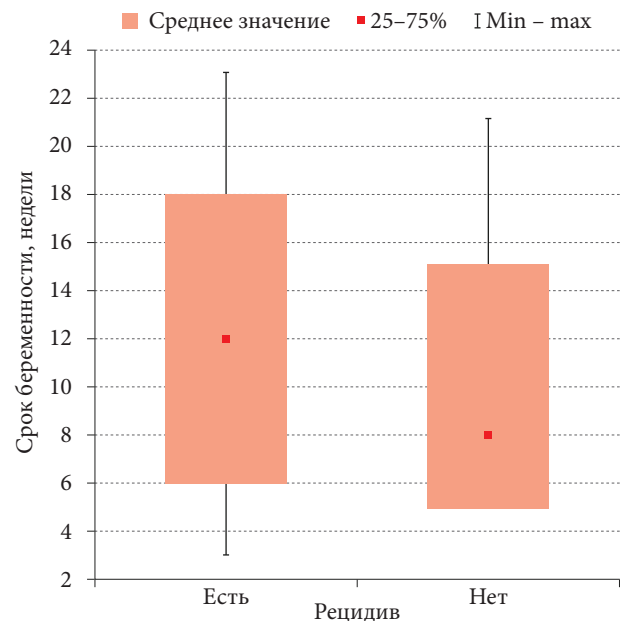


Рис. 3. Количество рецидивов в зависимости от срока беременности в неделях

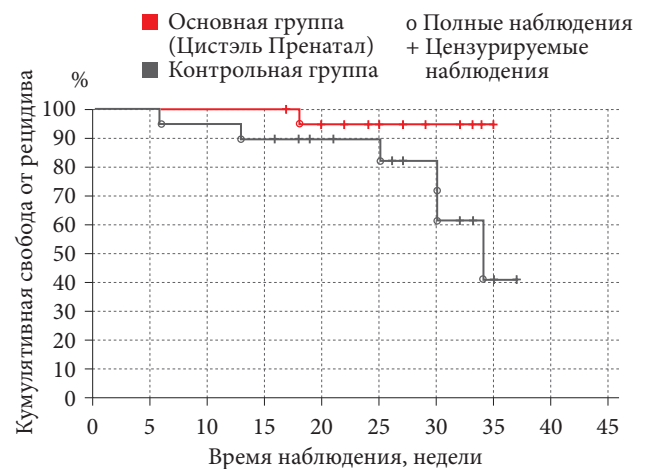


Рис. 4. Статистически значимые различия в количестве рецидивов за период наблюдения, выявленные методом Кокса – Мантеля

Таблица 2. Статистически значимое снижение бактериурии на фоне применения D-маннозы


Микроорганизм	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	через 3 месяца после лечения	через 6 месяцев после лечения	до лечения	через 3 месяца после лечения	через 6 месяцев после лечения
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (35%)*	3 (15%)	3 (15%)*	4 (20%)	4 (20%)	3 (15%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (35%)*	2 (10%)	2 (10%)*	8 (40%)*	3 (15%)	4 (20%)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	0	3 (15%)*	0	0*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (20%)*	2 (10%)	1 (5%)*	1 (5%)	0	1 (5%)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (5%)	0	0	0	1 (5%)	1 (5%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (5%)	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	0	0	0	1 (5%)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	0	2 (10%)	0	0

\* Различия значимы по Хи-критерию Пирсона с  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

нии всей беременности показана эффективность D-маннозы в предупреждении рецидивов цистита у беременных. Частота рецидивов у женщин, принимавших D-маннозу в профилактических целях, была существенно

ниже, чем у беременных, не получивших ее.

Для валидации результатов данного исследования необходимы дальнейшие многоцентровые исследования. Тем не менее первоначальные результаты свиде-

тельствуют об эффективности и безопасности D-маннозы в предупреждении рецидивов цистита у беременных. 

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Mulvey M.A., Klumpp D.J., Stapleton A.E. Urinary tract infections. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press, 2017.
- Клинические рекомендации «Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия». Москва - Казань - Ростов-на-Дону, 2014.
- Тетерина Т.А. Совершенствование методов диагностики и лечения резистентного гиперактивного мочевого пузыря и хронического цистита у женщин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014.
- Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. Вып. 6. С. 109–114.
- Nicolle L., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. № 5. P. 643–654.
- Gilstrap L.C., Ramin S.M. Urinary tract infections during pregnancy // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2001. Vol. 28. № 3. P. 581–591.
- Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210. № 3. P. 219.e1–6.
- Farkash E., Weintraub A.Y., Sergienko R. et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2012. Vol. 162. № 1. P. 24–27.
- Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М., 2020.
- Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Синякова Л.А., Будыкина Т.С. Инфекции мочевыводящих путей при беременности // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 35. С. 34–48.
- Salinas-Casado J., Méndez-Rubio S., Esteban-Fuertes M. et al. Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections // Arch. Esp. Urol. 2018. Vol. 71. № 2. P. 169–177.
- Ho J.M., Juurlink D.N. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 16. P. 1851–1858.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Нормальная беременность». М., 2020.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ:

## D-МАННОЗА

- Блокирует прикрепление E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Streptococcus к слизистой мочевого пузыря<sup>1</sup>.
- В течение 30-60 минут попадает в мочевой пузырь в неизменном виде<sup>2</sup>.
- Не оказывает системного влияния на организм<sup>1</sup>.

## МАГНИЙ

- Ощелачивание мочи повышает эффективность борьбы с инфекциями мочевыводящих путей<sup>3</sup>.

# БЕЗОПАСНОСТЬ:

1. Не оказывает системного действия, попадает в мочевой пузырь практически полностью в неизменном виде<sup>2</sup>.
2. Цистэль® Пренатал — единственное в Российской Федерации средство на основе D-маннозы, предназначенное для применения у беременных и кормящих женщин<sup>4</sup>.
3. Не оказывает влияния на уровень сахара в крови (возможно применение при сахарном диабете)<sup>1</sup>.



1. Gonzalez D.A., Forsthofer S., et al. Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Reproduction* 2019;13(2):119-131. 2. Akce G., Hazilli M., Nihans H. et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoconjugate biosynthesis // *Glycobiology*. 1998. Vol. 8. № 3. P. 285-295. 3. R. Gargan, J. Hamilton-Miller et al. Effect of alkalisation and increased fluid intake on bacterial eradication and relapse in acute European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Volume 12, 1993 / Number 1; P. E34-E38. 4. СРМ № 44.17.19.88.003.00318X.10.2019 от 01.10.2020 с <http://p.ccr.nal.gov.ru/>



Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

14. Chen W., Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGF [beta] superfamily // Nat. Rev. Immunol. 2016. Vol. 16. № 12. P. 723–740.
15. Davis J.A., Freeze H.H. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse // Biochem. Biophys. Acta. 2001. Vol. 1528. № 2–3. P. 116–126.
16. Blomgran R., Zheng L., Stendahl O. Uropathogenic Escherichia coli triggers oxygendependent apoptosis in human neutrophils through the cooperative effect of type 1 fimbriae and lipopolysaccharide // Infect. Immun. 2004. Vol. 72. № 8. P. 4570–4578.
17. Zhang D., Chia C., Jiao X. et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology // Nat. Med. 2017. Vol. 23. № 9. P. 1036–1045.
18. Mayatepek E., Schroder M., Kohlmuller D. et al. Continuous mannose infusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I // Acta Paediatr. 1997. Vol. 86. № 10. P. 1138–1140.
19. McCarty M., Rosso J.Q. Chronic administration of oral trimethoprim-sulfamethoxazole for acne vulgaris // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011. Vol. 4. № 8. P. 58–66.
20. Aydin A., Ahmed K., Zaman I. et al. Recurrent urinary tract infections in women // Int. Urogynecol. J. 2015. Vol. 26. № 6. P. 795–804.
21. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A. et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol. 223. № 2. P. 265.e1–265.e13.
22. Renard J., Ballarini S., Mascarenhas T. et al. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study // Infect. Dis. Ther. 2014. Vol. 4. № 1. P. 125–135.
23. Rădulescu D., David C., Turcu F.L. et al. Combination of cranberry extract and D-mannose – possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: results of a pilot study // Exp. Ther. Med. 2020. Vol. 20. № 4. P. 3399–3406.
24. Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women // BMJ. 2013. Vol. 346. ID f3140.
25. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial // World J. Urol. 2014. Vol. 32. № 1. P. 79–84.

### Modern Approaches to the Recurrent Cystitis Treatment and Prevention in Pregnant Women Using D-Mannose: Results of a Prospective Randomized Clinical Trial

T.A. Teterina, PhD<sup>1</sup>, M.P. Ishchuk<sup>2</sup>, I.A. Apolikhina, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>2</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatyana A. Teterina, palpebra@inbox.ru

**Objective** – to evaluate the therapeutic effectiveness of D-mannose in complex therapy in pregnant women with an acute attack of chronic recurrent uncomplicated cystitis.

**Material and methods.** For 2019–2021, the study included 40 pregnant women (average age –  $29.3 \pm 7.0$  years) at up to 27 weeks with an acute attack of cystitis and the history of recurrent cystitis without pregnancy. After the complete clinical and laboratory examination, all patients were divided into two groups. 20 patients of the first group took an antibacterial drug (fosfomycin trometamol 3 g once or amoxicillin clavulanate 875 mg three times a day for five days) and D-mannose in intermittent mode before delivery, 20 patients of the second group – only an antibacterial drug.

**Results.** During the dynamic observation of pregnant women before delivery in the first group against the background of intermittent therapy with D-mannose, 6-fold decrease in the level of relapses was recorded compared to the second group. The greatest number of relapses occurred in the first and second trimesters (up to 22 weeks), which is most likely due to physiological changes in the urogenital system of pregnant women and the state of relative immunosuppression.

**Conclusions.** The results of dynamic observation and prophylactic administration of D-mannose throughout pregnancy showed the effectiveness of D-mannose in preventing relapses of cystitis in pregnant women. The relapse rate in those who took D-mannose as a prophylaxis was significantly lower than in pregnant women who did not receive this drug. To validate the results of this study further multicenter studies are in need. However, initial findings suggest the efficacy and safety of D-mannose in preventing recurrent cystitis in pregnant women.

**Key words:** chronic (recurrent) cystitis in pregnant women, pregnancy, D-mannose, Cystelle prenatal





Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НИИЦ АГП им.  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

# 2021



**ПЕНЗА**  
5 февраля



**ТЮМЕНЬ**  
22 апреля



**КРАСНОЯРСК**  
14-15 октября



**НОВОСИБИРСК**  
18-19 февраля



**САРАТОВ**  
26-27 апреля



**СМОЛЕНСК+БРЯНСК**  
20 октября



**ВОРОНЕЖ**  
1-2 марта



**ТОМСК**  
20-21 мая



**КРАСНОДАР**  
28-29 октября



**ЯКУТСК**  
29 марта



**ЧЕЛЯБИНСК**  
27-28 мая



**КАЗАНЬ**  
8-9 ноября



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**  
8-9 апреля



**РОСТОВ-НА-ДОНУ**  
3-4 июня



**АРХАНГЕЛЬСК**  
15 ноября



**ВЛАДИКАВКАЗ**  
16 апреля



**ВЛАДИВОСТОК**  
16-17 сентября



**МОСКВА**  
2-3 декабря

**Организационные вопросы:**  
Евгения Тен

Моб.: +7 (929) 675-29-94  
E-mail: e.ten@ctogroup.ru

**ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!  
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ**

Реклама

[WWW.ROAG-PORTAL.RU](http://WWW.ROAG-PORTAL.RU)

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования,  
потому что именно мы его задаем

# Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста

Т.М. Соколова, д.м.н., проф., И.О. Маринкин, д.м.н., проф.,  
К.Ю. Макаров, д.м.н., проф., В.М. Кулешов, д.м.н., проф., У.В. Пилецкая

Адрес для переписки: Ульяна Владимировна Пилецкая, deka2506@rambler.ru

Для цитирования: Соколова Т.М., Маринкин И.О., Макаров К.Ю. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-16-20

**Цель исследования** – оценить эффективность эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием современного комбинированного препарата Гайномакс, оказывающего противомикробное, противогрибковое и противовоспалительное действие.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании участвовали 72 пациентки репродуктивного возраста с диагнозом острого вульвовагинита. На основании жалоб, клинических симптомов и объективного осмотра им назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Пациенток разделили на две репрезентативные группы. Пациентки первой группы получали Гайномакс в стандартной дозе по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней вагинально, пациентки второй – Гайномакс в удвоенной дозе по одному суппозиторию два раза в день вагинально на протяжении трех дней. Проводили гинекологическое обследование, рН-метрию, бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищной жидкости (Фемофлор-16), оценивали динамику клинических симптомов.

**Результаты.** В первой и второй группах отмечалось полное исчезновение неприятного запаха – 91,7 и 88,9% пациенток, ощущений зуда и жжения во влагалище – 91,7 и 94,4% пациенток соответственно. Наблюдались трехкратное увеличение частоты обнаружения *Lactobacillus spp.* со степенью обсемененности  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/мл в первой и второй группах, подавление концентраций облигатно-анаэробных представителей в 8 и 7 раз соответственно (ассоциаций *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, а также *Eubacterium spp.*), факультативно-анаэробных бактерий (*Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.*) в 5,5 и 5 раз соответственно. После лечения дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены ни у одной пациентки.

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую (в обеих группах 100%) и микробиологическую (94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно) эффективность эмпирической терапии Гайномаксом у 72 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинитом.

**Ключевые слова:** острый вульвовагинит, эмпирическая терапия, репродуктивный возраст, антибиотикорезистентность, бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз



На рубеже тысячелетий в наших представлениях произошла настоящая революция. На смену принятому когда-то за аксиому постулату Коха «одна болезнь – один возбудитель» пришло понимание, что в подавляющем большинстве случаев эти состояния имеют смешанную этиологию, а нозологические формы, вызванные единственным патогеном, редки. При ведении пациентки с бактериальным вагинозом или вагинитом акушер-гинеколог должен руководствоваться новыми данными о причинах и патогенезе указанных заболеваний [1–3].

«Одинокие» микробы встречаются нечасто, обычно имеет место «коктейль» из бактерий, грибов, вирусов и простейших. Широкое разнообразие «постоянных обитателей» биотопа обеспечивает его нормальное функциональное состояние, а также препятствует колонизации «внешними» облигатными и факультативными патогенами заболеваний [4]. У одной пациентки одновременно можно наблюдать взаимоисключающие состояния микробиома влагалища. Например, кандидозный или аэробный вагинит, «зачинщики» которого нуждаются в кислороде, и бактериальный вагиноз, вызванный анаэробными микроорганизмами [4, 5].

J. Sobel и соавт. выделяют две разновидности смешанных инфекций: микст-инфекцию и коинфекцию [6]. При микст-инфекции все патогены совместно повреждают слизистую оболочку половых путей, вступая в сложные взаимоотношения, направленные на повышение вирулентности и лекарственной резистентности. Коинфекции выявляются на фоне активного воспалительного процесса, вызванного доминантным возбудителем. Остальные остаются незаметными и проявляют себя только после ликвидации предшественника (явление, часто наблюдаемое на практике) [6]. А. Swidsinski и соавт. утверждают, что бактериальный вагиноз (БВ) – полимикробная биопленка, передаваемая половым путем [7]. БВ – невоспалительный синдром, при котором разросшиеся колонии анаэ-

робиов (включая *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и др.) вытесняют *Lactobacillus* spp. [7, 8]. Для «чистого» БВ клинически характерны только патологические выделения из половых путей. Такие симптомы, как зуд, жжение, диспареуния, присоединяются при колонизации влажных мест кандидами или аэробами. Подобная ситуация не редкость: дефицит лактобактерий и сдвиг pH способствуют образованию ассоциаций бактерий, грибов и даже вирусов. Наиболее частые сочетания – БВ и аэробный вагинит, БВ и кандидозный вульвовагинит [4, 5, 9]. Сочетание урогенитальных инфекций затрудняет выбор тактики лечения.

Антибиотикоустойчивость представляет междисциплинарную и межгосударственную проблему, для эффективного решения которой как на госпитальном, так и амбулаторном уровне необходима консолидация врачей разных специальностей [10]. Рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам ставит перед акушером-гинекологом сложную задачу. Научное обоснование сочетанности большинства вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища заставляет врачей более скрупулезно подходить к диагностике и лечению. Лекарственное средство для местной терапии вульвовагинитов должно «перекрывать» весь спектр вероятных возбудителей за счет входящих в его состав веществ разнонаправленного действия. Во избежание снижения комплаентности вместо нескольких средств целесообразно назначать комбинированный препарат с максимально широким спектром действия, охватывающим большинство потенциальных возбудителей вагинальной инфекции – бактерий, грибов и простейших.

### Материал и методы

Исследование выполнено в 2019–2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Пациентки, участвовавшие в исследовании,

соответствовали установленным критериям: возраст от 18 до 45 лет включительно, клинически верифицированный диагноз «вульвовагинит».

Критерии исключения:

- ✓ гиперчувствительность к одному или нескольким компонентам препарата Гайномакс;
- ✓ прием антисептиков, антимикотиков, антибиотиков на момент включения в исследование;
- ✓ необходимость системного применения глюкокортикостероидов, цитостатиков и системных антибиотиков;
- ✓ документально подтвержденная ВИЧ-инфекция, сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем (хламидийная инфекция, гонорея, трихомониаз), выявленные на этапе скрининга;
- ✓ острые соматические заболевания;
- ✓ период беременности или грудного вскармливания.

Наблюдение за пациентками включало последовательные визиты.

На первом визите (скрининг, включение в исследование) получали письменное информированное согласие пациенток, проводили проверку на соответствие критериям включения, оценивали критерии исключения. После осмотра и взятия материала для анализов (бактериоскопия и pH-метрия влагалищных выделений, анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Фемофлор-16)) на основании жалоб, клинических симптомов пациенткам сразу назначали эмпирическую терапию комплексным антимикробным препаратом Гайномакс. Все пациентки были разделены на две репрезентативные группы. 36 (50%) пациенток первой группы принимали Гайномакс по одному суппозиторию один раз в сутки в течение семи дней, согласно утвержденной инструкции; 36 (50%) пациенток второй группы – Гайномакс по одному суппозиторию два раза в сутки на протяжении трех дней, согласно утвержденной инструкции.

Основными компонентами Гайномакса являются тиоконазол (100 мг) и тинидазол (150 мг). Тиоконазол –

синтетическое противогрибковое средство с высокой активностью в отношении дрожжеподобных и других грибов (дерматофиты). Он эффективен и против бактериальных возбудителей: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., некоторых грамположительных бактерий (включая *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp.). В клинических исследованиях показано, что тиоконазол эффективнее миконазола как по клиническим показателям (98 и 78% соответственно), так и микробиологическим (эрадикация возбудителя – 76 и 67% случаев соответственно). Кроме того, тиоконазол субъективно в два раза более комфортен в применении, чем миконазол [11].

Тинидазол эффективен в отношении протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*) и большинства анаэробных бактерий (*G. vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp.).

Механизм действия тинидазола до конца не изучен. Восстановление нитрогруппы опосредуется ферредоксиновой системой и низким окислительно-восстановительным потенциалом, вырабатываемым только анаэробными бактериями. Этим объясняется тот факт, что поглощение тинидазола у анаэробов происходит активнее, чем у аэробов, хотя тинидазол проникает через клеточные мембраны и тех и других. При восстановительной реакции образуются активные промежуточные вещества, нарастает градиент диффузии, что усиливает поглощение тинидазола [11].

На втором визите, через 10–12 дней после завершения семи- или трехдневной терапии препаратом Гайномакс, проводили контрольное обследование, включавшее повторное гинекологическое обследование, оценку динамики клинических симптомов, показателя pH и микробного пейзажа отделяемого из влагалища (Фемофлор-16). Оценивали удовлетворенность и комп-

лаентность терапии, нежелательные явления, связанные с приемом Гайномакса, определяли долю пациенток с полным излечением, а также регистрировали случаи неэффективности терапии. Все выполняемые медицинские процедуры в рамках исследования были рутинными, используемыми в повседневной клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациенток первой группы составил  $29,2 \pm 1,5$  года, второй –  $28,7 \pm 1,2$  года. На момент обращения за медицинской помощью жалобы и клинические симптомы острого вульвовагинита были типичными: влагалищные выделения с неприятным запахом отмечали 33 (91,7%) пациентки первой группы и 32 (88,9%) – второй, зуд и жжение во влагалище – 34 (94,4%) и 34 (94,4%) женщины соответственно. Гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, серый налет на его стенках при объективном осмотре выявлены у 30 (83,3%) пациенток первой группы и 31 (86,1%) – второй. Творожистые выделения наблюдались у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) пациенток первой и второй группы соответственно, бели жидкой консистенции с сероватым оттенком цвета – у 14 (38,9%) и 16 (44,4%), гноевидные – у 11 (30,6%) и 10 (27,8%) соответственно. Умеренные выделения выявлены у 19 (52,8%) пациенток первой группы и 15 (41,7%) – второй, обильные выделения – в 17 (47,2%) и 21 (58,3%) случае соответственно. Бактериоскопия влагалищных выделений до лечения показала выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся высоким уровнем лейкоцитов, у всех пациенток (100%). Ключевые клетки обнаружены у 14 (38,9%) пациенток первой группы и 16 (44,4%) – второй. Результаты ПЦР в режиме реального времени продемонстрировали превалирование во влагалищной микробиоте условно-патогенных микроорганизмов в клинически значимых концентрациях (таблица). Нормальные микроорганизмы (*Lactobacillus*

Частота обнаружения микроорганизмов, верифицированных в микробиоте влагалища пациенток, в динамике исследования

Микроорганизм	Частота обнаружения со степенью обсемененности $10^6$ – $10^7$ КОЕ/мл			
	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>Нормофлора</b>				
<i>Lactobacillus</i> spp.	3 (8,3%)	10 (27,8%)	4 (11,1%)	12 (33,3%)
<b>Факультативно-анаэробные микроорганизмы</b>				
<i>Enterobacteriaceae</i>	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Streptococcus</i> spp.	11 (30,6%)	1 (2,8%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	8 (22,2%)	1 (2,8%)	6 (16,7%)	1 (2,8%)
<b>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</b>				
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphoromonas</i> spp.	14 (38,9%)	2 (5,6%)	16 (44,4%)	2 (5,6%)
<i>Eubacterium</i> spp.	5 (13,9%)	1 (2,8%)	4 (11,1%)	–
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	5 (13,9%)	1 (2,8%)
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	5 (13,9%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corinebacterium</i> spp.	5 (13,9%)	–	3 (8,3%)	–
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4 (11,1%)	–	4 (11,1%)	–
<i>Atopobium vaginiae</i>	4 (11,1%)	–	5 (13,9%)	–
<b>Дрожжеподобные грибы</b>				
<i>Candida</i> spp.	11 (30,6%)	–	10 (27,8%)	–
<b>Микоплазмы</b>				
<i>Mycoplasma hominis</i>	3 (8,3%)	–	5 (13,9%)	–



spp.) в титрах  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/мл были идентифицированы только у 3 (8,3%) пациенток первой группы и 4 (11,1%) – второй. Структуру дисбиоза представляли в основном облигатно-анаэробные микроорганизмы, среди которых наибольшую этиологическую значимость в развитии воспалительного процесса имели ассоциации *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – 14 (38,9%) и 16 (44,4%) пациенток первой и второй группы соответственно. Достаточно часто встречались факультативно-анаэробные микроорганизмы. Из них наибольшей этиологической значимостью в развитии воспалительного процесса характеризовался *Streptococcus* spp. – 11 (30,6%) и 10 (27,8%) случаев в первой и второй группе соответственно. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* в концентрациях, превышающих физиологическую норму, обнаружены у 11 (30,6%) пациенток первой группы и 10 (27,8%) – второй.

Анализ эффективности эмпирической терапии острого вульвовагинита с использованием препарата Гайномакс показал отсутствие жалоб на патологические влагалищные выделения на втором визите у 34 (94,4%) пациенток первой и 35 (97,2%) пациенток второй группы. Значительное уменьшение объема влагалищных выделений отметили 30 (83,3%) и 29 (80,6%) пациенток первой и второй группы соответственно. На полное исчезновение неприятного запаха, ощущений зуда и жжения во влагалище указали 33 (91,7%) пациентки первой и 34 (94,4%) пациентки второй группы. При объективной оценке нормализация окраски стенок влагалища, умеренный объем и «слизистый» характер выделений зафиксированы у всех участников исследования. У большинства из них бактериоскопия влагалищных мазков после проведенной эмпирической терапии выявила существенное снижение количества лейкоцитов в поле зрения (рис. 1). Показатель pH влагалищных выделений значимо снизился и соответствовал диапазону 4,0–4,9 Ед – 29 (80,6%) пациенток

первой и 30 (83,3%) пациенток второй группы (рис. 2). Результаты ПЦР (Фемофлор-16) по итогам эмпирической терапии острого неспецифического вульвовагинита препаратом Гайномакс показали значительное снижение концентраций условно-патогенных микроорганизмов влагалищной микробиоты, в основном за счет облигатно-анаэробных представителей (таблица). Частота верификации клинически значимого уровня ассоциаций *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp. снизилась после лечения в 8 и 7 раз соответственно. Доля клинически значимого уровня факультативно-анаэробных бактерий *Streptococcus* spp. сократилась в 5,5 и 5 раз соответственно. После терапии дрожжеподобных грибов рода *Candida* не обнаружено ни у одной пациентки (таблица). Эмпирическая терапия препаратом Гайномакс не ассоциировалась с развитием нежелательных явлений, была безопасной и отличалась высокой комплаентностью. Решение проблемы антибиотикорезистентности видится прежде всего в рациональном использовании антибактериальных средств. Комплекс необходимых для этого мероприятий обозначен как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [12].

### Заключение

Клиническая эффективность препарата Гайномакс, который назначали в качестве эмпирической терапии пациенткам с вульвовагинитом – одной из наиболее частых причин обращения за амбулаторной гинекологической помощью, составила 100%, микробиологическая – 94,1 и 93,8% в первой и второй группе соответственно.

Комбинированный препарат Гайномакс последнего поколения характеризуется противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами, высокой эффективностью при вагинитах любой этиологии. Применение препарата ассоциируется с минимальным риском

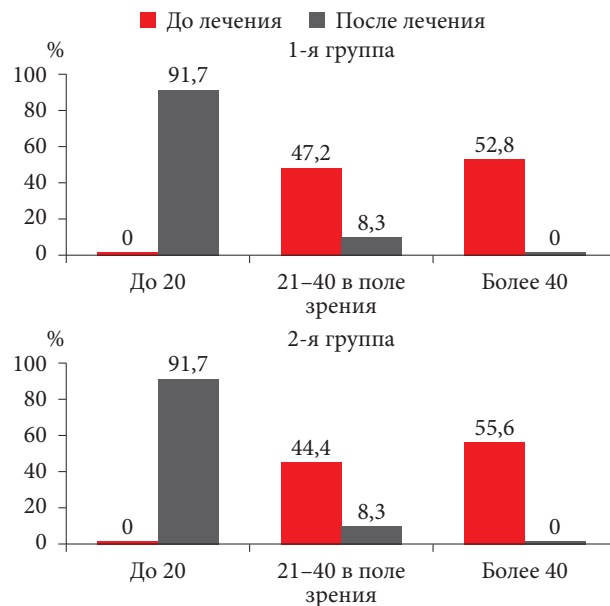


Рис. 1. Количество лейкоцитов (бактериоскопия) до и после лечения

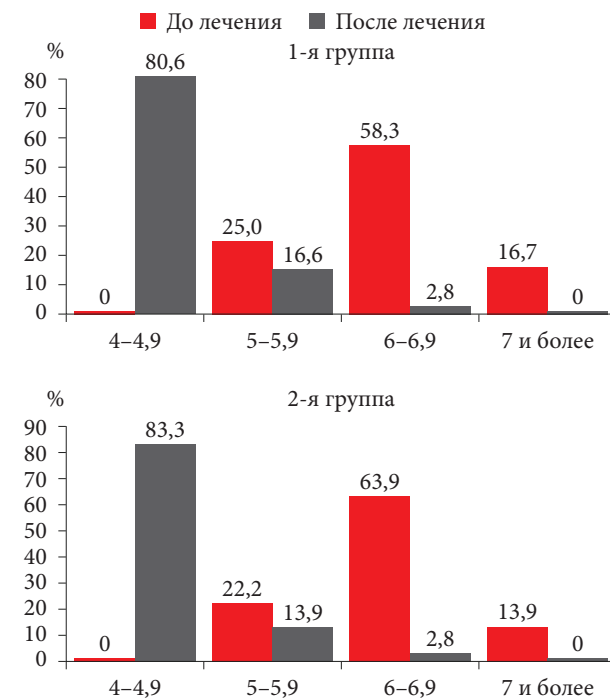


Рис. 2. Показатель pH влагалищных выделений в динамике лечения

резистентности бактерий. Не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата по любой причине, оговоренной в протоколе клинического исследования, что свидетельствует о высокой приверженности больных терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016.
2. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Дисбиоз: однообразие разнообразия. Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 5 (61). С. 73–77.
3. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. Кольпоскопия. Атлас / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019.
4. Савичева А.М., Роговская С.И., Бриль Ю.А. Эра антисептиков: своевременно как никогда. Терапия смешанных вагинальных инфекций: как попасть в несколько целей сразу. Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
5. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 214–223.
6. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. 2013. Vol. 15. P. 104–108.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB) // Histol. Histopathol. 2014. Vol. 29. № 5. P. 567–587.
8. Robertson S.R., McLean R.J.C. Beneficial biofilms // AIMS Bioengin. 2015. Vol. 2. № 4. P. 437–448.
9. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Долгушина В.Ф. и др. Эмпирическая терапия заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019. № 6 (63). С. 71–76.
10. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 5. С. 341–354.
11. Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс® – ЛПИ000007.
12. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva, 2019.

### Embryonic Therapy of Vulvovaginitis in Women of Reproductive Age

T.M. Sokolova, PhD, Prof., I.O. Marinkin, PhD, Prof., K.Yu. Makarov, PhD, Prof., V.M. Kuleshov, PhD, Prof., U.V. Piletskaya

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Ulyana V. Piletskaya, deka2506@rambler.ru

**The aim** of the study is to evaluate the effectiveness of empirical therapy of acute vulvovaginitis using a modern combination drug with antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory effects.

**Material and methods.** The study was carried out in 2019–2020 at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health. Divided into two representative groups. On the basis of complaints, clinical symptoms and objective examination, patients were prescribed empirical therapy with the complex antimicrobial drug Gainomax. In the first group of 1 suppository once a day for 7 days vaginally and in the second group of 1 suppository twice a day vaginally for 3 days. We conducted a gynecological examination, pH-metro, bacterioscopic and bacteriological examination of vaginal fluid (Femoflore-16), assessed the dynamics of clinical symptoms.

**Results.** In the first and second groups, there was a complete disappearance of unpleasant smell – 91.7 and 88.9%, feel of itching and burning in the vagina – 91.7 and 94.4% of patients, respectively. Found a three-fold increase in the detection frequency of *Lactobacillus* spp. with a degree of contamination of  $10^6$ – $10^7$  CFU/ml in the first and second groups, suppression of the concentrations of obligate-anaerobic representatives by 8 and 7 times, respectively (associations of *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., and *Eubacterium* spp.), facultative anaerobic bacteria (*Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* spp.) by 5.5 and 5 times, respectively. Yeast-like fungi of the genus *Candida* were not identified in the groups.

**Conclusion.** The study demonstrated in the first and second groups a high clinical 100 and 100% respectively and microbiological 94.1 and 93.8%, respectively, the effectiveness of empirical therapy Gainomax in 72 women of reproductive age with acute vulvovaginitis.

**Key words:** acute vulvovaginitis, empirical therapy, reproductive age, antibiotic resistance, bacterial vaginosis, genital candidiasis

28–30 ИЮНЯ  
2021 ГОДА

ГИБРИДНЫЙ ФОРМАТ



# ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XIV РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

# Мать и Дитя

Основная тематика научной программы будет тесно связана с пандемией COVID-19: статистика заболеваемости, первые выводы по диагностике, профилактике и лечению COVID-19 у беременных, рожениц, родильниц, новые данные по проблемам репродуктивного здоровья женщин, перенесших COVID-19. Эти и другие актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии, онкогинекологии, репродуктологии будут занимать приоритетные места в научной программе.

## Организаторы



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России



Российское общество  
акушеров-гинекологов

## Руководители форума



Руководитель форума  
академик РАН  
**Сухих Г.Т.**



Президент РООАГ,  
академик РАН  
**Серов В.Н.**

Реклама

Участие в научной программе  
Баранов Игорь Иванович  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта  
Анастасия Князева  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)  
Моб.: +7 (926) 611-23-94  
E-mail: pro\_2@medievent.ru

Регистрация участников  
Николай Скибин  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб.: +7 (929) 646-51-66  
E-mail: reg@medievent.ru

Менеджер по рекламе и PR  
Ольга Еремеева  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)  
Моб.: +7 (926) 611-23-59  
E-mail: pr@medievent.ru

Подробнее на сайте [www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru)



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: mail@medievent.ru | www.medievent.ru

# Реабилитация репродуктивной функции пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия

Х.С. Амерханова, Л.В. Цаллагова, д.м.н., проф., И.В. Кабулова

Адрес для переписки: Хавади Сулеймановна Амерханова, milana0503@mail.ru

Для цитирования: Амерханова Х.С., Цаллагова Л.В., Кабулова И.В. Реабилитация репродуктивной функции пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 22–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-22-24

*Основным методом лечения трубно-перитонеального бесплодия на фоне спаечного процесса на протяжении многих лет остается эндоскопическая коррекция.*

*Проведены обследование и лечение 146 пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия после лапароскопии (средний возраст –  $28,4 \pm 2,3$  года). Все обследованные были разделены на две группы.*

*Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 45 (30,9%) пациенток, вторую – 42 (28,7%) больные, которым в комплексе лечебных мероприятий назначали медицинский озон и магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию соответственно. В контрольную группу вошли 59 (40,4%) пациенток, которые получали традиционное лечение.*

*Проанализированы отдаленные результаты лечения – через три, шесть и 12 месяцев. Согласно полученным данным, методом выбора ранней послеоперационной реабилитации признана магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия, которая характеризуется детоксикационным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием и улучшает микроциркуляцию в органах и тканях, способствуя более быстрому восстановлению менструальной и репродуктивной функции.*

**Ключевые слова:** лапароскопия, гистеросальпингография, трубно-перитонеальное бесплодие, магнито-ИК-свето-лазерная терапия, медицинский озон

## Введение

У женщин фертильного возраста частой причиной нарушения репродуктивной составляющей является бесплодие на фоне спа-

ечного процесса в малом тазу и брюшной полости. Основным методом лечения трубно-перитонеальной формы нарушения фертильности остается лапароскопи-

ческая технология [1–3]. Данная методика широко применяется в повседневной гинекологической практике. Совершенствуются оптическая техника и инструментарий для хирургических манипуляций, что способствует повышению эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия [4, 5].

На эффективность лапароскопического лечения бесплодия, восстановление фертильности женщин репродуктивного периода и наступление беременности влияет множество факторов [3, 6, 7].

## Материал и методы

Проведены обследование и лечение 146 пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия после лапароскопии (средний возраст –  $28,4 \pm 2,3$  года).

Все пациентки были разделены на две группы – основную и контрольную. В свою очередь больных основной группы распределили на две подгруппы. Первую подгруппу составили 45 (30,9%) пациенток, которым проводилась эндоскопическая коррекция с промыванием брюшной полости озонированным раствором и в послеоперационном периоде внутривенная озо-





нотерапия. Во вторую подгруппу вошли 42 (28,7%) больные с трубно-перитонеальной формой бесплодия, которым в схему комплексного лечения включали магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию. Контрольную группу составили 59 (40,4%) пациенток после эндоскопической коррекции спаечного процесса в малом тазу, получавших традиционное лечение.

Распределение больных на группы проводилось методом случайной выборки. Все обследованные были сопоставимы по гинекологическому заболеванию, сопутствующим экстрагенитальным болезням и объему хирургического пособия. Эффективность лечения оценивали общеклиническими и специальными методами (ультразвуковое, эндоскопическое, гистологическое исследование, статистический анализ) ( $p < 0,05$ ). Через три, шесть и 12 месяцев анализировали отдаленные результаты лечения.

### Результаты и обсуждение

Проведен анализ проходимости маточных труб у пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу трубно-перитонеальной формы бесплодия. 37 (25,3%) из 146 обследованных (11 пациенток первой подгруппы, 9 – второй, 17 пациенток контрольной группы) на седьмые сутки после проведенного лечения выполнена динамическая лапароскопия.

Используя контрольную лапароскопию, мы оценивали наличие гиперемии, отека, выпота

в малом тазу, наличие повторно сформированных спаек в малом тазу (рецидив) и брюшной полости. Контрольное лапароскопическое вхождение в брюшную полость позволяло проводить сальпингоовариолизис при рецидиве возникновения спаек и дополнительное орошение малого таза 0,9%-ным озонированным раствором хлорида натрия. Каких-либо осложнений на фоне эндоскопических манипуляций при обследовании и лечении больных не наблюдалось.

При контрольном осмотре на седьмые сутки у 9 (81,9%) пациенток первой подгруппы и 8 (88,9%) больных второй подгруппы основной группы не зафиксировано выпота, гиперемии, отека тканей. Спаечная болезнь во всех случаях была устранена, при введении раствора индигокармина – фаллопиевы трубы проходимы, фимбрии свободны. В контрольной группе к инструментальному разъединению пришлось прибегнуть, когда сформировались рыхлые спайки между фаллопиевой трубой и широкой связкой матки (13 (22,0%) случаев), а также между фаллопиевой трубой и яичником (6 (10,1%) случаев). В послеоперационном периоде осложнений не выявлено. Пациентки были выписаны на седьмые-восьмые сутки.

Через 3–6 месяцев после контрольной лапароскопии в 126 (86,3%) случаях отмечалось восстановление проходимости фаллопиевых труб при гистеросальпингографии (ГСГ). 19 (13,0%) пациенткам основной группы про-

ведена гидроультрасонография. При ГСГ у 37 (82,2%) больных первой подгруппы, 38 (90,4%) – второй подгруппы основной группы и 43 (72,9%) пациенток контрольной группы маточные трубы были проходимы.

При оценке эффективности лечения пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия крайне важно учитывать отдаленные результаты лечения. Осмотр больных проводился через три, шесть и 12 месяцев после лечения.

У 8 (17,8%) пациенток первой подгруппы, 7 (16,7%) – второй подгруппы основной группы и 9 (15,2%) пациенток контрольной группы выявлено нарушение менструального цикла. Об эффективности магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона, включенных в комплекс лечебных мероприятий, можно судить по восстановлению менструальной функции через три месяца: 84,4 и 92,9% случаев в первой и второй подгруппах основной группы соответственно, 8,0% – в контрольной группе. Через шесть месяцев цикл восстановился у 95,5, 97,6 и 88,1% пациенток соответственно. Спустя 12 месяцев после лапароскопического вмешательства лишь 3 (5,0%) женщины контрольной группы жаловались на нарушение менструальной функции.

Результаты фертильной составляющей обследованных пациенток, которым к схеме терапии добавили физические факторы воздействия, приведены в таблице.

У обследованных больных оценивались отдаленные резуль-

### Особенности репродуктивной функции обследованных пациенток

Репродуктивные показатели	Подгруппа 1 основной группы (n = 45)		Подгруппа 2 основной группы (n = 42)		Контрольная группа (n = 59)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наступление беременности	12	26,7	15	35,7	10	23,2
Роды	10	22,2	12	28,5	8	18,7
Самопроизвольный аборт	1	2,2	2	4,8	1	2,3
Медицинский аборт	1	2,2	1	2,3	–	–
Внематочная беременность	–	–	–	–	1	2,3

таты. В первой подгруппе основной группы репродуктивная составляющая характеризовалась наступлением беременности в 12 (26,7%) случаях: в 10 (22,2%) имели место роды, в 1 (2,2%) – прерывание беременности из-за неполного выкидыша и в 1 (2,2%) – искусственный аборт по собственному желанию. Во второй подгруппе беременность наступила в 15 (35,7%) случаях: 12 (28,5%) беременностей завершились родами, 2 (4,8%) – самопроизвольным абортom, 1 (2,3%) – медицинским. Анализ исходов беременности в первой

и второй подгруппах основной группы показал, что подавляющее большинство беременностей завершилось самостоятельными срочными родами – 15 (68,1%) случаев, родоразрешением оперативным путем – 7 (31,9%) случаев.

Беременность у пациенток контрольной группы наступила в каждом четвертом случае (23,2%): родилось 8 (18,7%) живых детей (самостоятельные роды – 62,5%, кесарево сечение – 37,5%). У 1 (2,3%) пациентки произошел выкидыш, у 1 (2,3%) – внематочная беременность.

## Заключение

Анализ результатов обследования оперированных пациенток по поводу трубно-перитонеальной формы бесплодия показал, что методом выбора ранней послеоперационной реабилитации является магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия, которая характеризуется детоксикационным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, улучшает микроциркуляцию в органах и тканях, способствуя более быстрому восстановлению менструальной и репродуктивной функции. 🌸

## Литература

1. Крутова В.А., Ермошенко Б.Г. Пути преодоления трубно-перитонеального бесплодия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т. 9. № 6. С. 43–49.
2. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Уайсман Д. Шкала оценки риска спайкообразования в малом тазу // Status Praesens. 2012. № 5 (11). С. 79–83.
3. Savasi V., Antonazzo P., Personeni C. Pelvic inflammatory disease // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 21. P. 2039–2048
4. Бакуридзе Э.М., Шевелева Г.А., Филимонов В.Г., Данилов А.Ю. Адаптационные возможности организма женщин с трубно-перитонеальным бесплодием после реконструктивно-пластических операций и эфферентной терапии // Акушерство и гинекология. 2011. № 7–1. С. 25–29.
5. El-Mazny A., Ramadan W., Kamel A., Gad-Allah S. Effect of hydrosalpinx on uterine and ovarian hemodynamics in women with tubal factor infertility // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. Vol. 199. P. 55–59.
6. Гинекология. Учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
7. Nayak P.K., Mahapatra P.C., Mallick J. et al. Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: a retrospective study of 300 patients // J. Hum. Reprod. Sci. 2013. Vol. 6. № 1. P. 32–34.

## Rehabilitation of the Reproductive Function of Patients with Tubal-Peritoneal Infertility

Kh.S. Amerkhanova, L.V. Tsallagova, PhD, Prof., I.V. Kabulova

North-Ossetia State Medical Academy

Contact person: Khavadi S. Amerkhanova, milana0503@mail.ru

*For many years the main method of tubal-peritoneal infertility treatment on the background of the adhesive process has remained the endoscopic correction.*

*The examination and treatment of 146 patients with tubal-peritoneal infertility after laparoscopy (average age – 28.4 ± 2.3 years) was carried out. All of them were divided into two groups. The patients of the main group were divided into two subgroups. The first main subgroup consisted of 45 (30.9%) patients, the second – 42 (28.7%), who in the complex of therapeutic measures were prescribed medical ozone and magnetic-IR-light-laser and ozone therapy, respectively. The control group included 59 (40.4%) patients who received traditional treatment.*

*For the estimation of the effectiveness, the treatment long-term results were analyzed after three, six and 12 months. According to the data obtained, the method of choice for early postoperative rehabilitation was recognized as magnetic-IR-light-laser and ozone therapy, which was characterized by detoxification, anti-inflammatory, immunomodulatory effects and improves microcirculation in organs and tissues, contributing to faster recovery of menstrual and reproductive function.*

**Key words:** laparoscopy, hysterosalpingography, tubal-peritoneal infertility, magnetic-IR-light-laser therapy, medical ozone

I Международный  
междисциплинарный конгресс

# Менеджмент крови пациента в клинической медицине

1-2 июня 2021 г.

Москва, Олимпийский проспект,  
д. 18/1, «AZIMUT Отель Олимпик Москва»



Автор иллюстрации Кирсанова Т.В.

## Уважаемые коллеги!

1-2 июня 2021 г. приглашаем вас принять участие в I Международном междисциплинарном конгрессе «Менеджмент крови пациента в клинической медицине».



Президент конгресса  
Сухих Геннадий Тихонович,  
д.м.н., профессор, академик РАН



Председатель научного комитета конгресса  
Федорова Татьяна Анатольевна,  
д.м.н., профессор, президент НАС МКП

### Организаторы



ФГБУ "Национальный медицинский  
исследовательский центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова"  
Минздрава РФ



Национальная ассоциация специалистов  
менеджмента крови пациента

### При поддержке



Министерства здравоохранения Российской  
Федерации



Национального фонда развития здравоохранения



Координационного центра по донорству крови при  
Общественной палате РФ



Российского общества акушеров-гинекологов

Российской ассоциации трансфузиологов



Ассоциации колопроктологов России



Ассоциации анестезиологов-реаниматологов

**В работе конгресса примут участие ученые и практикующие врачи в следующих областях:**



Акушерство  
и гинекология



Онкология



Кардио-  
и нейрохирургия



Гематология



Ортопедия и  
травматология



Экстракорпора-  
льная  
детоксикация  
и гемодиализ



Трансфузиология



Колопрокто-  
логия и общая  
хирургия



Анестезиология  
реаниматология

Мероприятие проходит аккредитацию в **Совете НМО**. Регистрация на сайте [mkpcongress.medguru.studio](http://mkpcongress.medguru.studio)

Участие в конгрессе — **бесплатно**. Материалы конгресса — 2000 руб

Реклама



Med Guru  
качество медицинского маркетинга

По вопросам спонсорского участия:  
7 (967) 003-69-46

По вопросам участия в конгрессе:  
[managermkp@medguru.studio](mailto:managermkp@medguru.studio)

## Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде

П.П. Пихут, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., А.Г. Баблюян

Адрес для переписки: Петр Петрович Пихут, dr.petr.pikhut@mail.ru

Для цитирования: Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблюян А.Г. Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-26-29

**Цель исследования** – оценить влияние гепсидина на результаты лечения железодефицитной анемии в послеродовом периоде.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 44 пациенток с диагнозом железодефицитной анемии среднетяжелой степени в послеродовом периоде. Больные были разделены на две группы. 21 пациентке основной группы вводили внутривенно препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата, 23 пациенткам группы сравнения – внутривенно препарат железа [III] карбоксимальтозата. Проведено сравнение результатов лечения железодефицитной анемии, побочных эффектов на фоне терапии, показателей гепсидина, коагулограммы, клинического и биохимического анализов крови до и после начала лечения в раннем послеродовом периоде.

**Результаты.** Полученные данные подтвердили клиническую эффективность и безопасность препаратов железа [III] гидроксида олигоизомальтозата и железа [III] карбоксимальтозата при среднетяжелой послеродовой железодефицитной анемии. На фоне применения железа [III] гидроксида олигоизомальтозата заметно (на 2,8–18%) повышаются гематологические показатели уже на третьи сутки после начала лечения по сравнению с общепринятой терапией, даже при повышенном уровне гепсидина до начала лечения.

**Заключение.** Гепсидин значительно влияет на обмен железа в организме. Это необходимо учитывать при ведении больных с недавно перенесенными воспалительными заболеваниями, хроническими инфекциями и вирусоносительством. Патологически высокий уровень гепсидина способен значительно (на 7,7–12%) снижать уровень восполнения железа в организме при парентеральном введении.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, послеродовый период, гепсидин, парентеральные препараты железа, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, железа [III] карбоксимальтозат

### Введение

Гепсидин – пептидный гормон, синтезируемый печенью, является ключевым регулятором системно-

гомеостаза железа. Несбалансированное производство гепсидина вызывает ряд заболеваний, связанных с обменом железа. Главный ме-

ханизм действия гепсидина заключается в блокировании основных процессов восполнения железа – всасывания в двенадцатиперстной кишке, высвобождения накопленного железа из гепатоцитов и макрофагов. Свойство гепсидина сверхэкспрессироваться при перегрузке железом выявлено в ходе экспериментальных исследований на мышах. Показано, что полное выведение гепсидина из организма мышей приводит к неконтролируемому чрезмерному всасыванию железа в кишечнике, повышенному высвобождению железа макрофагами и в конечном итоге к перегрузке железом [1–3]. Функционирование гепсидина осуществляется посредством взаимодействия системы «гепсидин – ферропортин» [4]. Ферропортин – транспортер, используемый эпителиальными клетками кишечника и ретикуло-эндотелиальными макрофагами для переноса железа в плазме. При дефиците железа макрофаги и энтероциты демонстрируют гиперэкспрессию ферропортина. Железо является главным регулятором гомеостаза гепсидина. Повышение уровня железа в плазме и его накопление в организме способствуют выработке гепсидина, блокирующего дальнейшее всасывание железа. В норме при железодефицитных состояниях производство гепсидина подавляется и возникает физиологическая обратная связь. На фоне подавления гепсидина на-



копленное гепатоцитами и макрофагами железо высвобождается, всасывание железа кишечником увеличивается [5–8].

Патологическое повышение уровня гепсидина при воспалительных заболеваниях приводит к нарушению регуляции железа. На фоне воспаления проблема железодефицита усугубляется [9]. Это своеобразный защитный механизм, ограничивающий доступность железа для микроорганизмов. Воспалительные заболевания активируют макрофаги, которые в качестве ответной реакции выделяют интерлейкины (ИЛ). Основным индуктором экспрессии гепсидина и причиной усугубления железодефицита является ИЛ-6. При таком состоянии выработка гепсидина перестает зависеть от уровня железа (в норме при низком уровне железа синтез гепсидина подавляется) и, наоборот, увеличивается за счет стимуляции ИЛ-6 [9].

Показано, что сывороточное железо влияет на синтез гепсидина у здоровых лиц. Гепсидин обнаруживается в моче после приема перорального железа в минимальной дозе. Сывороточное железо служит индукционным сигналом для выработки гепсидина и влияет на процент насыщения сывороточного трансферрина. В случае воспаления гепсидин также может вырабатываться миелоидными клетками посредством активации рецептора TRL4, расположенного на мембранах нейтрофилов и макрофагов [10–12].

Понимание физиологических процессов, связанных с гепсидином, расширило представления о патогенетических механизмах анемии. При железодефицитной анемии (ЖДА) концентрация гепсидина в сыворотке и моче значительно снижается, часто гепсидин не обнаруживается. Даже в отсутствие анемии гепсидин расценивается как чувствительный индикатор дефицита железа. Кроме того, по сравнению с гематокритом или гемоглобином снижение уровня гепсидина служит ранним маркером дефицита железа вместе с насыщением трансферрином и уменьшением уровня ферритина [13–16].

В раннем послеродовом периоде нередко повышается концентрация белков острой фазы, в том числе фибриногена и гепсидина, даже в отсутствие явных признаков воспалительных заболеваний. В такой ситуации внутривенные препараты железа наиболее предпочтительны из-за возможности прямого попадания в кровяное русло минуя гепсидиновый «фильтр», что в свою очередь позволяет быстро восполнить запасы железа в организме. Большинство современных препаратов железа представляют собой железоуглеводные коллоиды, схожие по структуре с ферритином [17, 18].

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова с сентября 2017 г. по июль 2020 г. В проспективном рандомизированном исследовании, направленном на оптимизацию лечения среднетяжелой ЖДА в послеродовом периоде с оценкой и сравнением показателей гепсидина, участвовали 44 родильницы. Критерий включения в исследование – железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин от 70 до 90 г/л).

Критерии не включения:

- отказ от обследования и лечения;
- анемия не железодефицитной этиологии и/или другие заболевания крови;
- железодефицитная анемия, выявленная до или во время настоящей беременности;
- тяжелая степень анемии;
- возраст младше 18 лет.

Критерии исключения:

- аллергические реакции или побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения;
- отказ по собственному желанию от дальнейшего участия в исследовании.

Пациентки были разделены на две группы. Основную группу составила 21 родильница со среднетяжелой ЖДА, получавшая внутривенно пре-

парат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата. В группу сравнения вошли 23 родильницы со среднетяжелой ЖДА, которым назначали внутривенно препарат железа [III] карбоксимальтозата. Возраст пациенток составил 20–38 лет (средний возраст – 27,3 года).

Все участницы исследования прошли полное лабораторное обследование во время беременности с целью исключения заболеваний, связанных с обменом железа. В раннем послеродовом периоде проводился мониторинг состояния пациенток, в том числе на наличие ранних симптомов ЖДА, измерялись и сравнивались показатели гепсидина, коагулограммы, клинического и биохимического анализов крови до и после начала лечения. Кроме того, оценивались эффективность и безопасность проводимой парентеральной железозаместительной терапии.

### Результаты и обсуждение

У большинства пациенток в раннем послеродовом периоде отмечались общая слабость (51%), быстрая утомляемость (44%), бледность кожных покровов (32%), головокружение (16%). До лечения пониженный уровень гепсидина (< 1,49 нг/мл) имел место у 51% обследуемых, в пределах нормы (1,49–41,46 нг/мл) – у 23%, повышенный (> 41,46 нг/мл) – у 26%.

В основной группе (препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата) положительная динамика зафиксирована после однократного введения препарата. Большинство пациенток основной группы (86%) не отмечали каких-либо побочных эффектов после введения препарата железа. Тошнота – самый частый побочный эффект (14%) купировалась на фоне консервативной терапии. Значительный терапевтический эффект наблюдался у большинства обследуемых (86%) после однократного введения препарата. Повторное введение потребовалось 14% обследуемых. Таким образом, парентеральный препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата безопасен с точки зрения развития серьезных побочных

эффектов вследствие строения, идентичного таковому ферритина. В группе сравнения препарат железа [III] карбоксимальтозата также продемонстрировал положительную динамику после однократного введения. Препарат хорошо перенесли 81% родильниц, у 19% отмечалось жжение в области введения лекарственного средства. Большинству обследуемых (72%) потребовалось двукратное введение (с разницей в одну неделю), а 12% – трехкратное. Значительный терапевтический эффект зафиксирован у 7% пациенток.

В основной группе угроза прерывания беременности зарегистрирована у 34% родильниц в первом триместре и 21% – во втором. В группе сравнения аналогичные показатели составили 28 и 24% соответственно. Токсикоз отмечался у 44% пациенток основной группы и 51% родильниц группы сравнения. Преэклампсия легкой степени выявлена у 4% пациенток основной группы и 6% – группы сравнения, плацентарная недостаточность – у 14 и 8% соответственно. Установлена причинно-следственная связь между тяжелым течением беременности и риском развития послеродовой среднетяжелой ЖДА ( $p < 0,05$ ).

Частота носительства цитомегаловируса во время беременности составила 55% в основной группе и 46% в группе сравнения, вируса папилломы человека – 46 и 52% соответственно.

Во время беременности показатели общего и биохимического анализов крови у родильниц находились в пределах физиологической нормы. Уровень гемоглобина до лечения составил  $74,2 \pm 2,1$  и  $73,8 \pm 1,8$  г/л в основной группе и группе сравнения соответственно. Через семь дней после лечения отмечалось достоверное повышение этого показателя у всех обследуемых. У пациенток основной группы с пониженным уровнем гепсидина уровень гемоглобина увеличился на 27,3%. При этом у родильниц с уровнем гепсидина в пределах нормы повышение составило 24,5%, а у пациенток с повышенным до начала лечения уровнем геп-

сидина – 19,8%. Повышенный до начала лечения уровень гепсидина повлиял на эффективность препарата, снизив ее на 7,5%.

В группе сравнения уровень гемоглобина у родильниц с пониженным уровнем гепсидина увеличился на 25,1%. При этом у родильниц с уровнем гепсидина в пределах нормы повышение составило 23,2%, а у пациенток с повышенным до начала лечения уровнем гепсидина – 16,7%. В группе сравнения снижение эффективности лечения оказалось более значимым – 8,4%.

Содержание эритроцитов увеличилось на 14,0% в основной группе и на 12,9% в группе сравнения. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в основной группе эффективность терапии в стимуляции появления новых эритроцитов была на 1,1% выше, чем в группе сравнения. Клинически значимой корреляции с уровнем гепсидина не установлено.

Прирост гематокрита в основной группе оказался выше, чем в группе сравнения, на 6,1% при изначально низком уровне гепсидина, на 6,4% – при нормальных значениях и на 3,1% – при высоком уровне гепсидина до начала лечения.

Существенных отличий между группами по цветовому показателю не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На третьи сутки прирост сывороточного железа при изначально низком гепсидине составил 28,5 и 25,2% в основной группе и группе сравнения соответственно, при нормальном уровне гепсидина – 26,2 и 26,3% и низком уровне гепсидина – 21,2 и 17,1% соответственно. К 14-м суткам после начала лечения показатели сывороточного железа были практически идентичны и не имели существенных различий ( $p < 0,01$ ). Уровень трансферрина на протяжении всего периода лечения в основной группе был достоверно ниже на 8,9% ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. Уровень гепсидина увеличился в обеих группах. При изначально низком уровне ( $< 1,49$  нг/мл) гепсидин возрос до физиологических значений (1,49–41,46 нг/мл). При изначально-

ных физиологических значениях уровень гепсидина увеличился в обеих группах, но оставался в пределах нормы ( $< 41,46$  нг/мл) у 84% обследованных. У пациенток с изначально высоким уровнем гепсидина ( $> 41,46$  нг/мл) в обеих группах уровень превышал 100 нг/мл в 61% случаев.

Пациентки с изначально высоким уровнем гепсидина отличались не только высоким носительством цитомегаловируса (81%) и вируса папилломы человека (68%). В их анамнезе имели место случаи заболеваний, передаваемых половым путем: хламидиоз (46%), гонорея (30%), герпес 2-го типа (54%).

В 62% случаев родоразрешение произошло естественным путем. Плановое кесарево сечение выполнено 38% пациенток. Общая кровопотеря при операции кесарева сечения составила в основной группе  $1031,8 \pm 61$  мл, в группе сравнения –  $1141,1 \pm 43$  мл ( $p > 0,05$ ). Послеродовое кровотечение зафиксировано у 54 и 45% пациенток первой группы и группы сравнения соответственно.

## Заключение

Результаты исследования подтвердили клиническую эффективность и безопасность препаратов железа [III] гидроксида олигоизомальтозата и железа [III] карбоксимальтозата при послеродовой среднетяжелой ЖДА. Показано, что на третьи сутки от начала лечения на фоне применения препарата железа [III] гидроксида олигоизомальтозата заметно (на 2,8–18%) повышаются гематологические показатели. Эффективность данного препарата превышает таковую общепринятой терапии даже при повышенном уровне гепсидина до начала лечения. Гепсидин существенно влияет на обмен железа в организме. Это необходимо учитывать при ведении больных с недавно перенесенными воспалительными заболеваниями, хроническими инфекциями и вирусносительством. Патологически высокий уровень гепсидина способен значительно (на 7,7–12%) снижать уровень восполнения железа в организме при парентеральном введении. 📌



## Литература

1. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later // *Blood*. 2011. Vol. 117. № 17. P. 4425–4433.
2. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism // *Cell*. 2010. Vol. 142. № 1. P. 24–38.
3. Kautz L., Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism // *Blood*. 2014. Vol. 124. № 4. P. 479–482.
4. Young M.F., Glahn R.P., Ariza-Nieto M. et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 2. P. 533–538.
5. Roe M.A., Collings R., Dainty J.R. et al. Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 4. P. 1088–1091.
6. Prentice A.M., Doherty C.P., Abrams S.A. et al. Heparin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children // *Blood*. 2012. Vol. 119. № 8. P. 1922–1928.
7. Campostrini N., Traglia M., Martinelli N. et al. Serum levels of the hepcidin-20 isoform in a large general population: the Val Borbera study // *J. Proteomics*. 2012. Vol. 76. Spec. № 5. P. 28–35.
8. Laarakkers C.M., Wiegerinck E.T., Klaver S. et al. Improved mass spectrometry assay for plasma hepcidin: detection and characterization of a novel hepcidin isoform // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 10. P. e75518.
9. Moe M.K., Hardang I.M., Hagve T.A. Novel circulating isoforms of hepcidin // *Clin. Chem.* 2013. Vol. 59. № 9. P. 1412–1414.
10. Tomosugi N., Kawabata H., Wakatabe R. et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System // *Blood*. 2006. Vol. 108. № 4. P. 1381–1387.
11. Peters H.P., Laarakkers C.M., Swinkels D.W., Wetzels J.F. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 848–853.
12. Peslova G., Petrak J., Kuzelova K. et al. Heparin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood // *Blood*. 2009. Vol. 113. № 24. P. 6225–6236.
13. Ikonen O., Stenman U.H., Parkkinen J. et al. Binding of hepcidin to plasma proteins // *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58. № 7. P. 1158–1160.
14. Kemna E.H., Tjalsma H., Podust V.N., Swinkels D.W. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53. № 4. P. 620–628.
15. Ganz T., Olbina G., Girelli D. et al. Immunoassay for human serum hepcidin // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 10. P. 4292–4297.
16. Peters H.P., Laarakkers C.M., Pickkers P. et al. Tubular reabsorption and local production of urine hepcidin-25 // *BMC Nephrol.* 2013. Vol. 14. ID 70.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Urinary hepcidin-25 and risk of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 10. P. 2340–2346.
18. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 40. P. 37597–37603.

### The Role of Heparin in the Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia in the Postpartum Period

P.P. Pikhut, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., A.G. Babloyan

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

Contact person: Petr P. Pikhut, dr.petr.pikhut@mail.ru

**Purpose.** Evaluation of the effect of hepcidin in the treatment of iron deficiency anemia in the postpartum period.

**Material and methods.** The results of treatment of 44 patients with a diagnosis of moderate iron deficiency anemia were analyzed: in the main group (21 patients), the preparation iron [III] hydroxide oligosomaltosate was administered intravenously; in the comparison group (23 patients) – the preparation iron [III] carboxymaltose was administered (intravenously). The course of postpartum iron-deficiency anemia in studies, side effects during therapy, dynamics of hepcidin, indicators of coagulogram, clinical and biochemical blood tests before and after the start of treatment in the early postpartum period were investigated and compared.

**Results.** The data obtained in the course of our study confirmed the clinical efficacy of the use of the preparation of iron [III] hydroxide oligosomaltosate and iron [III] carboxymaltosate in the treatment of moderate postpartum iron deficiency anemia. The use of iron [III] hydroxide oligosomaltosate noticeably (by 2.8–18%) improves hematological parameters as early as 3 days after the start of treatment in comparison with common therapy, even with an increased level of hepcidin before treatment.

**Conclusion.** Heparin is a factor affecting metabolism of iron in the human body, in some cases in patients with recent inflammatory diseases, chronic infections and virus carriers. A pathologically high level of free hepcidin reduces the level of iron replacement in the body by 7.7–12% after parenteral administration.

**Key words:** iron deficiency anemia, postpartum period, hepcidin, parenteral preparations of iron, iron [III] hydroxide oligosomaltosate, iron [III] carboxymaltose

<sup>1</sup> Уральский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Государственный  
госпиталь  
Аль-Дейд  
(г. Аль-Дейд,  
эмират Шарджа,  
Объединенные  
Арабские Эмираты)

# Токолиз при угрожающих преждевременных родах

Т.А. Обоскалова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.В. Ротару<sup>1,2</sup>, М.К. Киселева, к.м.н.<sup>1</sup>,  
В.И. Коновалов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Марина Кесаревна Киселева, kmk61@yandex.ru

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Ротару А.В., Киселева М.К., Коновалов В.И. Токолиз при угрожающих преждевременных родах // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-30-34

**Цель** – оценить эффективность atosибана в предотвращении ранних преждевременных родов.

**Материал и методы.** Проведено наблюдательное ретроспективное исследование исходов беременности у 30 женщин с клиникой угрожающих преждевременных родов, которым выполнен токолиз блокатором окситоциновых рецепторов atosибаном. Исследование проводилось в государственном госпитале Аль-Дейд (г. Аль-Дейд, эмират Шарджа, Объединенные Арабские Эмираты).

**Результаты.** У всех беременных на момент первой госпитализации по кардиотокограмме регистрировались регулярные сокращения матки, длина цервикального канала составила ( $M (SD)$ ) 2,4 (0,6) см (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,13–2,66), ширина внутреннего зева ( $M (SD)$ ) – 1,0 (0,8) см (95% ДИ 0,71–1,29). Всем женщинам были введены две дозы препарата (100%), три дозы – 15 (50%) беременным с положительным эффектом. Повторная госпитализация потребовалась 10 (33,3%) беременным. Пяти пациенткам со сроком беременности 32,0 (1,89) недели, регулярными схватками по трое за десять минут при целом плодном пузыре повторно введено по две дозы препарата. Длина цервикального канала у них составила 2 (0,57) см, ширина – 1 (0,57) см. У всех женщин удалось пролонгировать беременность до 38,2 (2,0) недели. На сроке до 33 недель родили 6,7% женщин, на сроке 34–37 недель – 20,0%, более 37 недель – 73,3%. Масса новорожденных составила 3059 (539,7) г (95% ДИ 2857,5–3260,5).

**Ключевые слова:** токолиз, преждевременные роды, atosибан

В настоящее время преждевременные роды (ПР) рассматриваются как большой акушерский синдром, в основе которого лежат четыре группы причин: активизация материнской и плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявления

тромбофилии, чрезмерное растяжение миометрия при многоплодной беременности и многоводии, воспалительный синдром [1, 2].

В работе 2017 г. И.В. Фоминой и соавт. по итогам трехлетнего наблюдения отмечалось увеличение числа спонтанных ПР, особен-

но на сроках 28–33 недели 6 дней и 34–36 недель 6 дней, в 1,5–2 раза [3]. Преждевременные роды вредят здоровью будущих поколений и нарушают репродуктивное здоровье женщин. Поэтому важной научной и практической задачей является поиск способов пролонгирования беременности и нивелирования факторов риска ПР [4–6]. Целесообразность пролонгирования беременности обусловлена необходимостью достижения определенной зрелости органов и систем недоношенного плода для внеутробной жизни [6, 7].

С. Ступр и соавт. (2020), проанализировав медицинские данные 2 млн женщин Швеции, имевших в анамнезе роды одним ребенком, за период 1973–2015 гг., пришли к выводу, что наличие ПР в течение жизни ассоциируется с повышением вероятности смерти, особенно в первые десять лет после ПР: отношение моментных рисков составило 1,73 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,61–1,87). Риск смерти был выше у женщин с очень ранними и ранними ПР. Каждая дополнительная неделя гестации снижала риск смерти на 4%. Авторы сочли целесообразным максимально возможное пролонгирование беременности в интересах не только плода, но и матери [8].

В ряде исследований показана возможность предотвращения ПР или пролонгирования беременности при использовании препаратов прогесте-





рона, цервикального серкляжа или акушерских пессариев [9–12]. Данные способы профилактики ПР начинают применять с ранних сроков беременности. Однако у одной части беременных они неэффективны, у других преждевременная родовая деятельность инициируется даже в отсутствие очевидных факторов риска. В таких случаях возникает необходимость экстренного купирования сократительной деятельности матки. Пролонгирование беременности особенно актуально при развитии преждевременной родовой деятельности на сроке менее 28 недель и имеет своей целью сформировать резерв времени для проведения профилактики дистресс-синдрома плода. Между тем целесообразно пролонгировать беременность до максимально возможного срока, желательнее до 37 недель [3, 13].

Использование бета-адреномиметиков, блокаторов кальциевых каналов и блокаторов окситоциновых рецепторов позволяет пролонгировать беременность при угрожающих преждевременных родах от 48 часов до семи суток [14, 15].

Атозибан – средство, угнетающее родовую деятельность, блокатор окситоциновых рецепторов, синтетический пептид, являющийся конкурентным антагонистом человеческого окситоцина на уровне рецепторов. Атозибан, связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, подавляя сократимость матки. Кроме того, атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, подавляя его эффект, при этом не оказывая влияния на сердечно-сосудистую систему [14, 15].

В России используется препарат Трактоцил («Ферринг ГмБХ», Германия) в ампулах по 1 мл, содержащих 7,5 мг атозибана. Опыт использования блокаторов окситоциновых рецепторов представлен в небольшом количестве отечественных исследований. О.Р. Баев и соавт. (2018) изучали эффективность атозибана в реальной клинической практике. На фоне применения препарата купировать родовую деятельность в течение 48 часов удалось в 96,5% случаев. При этом до физиологического срока родов беременность была пролонгирована у 33,3% пациенток [15].

В другом исследовании приостановить прогрессирование угрозы прерывания беременности удалось у 71,9% женщин, а доносить беременность до срока смогли 31,5% пациенток [13].

Л.Д. Белоцерковцева и соавт. (2017) продемонстрировали возможность атозибана пролонгировать беременность более чем на 48 часов у 76,5% пациенток [16].

Согласно данным О.Ф. Серовой и соавт. (2015), токолиз атозибаном позволяет завершить профилактику дистресс-синдрома плода и улучшить перинатальные исходы [17].

В ряде зарубежных исследований показана не только высокая эффективность атозибана, но и его безопасность для матери, плода и новорожденного [18, 19].

Цель данного исследования – оценить эффективность атозибана в предотвращении ранних ПР у женщин, проживающих в странах с жарким климатом.

### Материал и методы

В обсервационном (наблюдательном) ретроспективном исследовании изучены исходы беременности у женщин, у которых во втором триместре беременности возникла клиника угрожающих ПР. Пациенткам назначали блокатор окситоциновых рецепторов атозибан.

Исследование проведено в государственном госпитале Аль-Дейд (г. Аль-Дейд, эмират Шарджа, Объединенные Арабские Эмираты (ОАЭ), генеральный директор – д-р Салаяма Саид Хумейди (Salama Saeed Humaidi)). Из числа родивших в этом госпитале за период 2016–2017 гг. сформирована репрезентативная выборка из 30 женщин, которые обратились за специализированной помощью по поводу угрозы прерывания беременности во втором триместре и у которых беременность успешно завершилась рождением живого плода.

Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, симптомы угрозы прерывания беременности (схваткообразная боль в животе, периодическое напряжение матки), желание женщины пролонгировать беременность, целый плодный пузырь, живой плод. Критерии исключения – многоплод-

ная беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Течение беременности и исходов родов изучали в три этапа. На первом этапе при первой госпитализации наряду с анамнестическими данными оценивали характер родовой деятельности по данным кардиотокографии (КТГ), длину и ширину цервикального канала по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), схему применения и эффективность атозибана. На втором этапе женщин разделили на две группы. Первую составили беременные, которым не потребовался повторный курс атозибана, вторую – беременные с возобновлением симптомов ПР и госпитализированные повторно. Во время второй госпитализации также оценивали характер родовой деятельности по данным КТГ, длину шейки матки и ширину цервикального канала по результатам УЗИ, схему применения и эффективность атозибана. На третьем этапе анализировали исходы родов для женщины и плода во всех случаях проведения токолиза.

Атозибан применяли в соответствии со схемой, представленной в инструкции к препарату, и протоколом преждевременных родов, принятым в клинике Аль-Дейд [20]. Инструкция к препарату, зарегистрированная в ОАЭ, полностью соответствует инструкции к препарату Трактоцил («Ферринг ГмБХ», Германия), применяемому в России. После установления диагноза угрожающих преждевременных родов начиналось введение препарата в дозе 6,75 мг (0,9 мл препарата) внутривенно в течение минуты. Далее инфузия продолжалась в течение трех часов в дозе 300 мкг/мин (5 мл препарата, скорость введения – 24 мл/ч, доза атозибана – 18 мг/ч). При недостаточном эффекте от предыдущих этапов инфузия продолжалась в дозе 100 мкг/мин (5 мл препарата, скорость введения – 8 мл/ч, доза атозибана – 6 мг/ч) в течение максимально 48 часов.

Всем пациенткам проводили мониторинг сокращений матки по данным КТГ, пульсометрию, оценивали сердечную деятельность плода по КТГ и с помощью аускультации. Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью

пакета статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel. Рассчитаны среднее арифметическое и стандартное отклонение – М (SD), 95% ДИ для среднего и пропорции.

### Результаты

Возраст пациенток составил (М (SD)) 28,7 (6,2) года (95% ДИ 26,2–31,0). 15 (50%) женщин (95% ДИ 31,1–68,2) были в возрасте 18–28 лет, 13 (43,3%) (95% ДИ 24,0–61,6) – в возрасте 29–37 лет, 2 (6,7%) женщины (95% ДИ 1,3–15,2) – в возрасте 38–46 лет. Все пациентки проживали в странах Ближнего Востока: 21 (71%) пациентка (95% ДИ 53,1–86,5) из ОАЭ и Омана, 9 (29,0%) (95% ДИ 13,1–46,9) – из других стран (Пакистан, Сирия). Социальный статус представлен следующими группами: домохозяйки – 10 (33,3%) (95% ДИ 16,1–49,9), служащие – 11 (36,6%) (95% ДИ 15,0–51,0), студентки – 9 (30,3%) (95% ДИ 13,2–47,4). 7 (22,5%) (95% ДИ 7,3–38,7) женщин были впервые беременными. Женщин с повторной беременностью насчитывалось 23 (87,5%) (95% ДИ 60,9–92,3). Из числа последних пациентки имели в среднем (М (SD)) 2,8 (1,6) беременности (95% ДИ 2,21–3,39), причем 8 (26,7%) женщин – от четырех до шести беременностей (95% ДИ 10,0–43,1).

Прерывание беременности в анамнезе имело место у 8 (26,7%) женщин (95% ДИ 10–43). Но во всех случаях беременность прерывалась по медицинским показаниям в связи с прекращением ее развития. Прерывание беременности проводилось либо медикаментозно, либо путем мануальной вакуумной аспирации. Искусственного аборта по желанию не зафиксировано ни в одном случае. 21 (71,0%) женщина имела в анамнезе роды (95% ДИ 53–86), в среднем 1,7 (1,5) родов (95% ДИ 1,15–2,25). У 17 (56,7%) пациенток зарегистрировано 1–3 родов (95% ДИ 38–75), у 4 (13,3%) – 4–5 родов (95% ДИ 0,7–2,6). Трое (10,1%) родов были преждевременными, 4 (13,3%) – абдоминальными (95% ДИ 0,7–2,6). У двух женщин было по три операции кесарева сечения в анамнезе. 25 (83,3%) женщин (95% ДИ 69,1–97,5) наблюдались по беременности в поликлинике.

В связи с появлением клиники угрозы преждевременных родов пациентки были госпитализированы в отделение дородовой госпитализации на сроке 24–35 недель. 46,6% находились на сроке очень ранних преждевременных родов (рис. 1).

Все пациентки поступили с целым плодным пузырем, головное предлежание отмечалось у 28 (93,3%) женщин (95% ДИ 84,0–102,6), в двух случаях предлежащей частью был тазовый конец плода. У 28 (93,3%) беременных (95% ДИ 84,0–102,6) на момент госпитализации по КТГ регистрировались регулярные сокращения матки, клинически отмечалось периодическое кратковременное повышение тонуса матки.

Состояние шейки матки оценивали по данным УЗИ. При первой госпитализации длина цервикального канала составила (М (SD)) 2,4 (0,6) см (95% ДИ 2,13–2,66), ширина внутреннего зева (М (SD)) – 1,0 (0,8) см (95% ДИ 0,71–1,29) (таблица). На этом этапе всем женщинам (100%) были введены две дозы препарата. Третью дозу получили 15 (50%) беременных.

У одной пациентки на сроке 33 недели после введения атозибана зарегистрирована острая гипоксия плода, что послужило поводом для экстренного абдоминального родо-

разрешения. 29 пациенток выписаны с сохраненной беременностью. Повторно в отделение патологии беременных с клиникой ПР были госпитализированы 10 (33,3%) беременных (95% ДИ 16,3–50,3), у которых срок беременности составлял (М (SD)) 33,4 (3,3) недели (95% ДИ 30,9–35,7).

В одном случае на сроке 32 недели при длине шейки матки 3 см и ширине цервикального канала 0,5 см зарегистрирована острая гипоксия плода и предпринято экстренное абдоминальное родоразрешение. Еще у одной пациентки на сроке 37 недель при поступлении зафиксированы три схватки за десять минут, укорочение шейки матки до 0,5 см, раскрытие маточного зева до 7 см. Эта пациентка была переведена в родовую палату. В одном случае на сроке 37 недель проведен наружный поворот плода из тазового предлежания в головное при длине шейки матки 3 см и сомкнутом цервикальном канале, продолжено наблюдение. Двум беременным на сроке 36 недель при длине шейки матки 1 см и сомкнутом цервикальном канале назначена терапия спазмолитическими средствами. Наблюдение в условиях стационара продолжалось в течение 24 часов, затем женщин выписали домой.

Пяти пациенткам со сроком беременности 32,0 (1,9) недели (95% ДИ 29,9–34,1), регулярными схватками по трое за десять минут при целом плодном пузыре повторно введено по две дозы препарата. Длина цервикального канала у них была 2 (0,57) см (95% ДИ 1,35–2,65), ширина – 1 (0,57) см (95% ДИ 0,35–1,65). У всех беременных удалось купировать клинику угрожающих преждевременных родов и пролонгировать беременность.

В целом в изучаемой группе срок беременности к моменту ее завершения составил 38,2 (2,0) недели (95% ДИ 37,37–38,94). На сроке до 33 недель родили 2 (6,7%) женщины (95% ДИ 2,7–15,9), на сроке 34–37 недель – 6 (20,0%) женщин (95% ДИ 5,1–34,9), на сроке более 37 недель – подавляющее большинство – 22 (73,3%) пациентки (95% ДИ 53,7–89,7%).

Абдоминальное родоразрешение предпринято в 8 (26,7%) случаях

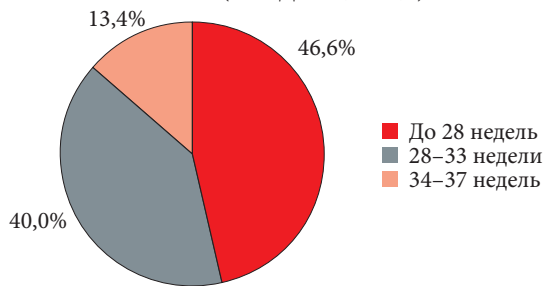


Рис. 1. Срок беременности при первой госпитализации

### Параметры шейки матки при первой госпитализации перед первым курсом атозибана

Показатель	Абс. (%)	95% ДИ
<b>Длина цервикального канала, см</b>		
< 1 см	2 (9,7)	2,7–15,9
1–2 см	16 (51,6)	51,7–54,9
> 3 см	12 (46,7)	21,1–58,2
<b>Ширина цервикального канала, см</b>		
Сомкнут	3 (9,7)	1,1–21,1
0,5–1 см	23 (76,7)	60,9–92,3
> 2 см	4 (13,3)	10,2–36,8
4 см	1 (3,3)	2,7–9,4



(95% ДИ 10,6–42,6). Показанием для кесарева сечения послужили неотложные состояния в виде тяжелой преэклампсии, отслойки нормально расположенной плаценты и внутриутробного страдания плода. В 6 (20%) случаях (95% ДИ 5,1–34,9) абдоминальные роды произошли на сроке преждевременных родов, в 2 (6,7%) (95% ДИ 2,7–15,9) – на сроке 38–40 недель. Среди преждевременных родов доля абдоминальных составила 6 (75,0%) (95% ДИ 70,4–79,6), среди своевременных родов – 2 (9,1%) (95% ДИ 3,5–21,7). Все новорожденные родились живыми. Оценка по шкале Апгар в двух случаях – 6/7 и 7/8 баллов, в остальных – 9/10 баллов. Масса новорожденных составила 3059 (539,7) г (95% ДИ 2857,5–3260,5). Масса 63,4% новорожденных превысила 3000 г (рис. 2).

### Обсуждение

Беременные с угрожающими ПР, которым проведен токолиз атозибаном, преимущественно были в возрасте до 30 лет. Преобладания какой-либо возрастной категории не установлено. Несмотря на то что роды проходили в ОАЭ, женщины проживали в разных странах Ближнего Востока. Различий в социальном статусе не отмечалось: примерно в равной степени пациентки были домохозяйками, служащими и студентками. Молодой возраст и социальная занятость не препятствовали многочисленным беременностям и родам: подавляющее большинство были повторно беременными и повторно рожавшими. При этом значительная доля женщин, в анамнезе которых имело место прерывание беременности, прибегала к медикаментозному или вакуумному аборт только из-за неразвивающейся беременности. Исходы предыдущих беременностей в виде преждевременных или абдоминальных родов, в том числе мно-

гократных, существенного влияния в изучаемой группе не имели.

Большинство пациенток находились на сроке очень ранних и ранних ПР, когда остановка родовой деятельности могла обеспечить сохранение беременности, а значит, жизни и здоровья новорожденного. Диагноз угрожающих ПР подтверждался клиническими данными и показателями КТГ. Ультразвуковое сканирование указывало на укорочение шейки матки и начало расширения цервикального канала. После введения двух доз атозибана клиника угрожающих ПР была купирована у половины пациенток, остальным потребовалось введение третьей дозы, что также привело к положительному результату. Вместе с тем у одной беременной зарегистрирована острая гипоксия плода, что послужило поводом для экстренного абдоминального родоразрешения.

После пребывания в клинике в течение 1–3 дней пациентки выписаны для амбулаторного наблюдения. У 1/3 беременных через 6–8 недель при среднем сроке беременности 33,4 (3,3) недели клиника угрожающих ПР возникла вновь. При госпитализации еще у одной пациентки установлена острая гипоксия плода, предпринято экстренное абдоминальное родоразрешение. У пяти женщин вследствие регулярных сокращений матки, значительного укорочения шейки матки и расширения цервикального канала успешно проведен повторный токолиз атозибаном.

В целом в изучаемой группе ПР удалось предотвратить у 73,3% пациенток. Преждевременные роды, состоявшиеся несмотря на токолитическую терапию, произошли на сроке 33–37 недель и завершились рождением жизнеспособных младенцев.

Обращает на себя внимание высокий процент абдоминальных родов при преждевременном завершении

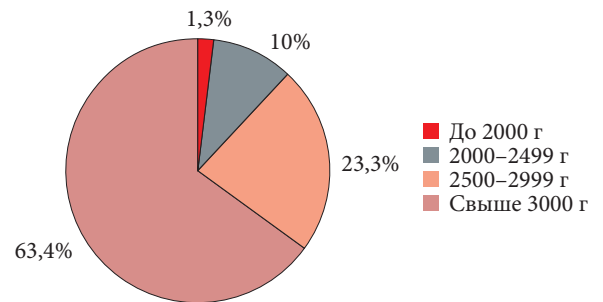


Рис. 2. Распределение новорожденных по весовым категориям

беременности – 75,0%, что было обусловлено осложнениями беременности (преэклампсия, отслойка плаценты), соматической патологией (бронхиальная астма, сахарный диабет) и/или внутриутробным страданием плода. При своевременных родах операция кесарева сечения выполнена только 2,7% пациенток. Случаев тяжелых заболеваний новорожденных и перинатальных потерь не зафиксировано.

### Заключение

В социальной структуре пациенток ОАЭ преобладают домохозяйки, много студенток. Арабские женщины отличаются большим числом беременностей, завершающихся родами, в том числе преждевременными, а также отсутствием в анамнезе абортов по желанию.

Исследованные пациентки ответственно относились к беременности, о чем свидетельствовал высокий процент наблюдений на дородовом этапе в медицинском учреждении. Своевременная оценка состояния родовых путей и характера родовой деятельности, указывавших на угрозу преждевременных родов, позволила провести адекватный токолиз атозибаном и предотвратить очень ранние и ранние преждевременные роды у 26,7% беременных и пролонгировать беременность до срока доношенного плода у 73,3% женщин. ❁

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А.* Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента // Медицинский оппонент. 2018. № 2. С. 70–76.
2. *Patil A.S., Gaikwad N.W., Grottegut C.A. et al.* Alterations in endogenous progesterone metabolism associated with spontaneous very preterm delivery // Hum. Rep. Open. 2020.

3. Фомина И.В., Полякова В.А., Пыленко Н.В., Абукеримова А.К. Преждевременные роды: куда двигаться дальше? // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 12–4 (66). С. 124–127.
4. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association Perinatal Medicine // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 30. № 17. P. 2011–2030.
5. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С. и др. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема // Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. 2018. № S3. С. 55–64.
6. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Кузнецов А.С. и др. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 148–156.
7. Азбукина Л.Н. Факторы риска, прогнозирование и тактика ведения беременных с угрозой преждевременных родов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Медицинские науки. 2015. № 11. С. 633–635.
8. Crump C., Sundquist J., Sundquist K. Preterm delivery and long term mortality in women: national cohort and co-sibling study // BMJ. 2020.
9. Sentilhes L., Senat M.V., Ancel P.Y. et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. Vol. 210. P. 217–224.
10. Shor S., Zimerman A., Maymon R. et al. Combined therapy with vaginal progesterone, Arabin cervical pessary and cervical cerclage to prevent preterm delivery in high-risk women // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019.
11. Goya M., de la Calle M., Pratcorona L. et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins) // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 214. № 2. P. 145–152.
12. Conde-Agudelo A., Romero R., Da Fonseca E. et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 219. № 1. P. 10–25.
13. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В. и др. Преждевременные роды: как управлять токолизом // Акушерство и гинекология. 2019. № 6. С. 102–106.
14. WHO Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization; 2015 // apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037?sequence=1.
15. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Каранетян А.О. и др. Сравнение токолиза нифедипином и atosibanом при преждевременных родах // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 50–56.
16. Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Кравченко С.А. Опыт применения atosibана при начавшихся преждевременных родах // Вестник СурГУ. 2017. № 2 (32). С. 27–30.
17. Серова О.Ф., Седаев Л.В., Чернигова И.В. и др. Эффективность atosibана в лечении угрозы преждевременных родов // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 43–47.
18. Lamont R.F., Jorgensen J.S. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour // Curr. Pharm. Des. 2019. Vol. 25. № 5. P. 577–592.
19. Nijman T.A.J., Goedhart M.M., Naaktgeboren C.N. et al. Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 51. № 6. P. 806–812.
20. Management of preterm labor. Protocol. Ministry of Health Sharjah Medical District Al Dhaid Hospital. 2014. P. 22–25.

### Tocolysis in Threatened Preterm Labor

T.A. Oboskalova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.V. Rotaru<sup>2</sup>, M.K. Kiseleva, PhD<sup>1</sup>, V.I. Konovalov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University

<sup>2</sup> Al-Daid State Hospital (Al-Daid, Emirate of Sharjah, United Arab Emirates)

Contact person: Marina K. Kiseleva, kmk61@yandex.ru

**Objective** – to evaluate the effectiveness of atosiban in preventing early PR.

**Material and methods.** An observational retrospective study of pregnancy outcomes was conducted in 30 women with the clinic of threatened preterm labor, who underwent tocolysis with the oxytocin receptor blocker atosiban.

The study was conducted at the Al-Daid State Hospital (Al-Daid, Emirate of Sharjah, United Arab Emirates, Director – Dr. Salama Saeed Humaidi).

**Results.** In all pregnant women at the time of the 1<sup>st</sup> hospitalization, regular uterine contractions were recorded according to the cardiotocogram, the length of the cervical canal was M (SD) 2.4 (0.6) cm (95% CI 2.13–2.66), the width of the internal pharynx M (SD) 1.0 (0.8) (95% CI 0.71–1.29). All women were administered 2 doses of the drug (100%), 3 doses – 15 pregnant women (50%) with a positive effect. Repeated hospitalization was required in 10 pregnant women (33.3%). 5 patients with a gestation period of 32.0 (1.89) weeks, regular contractions of 3 in 10 minutes with a whole fetal bladder were re-administered 2 doses of the drug. The length of the cervical canal was 2 (0.57) cm, width 1 (0.57) cm. In all women, it was possible to prolong pregnancy to 38.2 (2.0) weeks. In the period up to 33 weeks, 6.7% of women gave birth, 34–37 weeks – 20.0%, more than 37 weeks – 73.3%. The weight of newborn 3059 (539,7) g (95% CI 2857,5–3260,5).

**Key words:** tocolysis, preterm birth, atosiban



# Трактоцил

АТОЗИБАН

Токолитик,  
спасающий обе жизни



#### Показания для применения

Трактоцил применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см [0–3 см у нерожавших женщин] и сглаживание шейки матки более чем на 50 %;
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

#### Противопоказания

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- Преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель;
- Внутриматочная задержка развития плода;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;
- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Внутриматочная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслойка плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- Грудное вскармливание;
- Возраст до 18 лет
- Повышенная чувствительность к атозибану или к одному из компонентов препарата.

#### Способ применения и дозы

Трактоцил вводится внутривенно сразу же после постановки диагноза «преждевременные роды» в три этапа:

- 1) вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг),
- 2) сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин [скорость введения 24 мл/час, доза атозибана 18 мг/час];
- 3) после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия препарата Трактоцил в дозе 100 мкг/мин [скорость введения 8 мл/час, доза атозибана 6 мг/час].

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза препарата Трактоцил на весь курс не должна превышать 330 мг.

#### С осторожностью

У пациенток с нарушением функции печени; при многоплодной беременности и/или сопутствующем применении других токолитиков

#### Побочное действие

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:**  
тошнота, рвота

Литература: Инструкция по применению препарата Трактоцил Рег. Уд. №ЛП-001692 от 03.05.2012 г. RU-TE-2100001

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

000 «Ферринг Фармасетикалз»  
115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4  
Тел: (495) 287 – 0343; факс: (495) 287 – 0342

На правах рекламы

#### Нарушения обмена веществ:

гипергликемия

#### Нарушения со стороны центральной нервной системы:

головная боль, головокружение

#### Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

тахикардия, артериальная гипотензия, "приливы"

#### Нарушения со стороны центральной нервной системы:

бессонница

#### Со стороны кожи:

зуд, кожная сыпь

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

#### Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения / Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл.

По 0,9 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 2 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».

По 5 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 5 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».

По 1 флакону в пластиковую упаковку в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

#### Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

#### Производитель готовой лекарственной формы/Фасовщик (первичная упаковка)

Ферринг ГмБХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

#### Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. Ферринг Интернешнл Сентер СА, Шемин де ла Вергоннасаз

50, 1162 Сан-Пре, Швейцария, или

2. ООО «Изварино Фарма», 108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

#### Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества:

1. Ферринг ГмБХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия, или

2. ООО «Изварино Фарма», 108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1



# Оптимизация антимикробной терапии в амбулаторной гинекологической практике

А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Леонидович Тихомиров, tikhomiroval@yandex.ru

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Оптимизация антимикробной терапии в амбулаторной гинекологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-36-40

*В статье представлены современные варианты совершенствования лечения бактериального вагиноза, трихомониаза и смешанных бактериально-трихомонадных инфекций в повседневной гинекологической практике.*

**Ключевые слова:** Орцепол ВМ, Секнидокс, орнидазол, ципрофлоксацин, секнидазол, воспалительные заболевания органов малого таза

В структуре гинекологических нозологий лидируют инфекционно-воспалительные заболевания. На их долю приходится 65%. При этом практически все микроорганизмы, в том числе относящиеся к условно-патогенной флоре, присутствующей во влагалище, могут участвовать в патологическом процессе [1]. В частности, сказанное касается такого дисбиотического состояния, как бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся резким увеличением количества облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением концентрации или полным отсутствием лактобактерий, преимущественно продуцирующих перекись. БВ нередко сопровождается такими симптомами, как выделения и неприятный запах, которые ухудшают качество жизни па-

циенток. Ощущение физического дискомфорта, страх перед партнером, взаимное недоверие, редуцированное ощущение общего благополучия могут негативно влиять на самооценку. Не случайно БВ считается самой частой причиной обращения женщин к гинекологу или дерматовенерологу [2]. Бактериальный вагиноз выявляется у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями [3, 4]. Будучи одной из причин развития инфекционных осложнений после гинекологических операций и аборт, БВ способствует инициации воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов. Длительное течение БВ является одним из факторов риска развития неоплазии шейки матки, а также повышенной восприимчивости

к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), особенно к ВПЧ-инфекции и генитальному герпесу [5]. При этом частота выявления заболевания у беременных достигает 37–40%, что может служить фактором риска развития осложнений, в частности самопроизвольного аборта, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения ребенка с низкой массой тела, эндометрита и сепсиса после кесарева сечения [1, 2].

Лечению БВ подлежат все женщины:

- 1) с симптомами БВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза;
- 2) без симптомов в следующих случаях:
  - ✓ риск невынашивания беременности (анамнез преждевременных родов либо поздних выкидышей);
  - ✓ перед введением внутриматочных средств;
  - ✓ перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе медицинским аборт.

Кроме того, лечение назначают всем беременным, имеющим в анамнезе самопроизвольный

выкидыш с рН > 4,5, положительным аминотестом и положительным результатом микроскопии (ключевые клетки, биопленки), независимо от наличия симптомов [2, 5, 6].

К препарату выбора, применяемому при БВ, предъявляются следующие требования:

- этиотропность;
- способность подавлять рост лактофлоры;
- минимальный процент рецидивов;
- удобство форм и комплаентность лечения;
- безопасность;
- оптимальные фармакоэкономические показатели.

Известно множество препаратов, применяемых при БВ, – 90 торговых и 45 международных непатентованных наименований. Согласно клиническим рекомендациям CDC, USTI, Российского общества акушеров-гинекологов, ключевыми препаратами в лечении БВ считаются метронидазол и клиндамицин. Минимальная продолжительность лечения БВ указанными лекарственными средствами составляет 3–7 дней. В сентябрьском выпуске American Journal of Obstetrics and Gynecology (Американский журнал акушерства и гинекологии) (2017) опубликованы результаты III фазы двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности однократного перорального приема секнидазола 2 г при БВ. На этом основании 18 сентября 2017 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило такой режим применения препарата у женщин с БВ [7]. Биодоступность секнидазола составляет 80%, период полувыведения – 25 часов, выведение почками – 50% за 120 часов, благодаря чему обеспечиваются длительное действие и однократное применение.

Использование Секнидокса при БВ оценили и в России. Секнидазол отвечает всем требованиям,

предъявляемым к препаратам для лечения БВ. Он эффективен в отношении микроорганизмов, вызывающих БВ, даже после однократного приема, что позволяет пересмотреть терапевтический подход к лечению БВ. Препарат малотоксичен, хорошо переносится больными [8].

Как показали результаты рандомизированного двойного слепого исследования, однократный прием секнидазола 2 г внутрь так же эффективен, как и семидневный курс метронидазола 500 мг два раза в день [9]. Согласно анализу данных клинико-лабораторных обследований, симптомы купировались у 96% пациенток, получавших метронидазол. Однако 30% пациенток группы сравнения жаловались на побочные реакции: металлический привкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции. Пациентки, принимавшие препарат Секнидокс, отмечали исчезновение симптомов в течение первых 48 часов после приема препарата, что в среднем на два дня раньше, чем в группе сравнения. По окончании лечения ни у одной пациентки основной группы, принимавшей препарат Секнидокс, не выявлено роста условно-патогенной флоры. Следует подчеркнуть, что восстановление нормальной микрофлоры после лечения наблюдалось у 80% пациенток основной группы и только 12% пациенток группы сравнения. Переносимость препарата Секнидокс больные оценили как хорошую. Поздние реакции и осложнения от лечения отсутствовали [8].

В настоящее время врачи работают в рамках правового поля, то есть строго следуют клиническим протоколам, национальным руководствам, национальным рекомендациям (по крайней мере в муниципальных учреждениях). Секнидокс по групповой принадлежности включен в национальные руководства [2, 10, 11]. Еще одно преимущество секнидазола – возможность при обнару-

жении биопленок БВ во влагалище женщины одновременного лечения полового партнера во избежание рецидивов и в целях повышения эффективности терапии. Правда, до недавнего времени считалось, что мужчинам – половым партнерам женщин с БВ в отсутствие симптомов лечение не показано. В данном контексте уместно вспомнить выражение: «Если ты не являешься частью решения, значит, являешься частью проблемы».

Секнидазол – производное нитроимидазола. В России производные нитроимидазола используются только со второго триместра беременности. Приоритетным, по словам академика В.Н. Серова, в XXI в. можно считать «деконтаминацию» перед планируемой беременностью, поскольку в России ежегодно 180 тыс. женщин теряют желанную беременность, 16 тыс. детей рождаются глубоко недоношенными, более 50% глубоко недоношенных становятся инвалидами с детства. Общая частота пациенток группы риска по развитию перинатальной патологии инфекционного генеза может превышать 70% [1, 2]. Самый короткий курс лечения БВ секнидазолом (один день), его антимикробная активность в отношении микроорганизмов, резистентных к другим лекарственным средствам, позволяют пациенткам с БВ быстро подготовиться к наступлению беременности.

Необходимо отметить, что сосуществование патогенных микроорганизмов БВ и *Trichomonas vaginalis* отмечается в 60–80% наблюдений. Единственным классом препаратов, эффективных при такой комбинации, являются нитроимидазолы, которые из-за высокой частоты поражения уретры и парауретральных желез применяются системно. Как уже отмечалось, однократное применение секнидазола 2 г так же эффективно, как и длительное использование метронидазола. Таким образом, Секнидокс – высокоактивный антибактериальный и антипрото-

зойный препарат с улучшенными фармакокинетическими параметрами, минимальным курсом лечения. Препарат характеризуется безопасностью и удобством применения.

Урогенитальный трихомониаз, несмотря на его гиподиагностику (в частности, увеличались атипичные с точки зрения морфологии формы трихомонад), продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре ИППП. *T. vaginalis* обладает общебиологическим феноменом – способностью к захвату и резервированию различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Например, при трихомониазе наблюдается выраженная обсемененность половых путей разнообразной условно-патогенной микрофлорой: энтерококками и стрептококками – 47%, грибами рода *Candida* – 30,1%, стафилококками – 28,1%. Кроме того, трихомонада служит резервуаром для микоплазменной и хламидийной инфекции [12, 13]. Это может обуславливать персистенцию различных патогенов и развитие рецидивов ИППП, связанных с незавершенным фагоцитозом микроорганизмов внутри влажных трихомонад и способных в связи с их тропностью к цилиндрическому эпителию после разрушения трихомонад к инфицированию верхних отделов половых путей женщины. Помимо этого при любой форме урогенитального трихомониаза в воспалительный процесс могут вовлекаться абсолютно все органы мочеполовой системы, а также нижние отделы кишечного тракта. В этом отношении заслуживает внимания комбинированный противопротозойный и антимикробный препарат с широким спектром активности – Орцепол ВМ, содержащий в своем составе орнидазол 500 мг и цiproфлоксацин 500 мг.

Орнидазол активен в отношении *T. vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba*

*histolytica*, *Lamblia* spp., облигатных анаэробов *Bacteroides* spp. (в том числе *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium*) [14]. Спектр действия цiproфлоксацина – грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp.), другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas* spp., *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp.), некоторые внутриклеточные возбудители (*Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*), грамположительные аэробные бактерии *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus* spp. (*Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*).

Важна аддитивность действия обоих компонентов препарата Орцепол ВМ. Препарат направлен на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных аэробов, а также активен в отношении всех анаэробов и простейших, что соответствует официальным показаниям к применению в гинекологической практике для предотвращения восходящей инфекции и вызванных ею возможных ВЗОМТ. Это особенно важно при развитии воспаления смешанной трихомонадно-бактериальной этиологии.

Орнидазол и секнидазол – наиболее эффективные антипротозойные препараты из группы 5-нитроимидазолов [15]. Их включение в комбиниро-

ванные препараты обусловлено усилением антибактериальной активности и расширением спектра чувствительных возбудителей. Так, в исследовании с участием пациенток с бактериологическим и клиническим неспецифическим вагинитом орнидазол продемонстрировал преимущество в эффективности перед тинидазолом. 30 пациенток одной группы получали тинидазол 2 г ежедневно перорально в двух отдельных дозах в течение двух дней подряд, 30 пациенток другой группы – орнидазол по той же схеме. В группе тинидазола эффективность лечения составила 76%, в 10% случаев отмечался рецидив. В группе орнидазола аналогичные показатели составили 93 и 3,3% соответственно [16].

Эффективность орнидазола в комбинации с цiproфлоксацином подтверждена также результатами исследования, в котором анализировали роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов (ВЗЖПО) смешанной этиологии. Применение комбинированной антибактериальной терапии в комплексном лечении больных ВЗЖПО оказалось вполне успешным. Частота клинического выздоровления в исследуемой группе, согласно представленным выше критериям, достигла 100%. Частота элиминации выявленных возбудителей (ассоциаций хламидий, микоплазм, трихомонад, сапрофитной флоры) при контрольных исследованиях составила 92,0%. При этом сапрофитные микробы не высевались у 90,5% больных [17]. Важный момент: метронидазол и тинидазол ингибируют в организме активность фермента альдегиддегидрогеназы, вследствие чего возникает дисульфирамоподобная реакция, в то время как орнидазол и ряд других производных этой группы совместимы с алкоголем [18].





## Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг                      Таблетки № 10  
 Ципрофлоксацин 500 мг

**О**ригинальность  
**Ц**еленаправленность  
**П**ольезность

## Секнидокс

Секнидазол 1,0 г                      № 2 таблетки

**ИЗЛЕЧЕНИЕ**  
 без компромиссов

### Высокоактивные противомикробные и противопротозойные препараты:

Комбинированный,  
 с широким спектром  
 активности

Удобный и  
 безопасный  
 для пациентов

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

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




**WORLD MEDICINE**  
 Pharmaceutical Company

Курс лечения Орцеполом ВМ при острых микст-инфекциях составляет 5–7 дней, при хронических – от 10 до 14 дней в дозе одна таблетка два раза в сутки. Орцепол

ВМ используют вне беременности и лактации за час до еды или через два часа после еды.

Рассмотренные варианты терапии ВВ, трихомониаза и смешан-

ных инфекций современными препаратами позволяют существенно повысить комплаентность и эффективность лечения, снизить количество рецидивов. 

## Литература

1. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2-е изд.). М.: РОАГ, 2019.
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом // Акушерство и гинекология. 2016. № 4 (приложение).
4. *Workowski K.A., Bolan G.A.* Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // *Rec. Rep.* 2015. Vol. 64. № 3. P. 1–137.
5. *Пустотина О.А.* Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика // Акушерство и гинекология. 2018. № 3. С. 150–153.
6. *Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е.* Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии // Акушерство и гинекология. 2017. № 5. С. 24–31.
7. [files.medelement.com/uploads/materials/3b4915737ae4e1a00695b6b97cf2f96e.pdf](https://files.medelement.com/uploads/materials/3b4915737ae4e1a00695b6b97cf2f96e.pdf); <https://files.medelement.com/uploads/materials/7f5a76426d0d6beae051cd86c270e48e.pdf>.
8. *Гуржий Ю.Б.* Новый терапевтический подход в лечении бактериального вагиноза // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 10–12.
9. *Bohbot J.M., Vicaud E., Fagnen D., Brauman M.* Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 2010. ID 705692.
10. Стандарт специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 590н.
11. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для ЛПУ Москвы, 2017.
12. *Горчаков Д.А.* Патогенетические особенности урогенитального трихомониаза в гендерном аспекте: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2014.
13. *Дюдюн А.Д., Федотов В.П., Дюдюн С.А.* Актуальные проблемы урогенитального трихомониаза (клиническая лекция) // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2012. № 1–4. С. 129–161.
14. [www.vidal.ru/drugs/ornidazol/19069](http://www.vidal.ru/drugs/ornidazol/19069).
15. *Фадеев А.А., Ломоносов К.М.* Выбор оптимального препарата для терапии трихомониаза // РМЖ. 2004. № 4. С. 176.
16. *Sanz F.S., Del Palacio Hernanz A., Amor Sánchez E. et al.* Double-blind randomized comparative trial: ornidazole (Tiberal) versus tinidazole (Fasigin) for the treatment of non-specific vaginitis // *Chemioterapia.* 1985. Vol. 4. № 3. P. 218–221.
17. *Коган Б.Г., Гордеева Г.Д.* Роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии // Здоровье женщины. 2014. № 5 (91). С. 149.
18. *Кисина В.И.* Клинические аспекты и лечение урогенитального трихомониаза препаратами группы 5-нитроимидазолов // *Consilium Medicum.* 2003. № 3. С. 162–164.

### Optimization of Antimicrobial Therapy in Outpatient Gynecological Practice

A.L. Tikhomirov, PhD, Prof.

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

Contact person: Aleksandr L. Tikhomirov, [tikhomiroval@yandex.ru](mailto:tikhomiroval@yandex.ru)

*The article provides modern options of bacterial vaginosis, trichomoniasis and mixed bacterial-trichomonas infections treatment improvement in everyday gynecological practice.*

**Key words:** Orcepol WM, Secnidox, ornidazole, ciprofloxacin, secnidazole, inflammatory diseases of the pelvic organs

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



# XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

# 2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

## Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

### Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

### Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

### Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

**Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии**

**Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии**

## В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



### Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»

**МЕДИ Экспо**



Реклама

Подробнее на сайтах [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

# Альтернативный подход к лечению женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Л.В. Щеголихина, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Бахтина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Лариса Викторовна Щеголихина, djannis@mail.ru

Для цитирования: Щеголихина Л.В., Бахтина Е.Ю. Альтернативный подход к лечению женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 42–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-42-44

*В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой Э. 22 лет с жалобами на вегетососудистые проявления и отсутствие наступления беременности. В ходе клинко-лабораторного обследования диагностирована преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). Из-за отказа пациентки от заместительной гормональной терапии было принято обоюдное решение о применении альтернативного метода лечения плацентарным препаратом Мэлмон. В результате проведенной терапии отмечались восстановление овариального резерва, нормализация лабораторных показателей и наступление спонтанной беременности. Нежелательных явлений, в том числе серьезных, на фоне приема препарата Мэлмон не зафиксировано. Полученные данные свидетельствуют об эффективности плацентарного препарата Мэлмон в восстановлении менструальной функции и купировании вегетососудистых расстройств у лиц с ПНЯ. Плацентарную терапию можно считать альтернативным методом лечения пациенток с ПНЯ.*

**Ключевые слова:** аменорея, бесплодие, Мэлмон, преждевременная недостаточность яичников, плацентарная терапия

## Введение

Согласно данным Росстата, частота женского бесплодия в Российской Федерации в 2018 г. достигла 273,8 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста (для сравнения: в 2005 г. – 146,6 на 100 тыс.) [1]. Одной из причин женского бес-

плодия является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). В 74% случаев ПНЯ единственный шанс забеременеть – провести экстракорпоральное оплодотворение с использованием ооцитов донора [2]. В связи с этим актуальным представляется поиск

новых подходов к решению данной проблемы.

Частота встречаемости ПНЯ в женской популяции составляет 1,5%, а в структуре вторичной аменореи – до 10% [3–5]. Известно несколько теорий, объясняющих причины возникновения ПНЯ: пре- и постпубертатная деструкция ооцитов, хромосомные аномалии, аутоиммунные расстройства и др. [6]. Типичный портрет пациентки: молодая девушка с наличием менопаузальных симптомов, у которой не наступает беременность на фоне вторичной аменореи [7]. К диагностическим критериям ПНЯ относят олигоменорею, аменорею в течение 4–6 месяцев, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови свыше 25 МЕ/л в двукратных исследованиях с интервалом не менее четырех недель, снижение уровня эстрадиола (Е2) и антимюллерова гормона (АМГ) в крови [8].

Патогенетическим подходом к лечению ПНЯ признана заместительная гормональная терапия [9]. Однако на данный момент эффективные схемы лечения, позволяющие улучшить прогноз в отношении восстановления



фертильности, отсутствуют [8]. Альтернативным методом лечения ПНЯ считается плацентарная терапия препаратом Мэлсмон.

Мэлсмон, гидролизат плаценты человека (Melsmon pharmaceutical, Co., Ltd., Япония) – концентрат низкомолекулярных биологически активных веществ, полученных из терминальных ворсин хориона плаценты человека, в ампулах для подкожного введения. Плацентарный препарат Мэлсмон имеет регистрационное удостоверение лекарственного средства Минздрава России № ЛП-000550 [10]. Вероятно, в основе плацентарной терапии ПНЯ лежит влияние на различные звенья этого многофакторного синдрома. Препарат Мэлсмон обеспечивает коррекцию митохондриальной дисфункции, увеличивает регенераторный потенциал клеток, подавление циклооксигеназы 2 и таких медиаторов воспаления, как NO и фактор некроза опухоли альфа, обуславливая положительное влияние на инфекционно-воспалительный фактор возникновения ПНЯ и увеличение овариального резерва [11].

### Клинический случай

В казанский медицинский центр «Джаннис» обратилась пациентка Э. 22 лет с жалобами на отсутствие менструаций (аменорею) в течение года и отсутствие наступления беременности в течение четырех лет, ощущение приливов жара до десяти раз в сутки, гипергидроз, снижение либидо, вялость, повышенную утомляемость, одышку, бессонницу. Пациентка замужем четыре года, брак первый, при регулярной половой жизни в отсутствие каких-либо методов контрацепции беременность в данном браке не наступила. Муж пациентки прошел исследование состояния репродуктивного здоровья. Мужской фактор бесплодия исключен. Менструации у пациентки с 11 лет, установились сразу, продолжительность – пять дней, через 30 дней. Из анамнеза (июнь 2016 г. – ноябрь 2018 г.) известно о нарушении менструального цикла в виде скудных

кровянистых выделений (олигоменорея) и их постепенном исчезновении. В ноябре 2018 г. при осмотре в зеркалах обнаружен фиброзный полип цервикального канала. Выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и удалением полипа цервикального канала. Гистологическое заключение: железистая гиперплазия эндометрия с элементами полипоза на фоне хронического эндометрита. Фиброзный полип шейки матки. Соматический анамнез не отягощен. На инфекции, передаваемые половым путем, ранее не обследовалась. Профессиональных вредностей, вредных привычек не имеет. В течение четырех месяцев, начиная с декабря 2015 г., с целью регуляции менструального цикла принимала Регулон, затем прекратила прием из-за резкого повышения индекса массы тела (после отмены препарата Регулон вес вернулся к прежним значениям).

При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у матери менструальная функция прекратилась в 34 года. Из-за отсутствия наступления беременности семья испытывает стресс.

Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. При осмотре в зеркалах – влагилице узкое, нерожавшее. Шейка матки конической формы, чистая. Выделения из половых путей – бели умеренные. Бимануальное гинекологическое исследование: матка обращена кпереди, грушевидной формы с четкими контурами, безболезненная при пальпации, придатки с обеих сторон не определяются. Результаты клинко-лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы.

Проведен инфекционный скрининг. В ПЦР-анализе уrogenитального соскоба обнаружена ДНК *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*. В посеве из цервикального канала с учетом чувствительности возбудителей к антибиотикам – избыточный рост *Ureaplasma* spp. –  $10^5$  КОЕ,

*Mycoplasma hominis* –  $10^5$  КОЕ. В нативном мазке из влагилицы – ключевые клетки, рН – 7.0. Дважды, с интервалом не менее четырех недель [8], определена концентрация гормонов в крови: ФСГ – 40 МЕ/л, Е2 – 18 пг/мл, прогестерон – 0,69 нмоль/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 20 МЕ/л. Проведена оценка овариального резерва: АМГ – 1,06 нг/мл (уровень АМГ < 1,2 нг/мл). Результаты трансвагинального ультразвукового исследования: матка – 30 × 24 × 34 мм, М-ЭХО – 3,0 мм. Фолликулярный аппарат яичников атрезирован справа, слева – единичный антральный фолликул 1,0 мм. Гистероскопия: полость матки не деформирована, эндометрий истончен, бледно-розовой окраски. Устья маточных труб визуализируются, проходимы. Гистероскоп не оставляет следа на тонком эндометрии при контакте. Установлен диагноз: первичное бесплодие. Вторичная аменорея по типу ПНЯ. Хронический эндометрит на фоне уреа- и микоплазмоза. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция. Бактериальный вагиноз.

Проведена специфическая антибактериальная терапия (по результатам бактериологического посева с определением чувствительности к антибиотикам): ципрофлоксацин 500 мг два раза в день перорально в течение десяти дней, метронидазол 0,25 мг два раза в день перорально в течение шести дней, Бифиформ по одной капсуле два раза в день № 14, свечи Тержинан *per vaginam* № 10, Панавир 200 мкг внутривенно струйно медленно по 5 мл по схеме № 5, свечи Панавир 200 мкг по схеме № 5. Через месяц после антибактериальной терапии проведены контрольные анализы, подтвердившие эффективность терапии, отсутствие уреа- и микоплазменной инфекции в посеве, ПЦР на ЦМВ и *Gardnerella vaginalis* – ДНК не обнаружена. Согласно клиническим рекомендациям, пациентке Э. была предложена заместительная гормональная терапия, от которой она категорически

отказалась. В качестве альтернативного подхода к лечению ПНЯ (информированное согласие получено) был предложен курс инъекций плацентарного препарата Мэлсмон.

Пациентке Э. в течение двух месяцев два раза в неделю вводились подкожные инъекции препарата Мэлсмон по три ампулы (всего 6 мл на одну процедуру) по акупунктурным точкам. Кроме того, в течение двух недель выполнялись инъекции препарата Мэлсмон по одной ампуле (2 мл) в область шейно-воротниковой зоны.

После двухнедельного курса инъекций препарата в шейно-воротниковой зоне пациентка стала

отмечать исчезновение вазомоторных симптомов. В результате двухмесячного лечения восстановился менструальный цикл, улучшилось общее самочувствие. При контрольной оценке овариального резерва выявлено повышение уровня АМГ до 3,11 нг/мл. Результаты повторного ультразвукового исследования: количество антральных фолликулов – более 5, М-ЭХО на шестой день цикла – 5,0 мм. Оценка гормонального фона: ФСГ – 5 МЕ/л, Е2 – 125 пг/мл, прогестерон – 2,3 нмоль/л, ЛГ – 7,2 МЕ/л. Через два месяца после терапии у пациентки наступила спонтанная беременность. На фоне лечения плацентарным препаратом Мэлсмон нежелатель-

ные явления, в том числе серьезные, не зарегистрированы.

### Заключение

Выравнивание гормонального фона с помощью плацентарного препарата Мэлсмон оказало влияние на фолликулогенез и механизмы его стимуляции, что характеризовалось усилением процесса рекрутинга примордиальных фолликулов и способствовало наступлению спонтанной беременности. Таким образом, плацентарный препарат Мэлсмон эффективен в качестве альтернативного метода лечения ПНЯ. Применение плацентарной терапии представляется перспективным и доказательным. 

### Литература

1. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. Росстат. М., 2019.
2. Scott R.T., Leonardi M.R., Hofmann G.E. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening in the general infertility population // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 82. № 4. Pt. 1. P. 539–545.
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2015. № 3 (9). С. 126–136.
4. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // *РМЖ.* 2017. Т. 25. № 2. С. 105–108.
5. Badawy A., Goda H., Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial // *Reprod. BioMed. Online.* 2007. Vol. 15. № 2. P. 215–219.
6. Licciardi F.L., Liu H.C., Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 64. № 5. P. 991–994.
7. Jankowska K. Premature ovarian failure // *Prz. Menopauzalny.* 2017. Vol. 16. № 2. P. 51–56.
8. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 5 марта 2019 г. № 15-4/И/2-1913 «О направлении для использования в работе клинических рекомендаций (протокола лечения) „Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)“».
9. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
10. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
11. Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подолян О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии // *Климактерий.* 2016. № 3. С. 26–31.

### Modern Possibilities of Placental Therapy in the Treatment of Women with Premature Ovarian Failure

L.V. Shchegolikhina, PhD<sup>1,2</sup>, Ye.Yu. Bakhtina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University

<sup>2</sup> 'Djannis' Clinic, Kazan

Contact person: Larisa V. Shchegolikhina, [djannis@mail.ru](mailto:djannis@mail.ru)

*The article presents the experience of using the placental drug Melsmon in a patient with premature ovarian failure. The data obtained indicate the proven effectiveness of the placental drug Melsmon for restoring menstrual function and treating vascular disorders in premature ovarian failure. Placental therapy should be considered an alternative approach to the treatment of patients with a 'poor' response to ovarian stimulation.*

**Key words:** infertility, premature ovarian failure, placental therapy, Melsmon, amenorrhea



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

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

# Острые вопросы использования менопаузальной гормональной терапии

В рамках V Национального научно-образовательного конгресса «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» 17 февраля 2021 г. состоялся симпозиум, посвященный острым вопросам использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Ведущие зарубежные и отечественные эксперты обсудили лечебные эффекты и онкологическую безопасность МГТ в отношении риска развития рака молочной железы и рака эндометрия.

## Менопаузальная гормональная терапия и РМЖ

Клинический профессор Университета Сиднея, руководитель клиники нарушений цикла Королевского госпиталя Норт-Шорт, экс-президент Международного и Австралийско-Новозеландского обществ проблем менопаузы Родин БЭЙБЕР начал выступление с характеристики основных типов рака молочной железы (РМЖ).

Выделяют гормон-рецептор-положительные опухоли (2/3 всех видов РМЖ), в большинстве своем эстроген (ER)/прогестерон (PR)-положительные, которые могут стимулироваться МГТ и тамоксифеном. Различают также гормон-рецептор-отрицательные и HER2-положительные опухоли, содержащие фактор роста HER2. Согласно вторичной классификации, опухоли подразделяют на четыре группы. Первая (люминальные А) представлена опухолями ER+, PR+, HER2-, вторая (люминальные В) – ER+, PR-, HER2+, третья (HER2+) – ER-, PR-, HER2+, четвертая (базальные) – трижды негативными опухолями, наиболее распространенными среди женщин с генетическими мутациями<sup>1</sup>.

Рак молочной железы – самый распространенный вид рака в жен-

ской популяции, от которого ежегодно умирает 550 тыс. женщин<sup>2</sup>. Частота встречаемости РМЖ колеблется от 25,9 на 100 тыс. женщин в Центральной Африке до 90 на 100 тыс. женщин в Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, выживаемость – от 80% и более в Австралии, Северной Америке, Швеции и Японии до 60% в странах со средними доходами и ниже 40% в странах с низкими доходами. В России распространенность РМЖ составляет в среднем 45,6 на 100 тыс., смертность (с поправкой на возраст) – 17,2 на 100 тыс. женщин.

Различают модифицированные и немодифицированные факторы риска РМЖ. К немодифицированным относят женский пол, этническую принадлежность, место рождения и проживания, возраст старше 50 лет, генетические мутации, раннюю и позднюю менопаузу, высокую плотность ткани молочной железы, отягощенный семейный анамнез по РМЖ (более одной степени родства), предраковые заболевания молочной железы в анамнезе, предшествующее радиооблучение, воздействие диэтилстильбэстролом. Модифицированные факторы риска включают малоподвижный образ жизни, избыточный вес или ожирение,

репродуктивный анамнез (отсутствие неотягощенной беременности, грудного вскармливания, рождение первого ребенка после 30 лет), употребление алкоголя и некоторых форм менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Перечисленные факторы связаны с низким, средним и высоким относительным риском развития РМЖ. Низким риском (< 2) характеризуются поздняя менопауза, раннее менархе, отсутствие родов, ожирение, потребление алкоголя, высокий социально-экономический статус и долгосрочное использование некоторых видов МГТ. Со средним риском (2–4) ассоциируются возраст старше 65 лет, рождение первенца после 30 лет, плотность молочной железы > 50%, семейный анамнез пременопаузального РМЖ, РМЖ в анамнезе, атипичные повреждения молочной железы, радиационное облучение. С высоким риском (> 4) связаны такие факторы, как женский пол, наличие генетических мутаций, протоковой карциномы, плотность молочной железы > 75%, семейный анамнез по РМЖ у трех и более родственников.

Установлено, что в Великобритании у женщин в возрасте 50–59 лет риск развития РМЖ в течение пяти лет в общей популяции составляет 23 случая на 1000 женщин, на фоне применения комбиниро-

<sup>1</sup> Gompel A. How to prescribe MHT according to the risk of breast cancer // Curr. Obst. Gynecol. Rep. 2014. Vol. 3. P. 238–245.

<sup>2</sup> 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.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

ванной МГТ (конъюгированный эстроген (КЭ) и медроксипрогестерона ацетат (МПА)) – 27 случаев на 1000, при использовании монотерапии эстрогеном – 19 случаев на 1000 женщин. Между тем у курящих женщин риск развития РМЖ в течение пяти лет достигает 26 случаев на 1000 женщин, употребляющих алкоголь до двух доз в день – 28 на 1000. При наличии избыточного веса или ожирения этот показатель практически удваивается – 47 случаев на 1000 женщин. Сказанное означает, что на риск развития РМЖ в большей степени влияет не гормонотерапия, а вредные привычки и нездоровый образ жизни.

Профессор Р. Бэйбер проанализировал результаты ряда наблюдательных клинических исследований влияния МГТ на риск развития РМЖ, отметив, что подобные исследования могут указывать на ассоциативную связь между факторами, но не причинно-следственную.

G.A. Colditz и соавт. изучали здоровье медсестер (The Nurses Health Study) (1995) и установили, что использование МГТ менее пяти лет не приводит к значимому повышению относительного риска (ОР) РМЖ, а в случае применения МГТ более пяти лет ОР увеличивается незначительно – 1,46<sup>3</sup>. Кроме того, при использовании МГТ менее пяти лет значимое увеличение ОР отсутствует, в случае применения МГТ более пяти лет ОР достигает 1,35<sup>4</sup>.

Сравнительной оценке влияния монотерапии эстрогеном и тера-

пии комбинацией «эстроген + прогестаген» на риск развития РМЖ посвящен ряд исследований. Метаанализ пяти исследований показал, что комбинированная терапия более значимо увеличивает риск РМЖ, чем монотерапия эстрогеном<sup>5</sup>.

В наиболее масштабном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI)<sup>6</sup> пациентки были разделены на две группы. Первую составили 16 608 женщин с гистерэктомией в анамнезе, вторую – 10 739 женщин с интактной маткой. Пациентки после гистерэктомии получали терапию КЭ 0,625 мг/сут в комбинации с МПА 2,5 мг/сут (n = 8506) или плацебо (n = 8102), пациентки с интактной маткой – монотерапию КЭ 0,625 мг/сут (n = 5310) или плацебо (n = 5429).

Целью исследования стала оценка эффективности МГТ у женщин старшего возраста в постменопаузальном периоде. Средний возраст участниц составил 63 года, 10% женщин были в возрасте 50–54 лет, 20% – в возрасте 55–59 лет, 45% – 60–69 лет и 25% женщин – 70–79 лет. Первичной оценкой было состояние сердечно-сосудистого здоровья, вторичной – здоровье костной ткани и риск развития РМЖ.

Первоначально полученные данные продемонстрировали повышение риска развития РМЖ на 26% в группе КЭ/МПА по сравнению с группой плацебо. Данные эффективности монотера-

■ КЭ/МПА  
■ Плацебо (группа КЭ)  
■ Плацебо (группа КЭ/МПА)  
■ КЭ

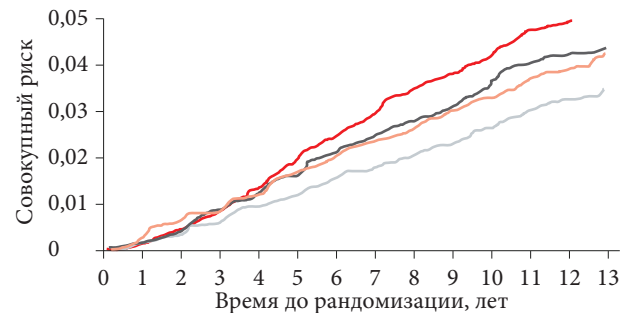


Рис. 1. Риск развития РМЖ на фоне применения КЭ и КЭ/МПА

пии эстрогеном, опубликованные через два года, показали отсутствие риска развития РМЖ среди женщин, принимавших эстрогены, по сравнению с пациентками, получавшими плацебо. Ученые сделали вывод, что риск развития РМЖ повышается при добавлении к эстрогену синтетического МПА. На основании результатов длительного наблюдения с оценкой кумулятивных рисков РМЖ с учетом возраста, расы/этнической принадлежности исследователи пришли к заключению, что применение КЭ ассоциируется с более низкой частотой развития РМЖ (ОР 0,77; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,95). В то же время на фоне применения комбинации «КЭ + МПА» риск развития РМЖ увеличивается (ОР 1,25; 95% ДИ 1,07–1,46) (рис. 1)<sup>7,8</sup>. Возникает закономерный вопрос: считается ли подобное влияние прогестагенов их классовым эффектом? Ответить на этот вопрос попыта-

<sup>3</sup> Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. № 24. P. 1589–1593.

<sup>4</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer // Lancet. 1997. Vol. 350. № 9084. P. 1047–1059.

<sup>5</sup> Santen R.J., Pinkerton J., McCartney C., Petroni G.R. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 1. P. 16–23.

<sup>6</sup> Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // JAMA. 2013. Vol. 310. № 13. P. 1353–1368.

<sup>7</sup> Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K. et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 476–486.

<sup>8</sup> Langer R.D. The evidence base for HRT: what can we believe? // Climacteric. 2017. Vol. 20. № 2. P. 91–96.

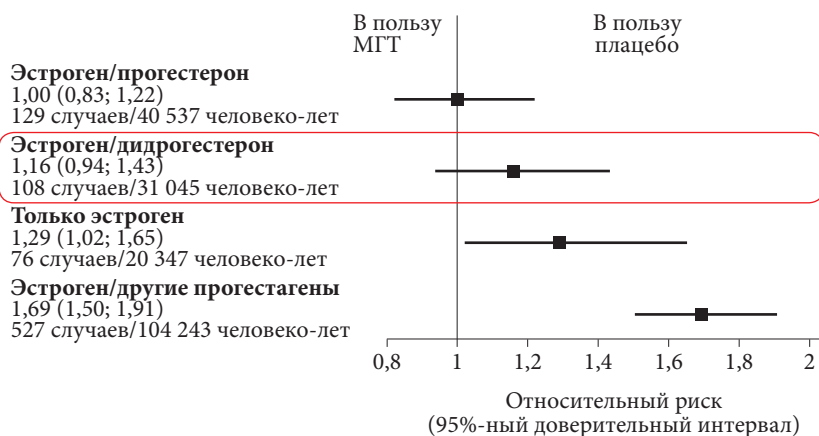


Рис. 2. Результаты исследования E3N: отсутствие увеличения риска развития РМЖ при использовании Фемостона до 8 лет

лись Н. Lyytinen и соавт. В финском когортном исследовании участвовало свыше 50 тыс. женщин старше 50 лет, которые получали различную МГТ в течение пяти лет и более<sup>9</sup>. В ходе исследования отмечалось неравномерное увеличение риска развития РМЖ при использовании разных прогестагенов. Минимальный ОР развития РМЖ наблюдался у женщин, принимавших комбинацию «эстрадиол + дидрогестерон». Он не был статистически значимым и составил 1,13. У женщин, получав-

ших комбинированные препараты, содержащие эстрадиол и МПА, ОР составил 1,64, у тех, кто получал эстрадиол в комбинации с другими прогестагенами, – 2,07.

Во французском когортном исследовании E3N участвовали свыше 80 тыс. женщин, получавших лечение в течение 8,1 года<sup>10</sup>. Согласно полученным данным, у женщины на фоне применения комбинации «эстроген + дидрогестерон» (Фемостон) практически отсутствовало увеличение риска РМЖ (ОР

1,16). Более высокий риск зафиксирован у тех, кто получал монотерапию эстрогеном (ОР 1,29) или комбинированную МГТ с другими прогестагенами (ОР 1,69) (рис. 2). Резюмируя сказанное, профессор Р. Бэйбер сделал несколько важных выводов.

Наблюдательные исследования продемонстрировали небольшое повышение риска РМЖ на фоне применения МГТ, которое становится статистически значимым примерно после пяти лет терапии. Риск развития РМЖ на фоне комбинации «эстроген + прогестаген» несколько выше, чем на фоне монотерапии эстрогеном, но нивелируется выбором такого нейтрального прогестагена, как прогестерон или дидрогестерон. Результаты РКИ показали повышение риска развития РМЖ, ассоциированного с использованием комбинированной терапии «эстроген + МПА», который становится статистически значимым через пять и более лет использования МГТ. В РКИ, в которых женщины получали только монотерапию эстрадиолом, риск развития РМЖ после семилетнего лечения отсутствовал.

### Как оценить онкологический риск перед назначением МГТ и проводить мониторинг терапии

Согласно оценке состояния онкологической помощи населению в России за 2019 г., доля пациенток с РМЖ среди основного контингента больных злокачественными новообразованиями весьма значительна – 18,3%<sup>11</sup>. При этом, как отметила Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА, д.м.н., профессор, ведущий сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Национального медицин-

ского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, вице-президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов, у 55,9% больных РМЖ выявлен случайно, у 27,7% РМЖ зарегистрирован на стадиях III–IV.

При назначении гормонотерапии специалист должен оценить потенциальный риск развития РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний

и венозной тромбоэмболии. Докладчик подчеркнула, что своевременное назначение МГТ женщинам в возрасте ≤ 59 лет способствует увеличению продолжительности жизни. В то же время назначение МГТ после 60 лет при длительности менопаузы более десяти лет ассоциируется с риском для пациентки. Риск развития РМЖ оценивают на основании анамнеза и результатов маммографического скрининга (BI-RADS). Как уже отмечалось, выделяют немодифицированные, модифицированные и ятрогенные факторы риска развития РМЖ<sup>12</sup>.

<sup>9</sup> Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

<sup>10</sup> Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

<sup>11</sup> Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.

<sup>12</sup> Crandall C.J., Diamant A., Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review // *Menopause.* 2020. Vol. 27. № 3. P. 339–360.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Среди немодифицированных факторов высокий риск ассоциирован с генетическими мутациями, в частности мутациями гена BRCA-1/2. Не случайно при наличии семейного анамнеза РМЖ первой степени родства рекомендуется проводить анализ на наличие указанных мутаций. Кроме того, согласно последним данным, мутация гена PALB2 может на 30% повышать риск развития РМЖ, а мутация генов CHEK2 и ATM связана с повышением риска возникновения гормонозависимого РМЖ.

К ятрогенным факторам прежде всего относится лучевая терапия. Установлено, что лучевая терапия лимфомы у молодых женщин (< 20 лет) повышает риск развития РМЖ. Ятрогенные причины могут быть связаны с МГТ эстрогеном в комбинации с некоторыми видами гестагенов.

В нашей стране пока не существует валидизированного опросника, который помог бы практикующему врачу на приеме оценить риск развития РМЖ у пациентки. В США для расчета риска РМЖ используется Gail Model for Breast Cancer. Наличие таких факторов, как раннее менархе, поздняя менопауза, семейный анамнез РМЖ первой степени родства, некоторые заболевания молочной железы, позволяют оценить пятилетний риск РМЖ и риск в течение ожидаемой продолжительности жизни, назначить определенные профилактические меры либо хемотрепвенцию. Но использование данного калькулятора ограничено при BRCA-1/2 и других мутациях и не показано при РМЖ *in situ* в анамнезе.

Согласно приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н,

сегодня обязанностью гинеколога на приеме являются осмотр и пальпация молочной железы<sup>13</sup>. Женщинам в возрасте 40–75 лет проводится маммографический скрининг – маммография в двух проекциях с двойным прочтением маммограмм один раз в два года. Женщинам до 40 лет в отсутствие факторов риска выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез один раз в два года, а при наличии факторов риска и/или жалоб – один раз в год. При подозрении на патологические изменения проводятся маммография и УЗИ молочных желез независимо от возраста пациенток.

Заключение результатов маммографии должно содержать описание маммограммы по категории BI-RADS. Оценка маммографии по классификации, соответствующей категориям BI-RADS-1 и BI-RADS-2, дает основание для назначения МГТ. Помимо этого следует определить плотность молочных желез, то есть с помощью маммографии классифицировать BI-RADS по ACR. Фактор среднего риска определяет 3-й тип (ACR: C), что соответствует картине умеренно развитой железистой ткани, где 51–75% занимают плотные структуры или нетипично расположенные участки уплотненной структуры. Фактор высокого риска определяет 4-й тип (ACR: D), что соответствует картине выраженной железистой ткани, выраженной фиброзной мастопатии, где более 75% занимают плотные структуры. Это крайне важно, поскольку высокая маммографическая плотность фоновых изменений – фактор риска РМЖ для женщин пострепродуктивного возраста.

Какова врачебная тактика в зависимости от заключения по BI-RADS? Пациентки с BI-RADS-1/2 наблюдаются акушером-гинекологом и могут использовать гормональную терапию. Наличие других категорий BI-RADS требует дополнительного обследования, консультации или наблюдения врача-онколога. При исключении злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочной железы находятся под диспансерным наблюдением акушера-гинеколога. Профессор С.В. Юренева констатировала, что в исследованиях последних 50 лет не удалось окончательно установить причинно-следственную связь между МГТ и РМЖ<sup>14</sup>. Однако при назначении МГТ выбор следует делать в пользу комбинации с наиболее безопасным гестагеном. Результаты французского исследования E3N и финского когортного исследования показали, что комбинации эстрадиола и дидрогестерона или микронизированного прогестерона практически не ассоциируются с повышением риска развития РМЖ в отличие от других гестагенов, поэтому применение таких комбинаций предпочтительно<sup>9, 10</sup>. В сентябре 2020 г. были опубликованы результаты объединенного исследования «случай – контроль», целью которого стала оценка риска развития РМЖ в зависимости от вида и длительности МГТ<sup>15</sup>. В исследовании были включены данные двух британских регистров с участием 98 611 женщин в возрасте от 50 до 79 лет с первичным диагнозом РМЖ и 457 000 женщин без РМЖ, которые составили группу контроля.

Исследователи установили, что монотерапия эстрадиолом, назна-

<sup>13</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».

<sup>14</sup> Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? // *Climacteric*. 2018. Vol. 21. № 6. P. 521–528.

<sup>15</sup> Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *BMJ*. 2020.

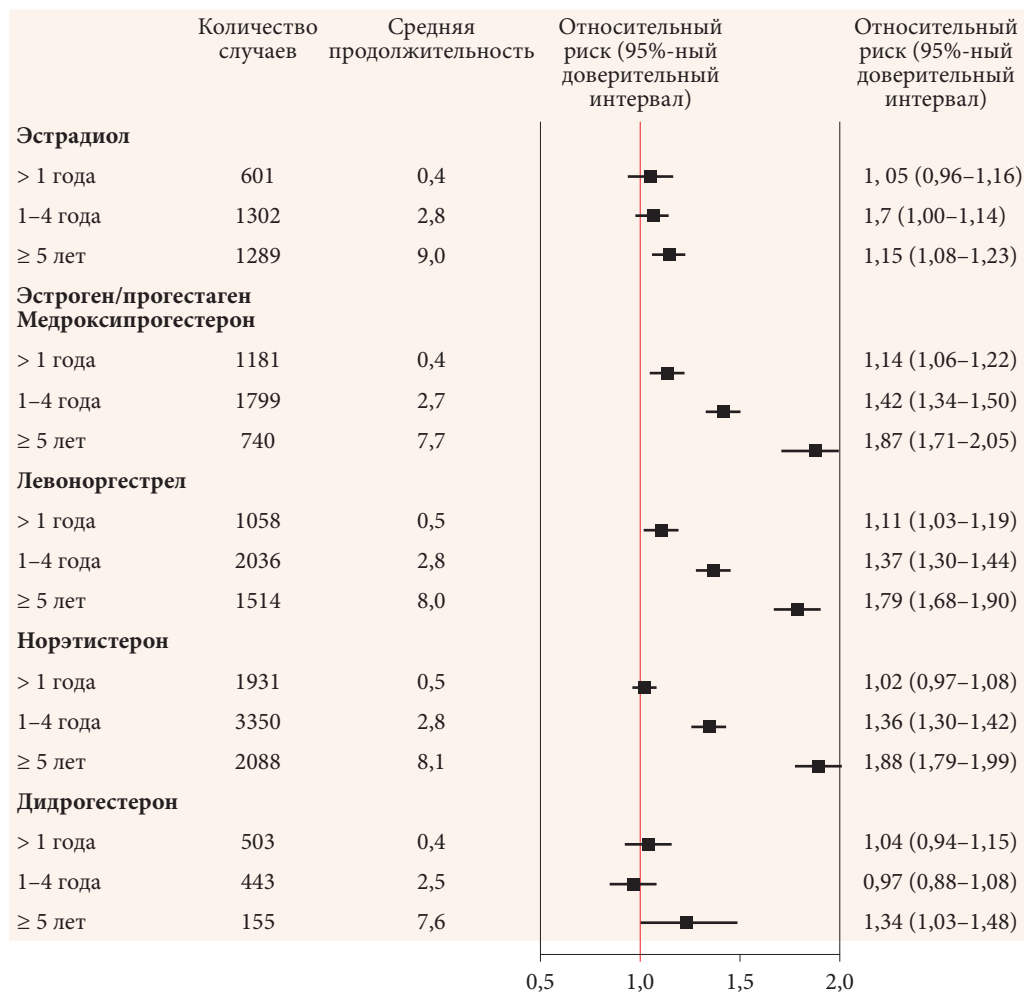


Рис. 3. Объединенное исследование «случай – контроль»: оценка риска развития РМЖ в зависимости от вида и продолжительности МГТ

чаемая женщинам после гистерэктомии, ассоциируется с незначительным повышением риска при длительности лечения более пяти лет. Повышение риска РМЖ напрямую коррелирует с видом гестагена, который входит в состав комбинированной МГТ. Лучший профиль безопасности имеет эстрадиол в комбинации с дидрогестероном. Показано, что после пяти лет терапия комбинацией «эстрадиол + дидрогестерон» демонстрирует самый низкий относительный риск РМЖ по сравнению с комбинацией эстрогена/МПА, эстрогена/левоноргестрела

и эстрогена/норэтистерона ацетата, на фоне которых риск развития РМЖ увеличивается уже в первый год терапии и возрастает по мере ее продолжительности (рис. 3).

Наименьшая заболеваемость и число дополнительных случаев РМЖ на 10 тыс. женщин-лет отмечается на фоне монотерапии эстрадиолом у женщин в возрасте 50–59 лет (+ три случая) по сравнению с никогда не получавшими МГТ. Заболеваемость РМЖ в общей популяции составляет 31,5 случая на 10 тыс. женщин-лет. Вклад МГТ в увеличение этого по-

казателя невелик: заболеваемость РМЖ на фоне МГТ составляет 33 случая на 10 тыс. женщин-лет. Тем не менее даже такой небольшой прирост позволяет сделать вывод, что МГТ относится к факторам, незначительно повышающим риск развития РМЖ. Важной составляющей лечения является мониторинг риска РМЖ на фоне МГТ. В этом плане трудно переоценить значение регулярного маммографического обследования. По данным шведского популяционного исследования (Swedish Cancer Register) с участием более 549 тыс. женщин в возрасте 40–69 лет, маммография снижает риск фатального РМЖ на 25% при его выявлении на поздней стадии, на 41% уменьшает риск смерти от РМЖ в течение десяти лет<sup>16</sup>.

Итак, мониторинг состояния молочных желез на фоне МГТ предполагает проведение маммографического обследования в двух проекциях с оценкой по BI-RADS и ACR один раз в год. Это согласуется с рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network), в соответствии с которыми маммография проводится один раз в год в случае высокой плотности молочных желез (ACR: D).

Таким образом, основным инструментом оценки риска развития РМЖ считается маммографическое исследование с оценкой состояния молочных желез по BI-RADS и указанием маммографической плотности по ACR, а при применении МГТ – ежегодный маммографический контроль с оценкой по BI-RADS и ACR.

В заключение профессор С.В. Юрнева подчеркнула, что монотерапия эстрадиолом, как и МГТ комбинациями «эстрадиол + дидрогестерон» и «эстрадиол + микронизированный прогестерон», характеризуется наименьшим риском развития РМЖ.

<sup>16</sup> Duffy S.W., Tabár L., Ming-Fang Yen A. et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: results in 549,091 women // Cancer. 2020. Vol. 126. № 13.

## Незапланированные кровотечения при приеме МГТ

**Н**езапланированное кровотечение, часто возникающее при использовании как последовательных, так и непрерывных комбинированных препаратов, приводит к снижению приверженности лечению<sup>17</sup>. По словам Елены Александровны УЛЬРИХ, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, профессора кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ведущего научного сотрудника Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, кровотечения на фоне МГТ – одна из наиболее частых причин отмены гормональной терапии, которая так необходима женщинам пострепродуктивного возраста для улучшения их качества жизни.

Любое вагинальное кровотечение в постменопаузе (более 12 месяцев после последнего естественного менструального цикла) в отсутствие МГТ требует обследования для исключения рака эндометрия (РЭ). По оценкам, ежегодно в мире регистрируется свыше 300 тыс. случаев рака тела матки (РТМ). В России РТМ, на долю которого приходится более 24 тыс. случаев, занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости. Возраст пациенток с РЭ в подавляющем большинстве случаев (80%) превышает 60 лет.

Согласно новой молекулярной классификации РТМ, опухоли подразделяют на четыре подкласса в зависимости от наличия/отсутствия мутаций: POLE-мутация, p53-мутация, дефицит MMR, NSMP. Вместе с тем не утрачивает актуаль-

ности классификация Я.В. Бохмана, на основании которой выделяют два патогенетических варианта РЭ: гормонозависимый (70–80%) и автономный (30–40%).

Первый патогенетический вариант считается метаболически обусловленным. Женщины с метаболическим синдромом, ожирением, гипертонией, сахарным диабетом, бесплодием, ранним менархе и поздней менопаузой, РМЖ в анамнезе имеют повышенный риск развития РТМ. Пониженный риск отмечается у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы. Высокий риск развития РТМ характерен для женщин с синдромом Линча, мутациями MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, зачастую с наследственным непוליпозным колоректальным раком, РЭ или раком яичников в анамнезе. Согласно рекомендациям Минздрава России (2015), перед назначением МГТ необходимо провести ряд обследований, направленных на уточнение личного и семейного анамнеза (гистер- или овариэктомия, рак репродуктивных органов, тромбоз, сердечно-сосудистые заболевания, диабет), индекса массы тела, уровня артериального давления, гинекологическое и онкоцитологическое исследование (ПАП-тест), обследование молочных желез, УЗИ органов малого таза. В рекомендациях уточняется, что при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, при толщине эндометрия до 7 мм возможно назначение циклической гормонотерапии прогестагенами под контролем УЗИ на пятый день менструации. При толщине эндометрия более 7 мм проводятся гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание.

В исследовании М.С. Pike и R.K. Ross (2000) показано, что у женщин с интактной маткой на фоне пятилетней терапии эстрогенами риск развития РТМ составляет 2,17, на фоне пятилетней терапии прогестагенами в последовательном (более десяти дней в месяц) или постоянном режиме – 1,07<sup>18</sup>.

В исследовании WHI<sup>6</sup> оценивали риск развития РЭ в группе МГТ комбинацией КЭ/МПА (n = 8506) и группе плацебо (n = 8102) в течение шести лет и более. Согласно полученным данным, риск развития РЭ в группе МГТ был низким и сопоставим с таковым в группе плацебо (0,83).

При непрерывной комбинированной МГТ число женщин с кровотечением снижается после 6–12 месяцев лечения. Предполагается, что после девяти месяцев только 3–10% женщин будут иметь какие-либо нарушения по типу кровянистых выделений. При трансдермальном применении непрерывной комбинированной МГТ число женщин, у которых после 12 месяцев лечения наблюдаются кровотечения или кровянистые выделения, колеблется от 10 до 20%<sup>19</sup>.

При длительности постменопаузального периода до 12 месяцев аменорея часто не достигается предположительно из-за наличия остаточного эндометрия, простимулированного эндогенными эстрогенами. В такой ситуации может возникнуть непредсказуемое прорывное кровотечение. Во избежание этого рекомендуется использовать циклическую МГТ в течение 12 месяцев после последней менструации. При длительности постменопаузального периода более 12 месяцев аменорея зависит от баланса между эстрогенным эффектом и прогестагенным действием компонентов МГТ на эндометрий. Неадекватный прогестагеновый эффект может

<sup>17</sup> Welton A.J., Vickers M.R., Kim J. et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial // BMJ. 2008. Vol. 337. ID a1190.

<sup>18</sup> Pike M.C., Ross R.K. Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer // Steroids. 2000. Vol. 65. № 10–11. P. 659–664.

<sup>19</sup> Lou Y.Y., Kannappar J., Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 6. № 10. P. 4174–4178.

привести к гиперплазии, кровотечению и риску развития РЭ. Поэтому при назначении комбинированной МГТ следует делать выбор в пользу безопасного гестагенового компонента. Особое внимание необходимо уделять пациенткам из групп риска (ожирение, сахарный диабет, наследственный анамнез).

В случае незапланированного кровотечения на фоне непрерывной комбинированной МГТ необходимо провести ряд обследований, чтобы исключить РЭ, а затем выяснить причину произошедшего. Лечение доброкачественных изменений подразумевает прежде всего тщательный сбор анамнеза. Необходимо выяснить, когда возникает кровотечение, какие препараты принимает пациентка, имелось ли нарушение приема МГТ, когда было обследование шейки матки и проч. Кроме того, нужно провести физикальное обследование, включающее осмотр вульвы, влагалища и шейки матки. При маточном кровотечении в постменопаузальном периоде рекомендуется УЗИ для оценки толщины эндометрия с целью прогнозирования риска развития РТМ. Незначительный риск ассоциируется с толщиной эндометрия менее 4 мм.

Согласно алгоритму ведения пациенток с незапланированным кровотечением в постменопаузе на фоне МГТ, разработанному Аме-

риканской коллегией акушеров и гинекологов (ACOG-2018), при использовании МГТ риск развития РЭ невысокий – 1–1,5%, в отсутствие МГТ – 10%. Толщина эндометрия менее 4 мм на фоне МГТ ассоциируется с риском развития РЭ 0,1–0,2%, без МГТ – 0,6–0,8%. В обоих случаях проводится наблюдение. По мнению докладчика, срок наблюдения пациенток с незапланированным кровотечением на фоне МГТ не должен превышать 4–6 недель. Пациенток с кровотечением в отсутствие МГТ необходимо незамедлительно направлять на гистологическое исследование эндометрия.

УЗИ является методом выбора при незапланированном кровотечении на фоне непрерывной комбинированной МГТ. Дальнейшая тактика во многом зависит от результатов исследования, поэтому опыт специалиста ультразвуковой диагностики имеет решающее значение.

Гормоназависимые злокачественные новообразования или предраковые состояния либо подозрение на них являются противопоказанием для назначения МГТ. Можно ли больным РЭ после лечения назначать МГТ? По оценкам, пятилетняя выживаемость больных РЭ превышает 75%, а у пациенток с РЭ стадии I достигает 90%. Большинство больных подлежит хирургическому лечению. Немаловажно, что 25%

больных – пременопаузального возраста, после лечения у них развиваются явления хирургической менопаузы, существенно ухудшающие качество жизни.

За период 1986–2006 гг. был проведен ряд исследований эффективности МГТ после радикального лечения РЭ, в основном стадии I. Метаанализ S. Shim и соавт.<sup>20</sup> продемонстрировал, что риск рецидивирования РЭ стадии I у пациенток на фоне МГТ сопоставим с таковым в группе контроля.

В проспективном исследовании «случай – контроль» (2005) участвовали 80 больных РЭ стадии I (средний возраст – 45 лет), которые после радикального лечения РЭ были разделены на группу комбинированной МГТ (n = 50) и группу контроля (n = 30)<sup>21, 22</sup>. Длительность применения МГТ составила 18 месяцев, период последующего наблюдения – 36 месяцев. В группе комбинированной МГТ не было зафиксировано ни одного рецидива РЭ. При этом качество жизни было выше, чем в группе контроля.

Таким образом, по мнению профессора Е.А. Ульрих, больным РЭ стадии I после лечения можно назначать МГТ, но только под наблюдением онкогинеколога. В целом выбор правильного препарата и понимание механизма аномального кровотечения – ключевые моменты успешного назначения МГТ.

### Управление аномальными кровотечениями при исключении неоплазий эндометрия

**П**о данным, представленным Натальей Михайловной ПОДЗОЛКОВОЙ, д.м.н., профессором, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, частота аномальных

кровотечений на фоне циклической МГТ составляет 8–40%. При этом прорывные кровотечения отмечаются менее чем в 10% случаев. Частота кровотечений на фоне непрерывной МГТ достигает 77%, но после 6–9 месяцев приема существенно снижается – 3–10% случаев.

В общемедицинской и гинекологической практике выделяют три основных механизма кровотечений: кровотечение вследствие разрыва стенки сосуда при травме, некрозе родившегося миоматозного узла; эрозивное кровотечение, связанное с разъеданием кровеносной стенки сосудов при опухолях, туберкулезе; диapedезное кровотечение на фоне повышения проницаемости сосудистой стенки при воспалительных

<sup>20</sup> Shim S.-H., Lee S.J., Kim S.-N. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 9. P. 1628–1637.

<sup>21</sup> Урманчеева А.Ф., Михайлюк Г.И., Ульрих Е.А. Заместительная гормональная терапия в реабилитации больных раком эндометрия после радикального лечения // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. 53. № 4. С. 53–58.

<sup>22</sup> Ульрих Е.А., Тамбиева З.А., Михеева О.И. и др. Качество жизни и его коррекция у пациенток после радикального лечения по поводу рака тела и шейки матки // Вестник репродуктивного здоровья. 2011. № 1. С. 41–51.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

процессах. Но есть еще один уникальный механизм – отторжение функционального слоя эндометрия с соответствующим кровотечением при снижении в крови уровня половых стероидных гормонов. Остановить такое кровотечение можно за счет повышения концентрации половых стероидов.

Установлено, что эндометрий на фоне МГТ несколько отличается от эндометрия у женщин, не использующих МГТ. Сосуды эндометрия на фоне гормональной терапии становятся более хрупкими, стенки состоят только из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и перicyтов, при этом отсутствуют гладкомышечные клетки, ответственные за сужение сосудов.

Безусловно, гормональная терапия не вызывает увеличения калибра сосудов, не сопровождается изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ или увеличением продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Тем не менее при непрерывной МГТ сосуды эндометрия становятся более хрупкими. В связи с этим, например, повышение уровня артериального давления может привести к кровотечению.

Менструальное кровотечение и менструальноподобное кровотечение на фоне МГТ отличаются механизмом отторжения эндометрия. Менструальное кровотечение сопровождается отторжением 2/3 эндометрия, разрывом спиральных артериол. При менструальноподобном кровотечении на фоне МГТ отмечаются локальное повреждение верхних слоев эндометрия и повреждение вновь образованных сосудов микроциркуляторного русла в эндометрии.

Возникновение аномального кровотечения при МГТ требует поэтапного исключения причин, прежде всего обусловленных заболеваниями матки (аденома, субмукозная миома, полип эндометрия и др.). Следует оценить приверженность пациентки терапии, взаимодействие принимаемых ею лекарственных средств, наличие хронических и острых заболеваний желудочно-кишечного

тракта. При ожирении может иметь место повышение уровня эндогенных эстрогенов жировой тканью, которые действуют на эндометрий. Крайне важно адекватное соотношение эстрогена/гестагена в препарате, поскольку несбалансированное соотношение по процентному или количественному составу может влиять на эндометрий. Коррекция данного соотношения и режима введения дает положительный эффект.

Таким образом, алгоритм обследования пациентки с аномальным кровотечением на фоне МГТ в первую очередь предусматривает подробный анамнез, исключение сопутствующих состояний и факторов риска, уточнение типа МГТ. Если на фоне циклической МГТ кровотечения повторяются более двух циклов, уточняется тип кровотечения, в зависимости от которого намечается дальнейшая тактика лечения. При менее чем двух циклах кровотечения и отсутствии факторов риска проводится наблюдение.

Наблюдение также показано при кровотечении менее шести месяцев на фоне непрерывной МГТ в отсутствие факторов риска. Если на фоне непрерывной МГТ кровотечение продолжается более шести месяцев, определяются тип кровотечения и дальнейшая тактика ведения пациентки.

На фоне циклической МГТ в эстрогеновой фазе может возникнуть пролонгированная, обильная менструальноподобная реакция (МПР), в гестагеновой фазе – незапланированное кровотечение и в любом периоде – кровомазание. Какова тактика ведения пациенток?

При пролонгированной МПР или обильном кровотечении в эстрогеновой фазе при тонком эндометрии можно увеличить дозу эстрогена или дозу гестагена либо сменить гестаген. В случае неэффективности нужно снизить дозу эстрогена. При кровотечении до окончания приема гестагенов в гестагеновой фазе рекомендуется увеличить дозу гестагена или сменить тип гестагена. При кровомазании в любом периоде увеличивают дозу эстрогена. Линейка препаратов Фемостон позволяет подобрать необ-

ходимое соотношение доз эстрадиола и дидрогестерона.

Алгоритм ведения пациенток с кровотечением на фоне непрерывной МГТ предполагает уменьшение дозы эстрогена. При недостаточном купировании вазомоторных симптомов у женщин в возрасте менее 51 года с толщиной эндометрия 4–6 мм рекомендуется заменить непрерывную комбинированную МГТ ультранизкими дозами эстрадиола/дидрогестерона циклической комбинированной МГТ более высокими дозами эстрадиола/дидрогестерона (Фемостон 1/10). Женщинам старше 50 лет при недостаточном купировании вазомоторных симптомов увеличивают дозу гестагена или меняют гестаген. По мнению профессора Н.М. Подзолковой, непрерывная МГТ комбинированным препаратом, содержащим 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон 1/10), оптимальна для данной категории пациенток.

В заключение профессор Н.М. Подзолкова констатировала, что причины аномальных кровотечений на фоне МГТ и подходы к их устранению различны. Но эксперты сходятся во мнении, что менопаузальная гормональная терапия в конечном счете уменьшает риск возникновения рака эндометрия и в большинстве случаев характеризуется благоприятным соотношением «польза – риск».

### Заключение

**П**одводя итог, профессор С.В. Юренива подчеркнула, что особое значение в повышении онкологической безопасности при ведении пациенток в пери- и постменопаузе на фоне МГТ имеет мультидисциплинарный подход с участием акушера-гинеколога, онкогинеколога и рентгенолога. Безусловно, тщательный сбор анамнеза (возраст пациенток, исходное состояние здоровья, длительность менопаузы) и индивидуальный подход к выбору препарата позволяют теоретические риски МГТ свести к минимуму, а пользу от лечения сделать максимальной. ☺

# Гинекологическая эндокринология: от теории к практике

В ходе секционного заседания «Гинекологическая эндокринология: от теории к практике», состоявшегося 29 сентября 2020 г. в рамках XXI Всероссийского образовательного форума «Мать и дитя», прозвучали доклады ведущих российских и зарубежных экспертов в области женского здоровья.

## Как улучшить качество жизни пациенток с нарушением менструального цикла

Как отметила профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н. Людмила Юрьевна КАРАХАЛИС, в последнее время представления о длительности менструального цикла несколько изменились. Если недавно нормальной считалась продолжительность 21–36 дней, то сегодня – 24–38 дней. При нормальном менструальном цикле болезненные ощущения отсутствуют, объем кровопотери не превышает 30–80 мл. Продолжительность менструации от трех до восьми-девяти дней, первая менструация с 12–15 лет считаются нормой, а менопауза в среднем приходится на 52 года. Любые отклонения от нормы объема, длительности и времени начала менархе расцениваются как аномальные маточные кровотечения (АМК)<sup>1</sup>. В 76% случаев изменение менструального цикла у женщин репродуктивного возраста обусловлено функциональными нарушениями. Распространенность нарушений менструального цикла увеличивается с возрастом. Маточные кровотечения наблюдаются у 11–13%

женщин в общей популяции, почти у 24% женщин позднего репродуктивного возраста (36–40 лет) и 50% женщин в перименопаузе<sup>2,3</sup>.

Среди факторов, предопределяющих гармонию процессов в менструальном цикле, выделяют прежде всего полноценность гонадотропной стимуляции, адекватное функционирование яичников и синхронное взаимодействие периферического и центрального звеньев регуляции обратной афферентации. Сбой в любом из этих звеньев лежит в основе нарушений менструального цикла органического, функционального генеза или вследствие ятрогении.

Классификация маточных кровотечений различного генеза была представлена Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) еще в 2012 г.:

- ✓ нерегулярные, менеструальные кровотечения (межменструальные, посткоитальные, пре- и постменструальные);
- ✓ кровотечения вне репродуктивного возраста;
- ✓ острые или хронические АМК.

В конце 2018 г. классификация FIGO была пересмотрена. В ней

нашли отражение изменения в терминологии для нормального и аномального кровотечения. Рассматриваются только две категории продолжительности менструации: нормальная (восемь дней и менее) и длительная (свыше восьми дней). Аменорея, ранее относившаяся к категории регулярности, теперь входит в категорию частоты. Кроме того, более точно определена регулярность: нормальное изменение – восемь дней, незначительная разница в зависимости от возраста: 18–25 лет – девять дней и менее, 26–41 год – семь дней и менее, 42–45 лет – девять дней и менее<sup>4</sup>.

Как видим, изменения в терминологии нормального и аномального кровотечения в новом пересмотре FIGO незначительны и скорее носят уточняющий характер.

Методы лечения АМК подразделяют на негормональные, хирургические и гормональные. Среди гормональных методов особое место занимают гестагены.

При выборе методов лечения АМК учитывают возраст пациентки, вид кровотечения (острое или хроническое), репродуктивные планы, профили побочного действия и противопоказания к назначению лекарственных средств. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов

<sup>1</sup> Fraser I.S., Critchley H.O.D., Munro M.G. et al. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 3. P. 466–476.

<sup>2</sup> Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152. № 2. P. 133–137.

<sup>3</sup> Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

<sup>4</sup> Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143. № 3. P. 393–408.





## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

(КОК) обусловлен влиянием экзогенных гормонов на эндометрий с созданием искусственного менструального цикла, напоминающего регулярный, за счет возникновения ежемесячных менструальноподобных кровотечений отмены во время периода без гормонов. Однако назначение КОК в качестве бифазной терапии неоправданно из-за подавления собственной функции стероидного синтеза яичников, овуляции и создания искусственного менструального цикла. Поэтому при нарушении менструального цикла необходимо использовать патогенетическую терапию, направленную на нормализацию естественного менструального цикла. Одним из терапевтических вариантов является дидрогестерон. В исследовании влияния различных препаратов на развитие окислительного стресса, приводящего, в частности, к нарушению эндотелиальных функций и развитию тромбозов, показано, что дидрогестерон в отличие от КОК не вызывает окислительного стресса у женщин с факторами риска<sup>5</sup>. Более высокий риск венозной тромбоэмболии имеют женщины старше 35 лет. Назначение им КОК без оценки риска опасно необратимыми и тяжелыми последствиями. Особенно риски развития венозной тромбоэмболии необходимо оценивать при назначении КОК с гестагенами третьего или четвертого поколения (дрозпиренон, диеногест и др.), которые, согласно современным научным данным, признаны более тромбогенными, чем КОК с левоноргестрелом. В переходном периоде, когда дебютируют симптомы климактерия, у женщин появляется потребность в менопаузальной гормональной

терапии (МГТ). Отсутствие МГТ ассоциируется с упущенными возможностями профилактики поздних нарушений климактерия, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз. Кроме того, сохраняется тенденция применения контрацептивов при эндометриозе, нарушениях менструального цикла и МГТ, несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний<sup>6</sup>. Комбинированные контрацептивы признаны хорошим методом контрацепции во всем мире. Вместе с тем следует учитывать, что препараты, используемые с контрацептивной целью, могут оказывать дополнительные эффекты, но не лечить заболевания органов репродуктивной системы. Именно поэтому для лечения гинекологических заболеваний необходимо выбирать специально предназначенные препараты, имеющие зарегистрированные показания. Как известно, за нарушением менструального цикла стоят нарушение овуляции и дефицит прогестерона, что влечет за собой повышение риска гиперплазии эндометрия, снижение фертильности, невынашивание беременности. Как уже отмечалось, на определенном этапе схема лечения пациенток с нарушением менструального цикла почти всегда включает гестагены. Оценке эффективности гормональной терапии при различных нарушениях менструального цикла был посвящен ряд исследований. Так, первичной целью исследования с участием 996 женщин из 65 центров из России, Украины, Казахстана и Узбекистана стала оценка эффективности дидрогестерона в нормализации менструального цикла<sup>7</sup>. Пациенткам назначали дид-

рогестерон по 20 мг в день с 11-го по 25-й дни менструального цикла. Период лечения составил от трех до шести циклов, период наблюдения после лечения – шесть месяцев. Эффективный шестимесячный курс дидрогестерона способствовал нормализации менструального цикла, наступлению беременности у 45,8% пациенток. Дидрогестерон ассоциировался с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением. Одной из причин невынашивания беременности является недостаточность лютеиновой фазы. Тот же фактор зачастую лежит в основе патогенеза АМК. Отсутствие овуляции объясняется отсутствием или недостатком прогестерона. Если не противодействовать эффектам эстрогенов, неизбежна непрерывная пролиферация эндометрия. На фоне пролиферации без периодической отслойки рост эндометрия превышает его кровоснабжение. Как следствие, нерегулярная отслойка эндометрия и пролонгация эпизодов кровотечения. Применение дидрогестерона по 20 мг в день с 11-го по 25-й дни менструального цикла позволяет не только восстановить регулярный менструальный цикл, но и уменьшить боль и тревогу на фоне лечения. При этом эффект сохраняется свыше шести месяцев после отмены препарата<sup>7</sup>. Нарушения менструального цикла ассоциируются со стрессом и депрессией<sup>8</sup>. Результаты ряда плацебоконтролируемых исследований подтвердили способность гестагенов уменьшать чувство депрессии, тревоги, нервное напряжение и раздражительность. Интенсивность тревоги к концу лечения дидрогестероном снижалась до нуля, а результат сохранялся на протя-

<sup>5</sup> Chen J.-T., Kotani K. Different effects of oral contraceptive and dydrogesterone treatment on oxidative stress levels in premenopausal women // J. Clin. Med. Res. 2018. Vol. 10. № 2. P. 146–153.

<sup>6</sup> Плавинский С.Л., Барнинова А.Н., Озолина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18. № 6. С. 92–99.

<sup>7</sup> Podzolkova N., Tatarchuk T., Aikerm Doshchanova A. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 3. P. 246–249.

<sup>8</sup> Kim T., Nam G.E., Han B. et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study // Arch. Womens Ment. Health. 2018. Vol. 21. № 6. P. 619–626.

жении последующего шестимесячного наблюдения<sup>7</sup>.

Дидрогестерон способствует нормализации продолжительности менструального цикла, снижению кровотечения, облегчению менструальной боли и сокращению риска рецидива через шесть месяцев после окончания лечения<sup>9</sup>.

Обратите внимание: не все применяемые в гинекологической практике гестагены одинаковы. В отличие от прогестерона дидрогестерон не распознается антипрогестероновыми антителами. Он действует даже в условиях частично нарушенного рецепторного аппарата, поскольку его сродство к прогестероновым рецепторам в полтора раза выше такового обычного прогестерона. При пероральном применении дидрогестерон начинает действовать в 2–4 раза быстрее аналогов<sup>10</sup>.

Дидрогестерон более выражено по сравнению с прогестероном снижает выработку провоспалительных цитокинов, оказывая иммуномодулирующее действие. Это позволяет

использовать дидрогестерон при генитальном эндометриозе.

Дидрогестерон получил широкое распространение в гинекологической практике. Он применяется при нерегулярном менструальном цикле, дисменорее, дисфункциональном маточном кровотечении, а также эндометриозе.

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) рекомендует монотерапию гестагенами в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов эндометрия (уровень доказательности А)<sup>11</sup>.

Согласно позиции РОАГ, гестагены, в частности дидрогестерон, являются препаратами выбора для профилактики рецидивов АМК, поскольку нормализуют менструальный цикл, уменьшают продолжительность и интенсивность кровотечения, купируют дисменорею. В качестве терапии первой линии при АМК, не связанных с органическими изменениями, рассматри-

вается медикаментозное лечение, позволяющее женщинам сохранить репродуктивную функцию<sup>12</sup>. Терапия дидрогестероном ассоциируется с высокой удовлетворенностью пациенток (89,6%) и врачей (85,8%) результатами лечения. В российских рекомендациях и стандартах предусмотрено назначение дидрогестерона в целях нормализации кровотечений<sup>7</sup>.

Таким образом, дидрогестерон является препаратом выбора у пациенток с нарушением менструального цикла. Дидрогестерон зарегистрирован в 112 странах. В мире насчитывается свыше 20 млн детей, матери которых во время беременности принимали дидрогестерон<sup>13</sup>.

Подводя итог, профессор Л.Ю. Карахалис подчеркнула, что назначение дидрогестерона пациенткам с эндометриозом, АМК и нарушением менструального цикла патогенетически обоснованно. Эффективность данного метода подтверждена результатами многочисленных клинических исследований.

### Роль гестагенов в менопаузальной гормональной терапии

**П**о словам профессора кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елены Николаевны КАРЕВОЙ, основными компонентами МГТ являются эстрогены и гестагены.

Гестагены представляют собой синтезированные производные прогестерона – одного из ключевых гормонов, необходимых для реализации репродуктивной функции

у женщин. Фармакологические свойства гестагенов зависят от химической структуры их молекулы.

В настоящее время в клинической практике используется ряд гормональных препаратов, обладающих различными эффектами прогестагенных компонентов. Гестагены различают по профилю физиологической активности. Выделяют нейтральные (прогестерон, дидрогестерон), антиандрогенные (ципротерон, диеногест, дроспиренон, номегэстрол), андрогенные (медроксипрогестерона ацетат, левоноргестрел) и антиминералокортикоидные (дроспиренон) группы прогестинов. При назначении про-

гестинов следует учитывать их влияние на систему метаболизма, гемостаза и др.

Из представителей названного класса только два гестагена структурно относятся к эндогенному прогестерону – микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Дидрогестерон в отличие от большинства синтетических прогестагенов метаболически нейтрален и не обладает эстрогенным, андрогенным и другими нежелательными эффектами.

Несомненно, эффективность МГТ зависит прежде всего от тяжести проявлений климактерических расстройств, наличия соматических заболеваний и адекватности выбора препарата. При правильно подобранной МГТ ранние типичные менопаузальные симптомы умень-

<sup>9</sup> Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 8. P. 667–671.

<sup>10</sup> Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М., 2011.

<sup>11</sup> Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016.

<sup>12</sup> Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

<sup>13</sup> Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // Gynecol. Endocrinol. 2016. Vol. 32. № 2. P. 97–106.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

шаются уже к концу первого месяца терапии. Стойкий эффект наблюдается к 4–6-му месяцу лечения. Максимальный эффект МГТ развивается спустя два-три года от ее начала<sup>14</sup>. В настоящее время продолжают дискуссии о влиянии МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ). При этом обзоры литературы, результаты ряда исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что на фоне применения эстрогенов и прогестагенов риск развития РМЖ не повышается<sup>15</sup>. Дело в том, что половые стероиды являются факторами роста и деления клеток, но не канцерогенеза. Они стимулируют пролиферацию и созревание тканей репродуктивного тракта женщины. Причем одни гестагены стимулируют пролиферацию, другие ингибируют пролиферативную трансформацию клеток. Прогестерон и дидрогестерон, применяемые в комбинации с эстрадиолом, ассоциируются с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ по сравнению с другими гестагенами<sup>16</sup>. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе характеризуется изменением метаболизма и функционирования всего организма, сопровождается липидными нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, ускорением процессов атеросклероза. В то же время к выбору МГТ необходимо подходить прежде всего с позиции сердечно-сосудистой безопасности.

Эффекты МГТ можно разделить на короткие (венозные, фактор свертывания), развивающиеся в течение трех месяцев после начала приема, и длинные (артериальные, метаболизм), формирующиеся годами. Как известно, прием некоторых гормональных препаратов, в частности эстрадиола, может приводить к повышению частоты венозных и артериальных тромбозов. Дидрогестерон характеризуется свойствами, усиливающими его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. В отличие от других гестагенов дидрогестерон лишен тромбогенного эффекта, а при минимальных дозах эстрогенов даже снижает риск тромбозов. Он также оказывает протективное действие в отношении сосудистой стенки и увеличения просвета сосудов.

У женщин с нарушением жирового обмена в постменопаузе концентрация эстрогенов остается высокой. Женщины в постменопаузе с андронным ожирением входят в группу риска с повышенной восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным терапией эстрогеном и прогестином. У женщин в постменопаузе с чрезмерным ожирением в верхней части тела в сочетании с относительно плохо развитой жировой массой в нижней части нередко выявляют инсулинорезистентность, слабое воспаление и ранний атеросклероз. Женщинам с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метабо-

лическим синдромом целесообразно назначать МГТ именно с дидрогестероном. Кроме того, циклическая терапия комбинацией «эстрадиол + дидрогестерон» способствует снижению уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, увеличению содержания липопротеинов высокой плотности, улучшению гликемического профиля.

Итак, на фоне МГТ с включением метаболически нейтральных прогестинов – прогестерона или дидрогестерона у женщин замедляется развитие атеросклероза, нормализуются артериальное давление и липидный профиль.

Высокий уровень переносимости и безопасности дидрогестерона обусловлен отсутствием у него антигонадотропной, глюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активности. В рамках менопаузальной терапии дидрогестерон сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов и андрогенов. Дидрогестерон разрешен для применения у женщин с риском тромбозов, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, мигренью, эпилепсией, обладает благоприятным профилем безопасности и подходит тем, кто нуждается в длительной терапии<sup>17</sup>.

Таким образом, отсутствие побочных эффектов на фоне применения, высокая эффективность и биодоступность дидрогестерона обуславливают его широкое применение в схеме МГТ.

### Рациональный выбор МГТ: разбор типовых клинических ситуаций

**З**аведующий отделением акушерства и гинекологии клиники Сан-Пьер, глава клиники менопаузы и остеопороза в Свободном университете Брюсселя, экс-президент Европейского

общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), член Бельгийской ассоциации по менопаузе, экс-член правления Международного общества по менопаузе (IMS), профессор Серж РОЗЕНБЕРГ

(Serge ROSENBERG) рассмотрел возможность назначения МГТ на конкретных клинических примерах.

*Клинический пример 1.* Пациентка 35 лет с отсутствием беременности в анамнезе прекратила прием оральных контрацептивов из-за желания забеременеть. Вскоре от-

<sup>14</sup> MacLennan A., Lester S., Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. № 1. CD002978.

<sup>15</sup> Yang Z., Hu Y., Zhang J. et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol. 2017. Vol. 33. № 2. P. 87–92.

<sup>16</sup> Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

<sup>17</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон от 06.07.2020, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

мечались отсутствие менструации и появление приливов. После нескольких отрицательных тестов на беременность пациентка обратилась за консультацией. Ей провели диагностические исследования: беременность исключена, синдром поликистозных яичников, дисфункция гипоталамуса, гиперпролактинемия, дисфункция щитовидной железы, отрицательный прогестинный тест. Анализ крови показал низкий уровень эстрадиола (E2) и высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – редкая, но значимая причина дефицита стероидных половых гормонов и бесплодия у женщин в перименопаузе. ПНЯ характеризуется уровнем ФСГ, соответствующим периоду менопаузы, и отсутствием или нерегулярностью менструального цикла в возрасте до 40 лет. Если такой уровень ФСГ имеет место у женщины в возрасте 40–45 лет, речь скорее всего идет о ранней менопаузе. Самопроизвольная ПНЯ наблюдается почти у 1% женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% женщин в возрасте до 30 лет. Предполагается, что 5% женщин переживают раннюю менопаузу в возрасте до 45 лет.

У женщин с диагностированной ПНЯ развиваются тревожность, неуверенность в будущем, сомнения в собственной женственности. У пациенток с ПНЯ отмечается повышенный риск возникновения депрессии и беспокойства, снижение восприимчивости социальной поддержки и самооценки<sup>18,19</sup>.

Кроме того, нельзя недооценивать последствия ПНЯ для сексуальной жизни.

Цель терапии ПНЯ – восстановление гормонального баланса и качества жизни женщины. Заместительная гормональная терапия показана при дефиците эстрогена у женщин с ПНЯ. При назначении терапии следует информировать женщин, что МГТ может играть ключевую роль в первичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и развития остеопороза. Как известно, у женщин с гормональными нарушениями значительно повышается риск остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, деменции и других заболеваний, связанных со старением<sup>20</sup>.

Как показывают результаты ряда исследований, у женщин с синдромом ПНЯ снижена функция эндотелия сосудов, что является ранним признаком атеросклероза. ПНЯ независимо от причин ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. Шести-месячный прием МГТ позволяет значительно улучшить функции эндотелия у женщин с ПНЯ<sup>21</sup>.

В отсутствие терапии по поводу первичной ПНЯ сокращается продолжительность жизни женщин, в основном из-за развития сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, помимо МГТ для снижения сердечно-сосудистого риска пациенткам рекомендуется отказаться от курения, употребления алкоголя, регулярно заниматься физкультурой и поддерживать нормальную массу тела<sup>20</sup>.

По словам профессора С. Розенберга, МГТ имеет преимущества перед КОК, поскольку считается более естественной опцией и с точки зре-

ния риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с более качественным прогнозом<sup>22</sup>.

В рассматриваемом клиническом случае пациентке показан циклический режим. По достижении ею возраста 50 лет с ней следует обсудить вопрос о продолжении лечения. В случае утвердительного ответа доза МГТ снижается (до 1 или 0,5 мг эстрадиола (E2)). В этом возрасте женщину можно перевести на непрерывную комбинированную схему приема МГТ во избежание кровотечения.

*Клинический пример 2.* Пациентка 35 лет, имеет двоих детей (две беременности, двое родов). Больше беременностей не планируется. У нескольких членов семьи в раннем возрасте диагностирован РМЖ. У пациентки выявлена мутация гена BRCA1. Таким образом, у нее высокий риск развития онкологического заболевания. Ей была предложена и выполнена двусторонняя сальпингоофорэктомия. После этого в 35 лет у пациентки наступила хирургическая менопауза. Следует ли ей назначать МГТ?

С одной стороны, высокий риск развития РМЖ, с другой – хирургическая менопауза. Преждевременная хирургическая менопауза связана с ухудшением качества жизни и когнитивных функций, а также повышенным риском развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку пациентка молодого возраста и без признаков развития опухолевого процесса, хотя и является носителем мутации гена BRCA1, ей показана МГТ.

<sup>18</sup> Van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5. № 5. P. 483–492.

<sup>19</sup> Orshan S.A., Ventura J.L., Covington S.N. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92. № 2. P. 688–693.

<sup>20</sup> Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31. № 5. P. 926–937.

<sup>21</sup> Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 8. P. 3907–3913.

<sup>22</sup> Cartwright B., Jillian Robinson J., Seed P.T. et al. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 9. P. 3497–3505.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

В ряде исследований изучали влияние МГТ на риск развития РМЖ у пациенток разных возрастных групп. Показано, что МГТ после профилактической сальпинго-офорэктомии имеет ряд преимуществ, но, видимо, не влияет на снижение риска возникновения РМЖ у носителей мутации гена BRCA1. Эта информация имеет решающее значение при обсуждении с больными вопроса о выполнении сальпингоофорэктомии, поскольку необходимо учитывать риски ранней менопаузы и варианты лечения<sup>23</sup>.

Согласно имеющимся данным, применение МГТ до наступления естественной менопаузы не приводит к повышению риска развития РМЖ. Гестаген и эстроген защищают эндометрий у женщин с интактной маткой<sup>20</sup>.

*Клинический пример 3.* Пациентке 42 года. В течение полугода имеют место аменорея, высокий уровень ФСГ и низкий уровень Е2. К тому же у женщины развилась ПНЯ.

Докладчик подчеркнул, что наступление менопаузы до 45 лет ведет к повышенному риску ишемической болезни сердца, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает после 50 лет. Подтверждение тому – данные метаанализа 32 исследований с участием 310 329 женщин, в котором установлена взаимосвязь возраста начала менопаузы и времени с момента наступления менопаузы с сердечно-сосудистыми исходами, промежуточными признаками сердечно-сосудистых заболеваний и смертью от всех причин<sup>24</sup>. Таким образом, назначение МГТ женщинам сразу после наступления менопаузы значительно снижает риск развития атеросклероза. В то же время при назначении МГТ в возрасте 65–70 лет, через десять

и более лет после наступления менопаузы, этот эффект утрачивается и, наоборот, повышается риск тромбоза.

Особое внимание при ведении пациентки, получающей МГТ, необходимо уделять приверженности лечению. Особенно это касается женщин раннего менопаузального возраста, женщин с эндометриозом, которым потребовалась овариэктомия. Комбинированная гормональная терапия (эстрадиол + гестаген) может быть эффективной и снизить риск реактивации заболевания<sup>20</sup>.

Проведение МГТ у женщин с ПНЯ, имеющих особые проблемы со здоровьем, требует специального подхода. При наличии венозной тромбоэмболии в анамнезе перед назначением МГТ женщине необходимо направить к гематологу. Ожирение и гипертония, равно как и миома матки, не являются противопоказанием к МГТ<sup>20</sup>.

### Заключение

**В** современной медицинской гинекологической практике широко применяется дидрогестерон. Дидрогестерон – гестаген, молекулярная структура и фармакологическое действие которого сходны с эндогенным прогестероном. Высокая активность, биодоступность и безопасность дидрогестерона позволяют применять его при различных нарушениях менструального цикла, для коррекции гинекологических заболеваний у пациенток старшего возраста, профилактики рецидивов АМК, уменьшения продолжительности и интенсивности кровотечения, лечения эндометриоза, бесплодия, обусловленного лютеиновой недостаточностью, а также синдрома предменструального напряжения.

В заключение профессор С. Розенберг отметил, что при обнаружении у женщины ПНЯ необходимо полностью восстановить фертильность. При этом МГТ имеет первоочередное значение для здоровья и качества жизни женщины. Терапия обеспечивает достаточный уровень эстрадиола для уменьшения симптомов менопаузы, поддержания плотности костей, минимизации психологического воздействия дефицита эстрогенов и защиты от раннего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и деменции. Гестагены необходимы для защиты эндометрия. Среди гестагенов следует отдавать предпочтение дидрогестерону, который обладает благоприятным профилем безопасности и ассоциируется с низким риском развития нежелательных явлений. Женщины с ПНЯ должны получать МГТ как минимум до возраста наступления естественной менопаузы.

Во время терапии гинекологических заболеваний дидрогестероном у женщин позднего репродуктивного возраста при проявлении климактерических симптомов возможно добавление эстрогенов с заместительной целью, то есть переход на менопаузальную гормональную терапию без изменения гестагена. Менопаузальная гормональная терапия с комбинацией дидрогестерона и эстрадиола восполняет возрастной дефицит эстрогенов и эффективно купирует климактерические симптомы. При этом среди гестагенов благодаря метаболической нейтральности именно дидрогестерон характеризуется благоприятным профилем безопасности и подходит для длительной терапии. 🍷

<sup>23</sup> Gordhandas S., Norquist B.M., Pennington K. et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits // *Gynecol. Oncol.* 2019. Vol. 153. № 1. P. 192–200.

<sup>24</sup> Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 7. P. 767–776.

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



## Преимущества



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



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



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



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



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



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



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



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

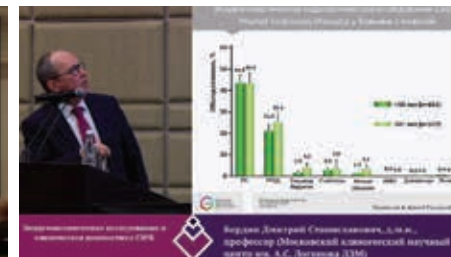


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

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



# МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО: БЕСПЛОДИЕ И НЕВЫНАШИВАНИЕ

29 МАЯ  
2021



О ВНЕДРЕНИИ  
СОВРЕМЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ  
В РЕПРОДУКТИВНУЮ МЕДИЦИНУ

ПРОГРАММА



Реклама

ОНЛАЙН-  
КОНФЕРЕНЦИЯ



**МЕДИКА**  
ЦЕНТР  
ОБУЧЕНИЯ  
ВРАЧЕЙ



ФГБНУ "НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта"

