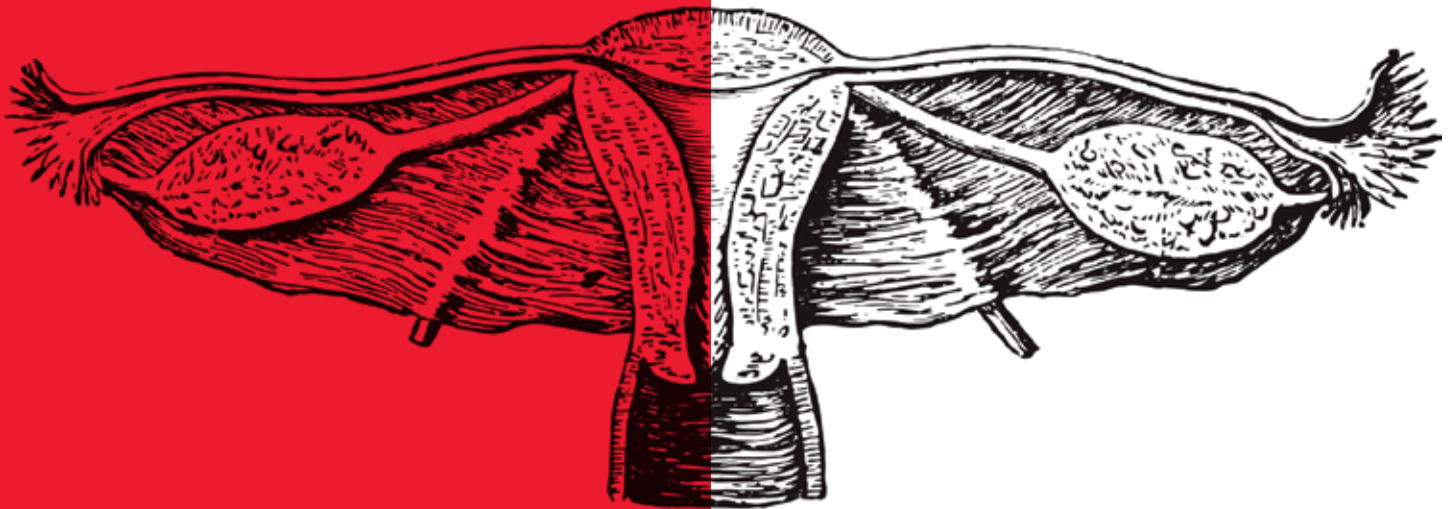


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№

19

**ТОМ 17**  
**2021**


## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №2

Профессор К.Р. БАХТИЯРОВ  
о проблемах женского  
репродуктивного здоровья,  
возрождении института  
наставничества  
и постдипломном  
образовании

6

Тактика ведения  
пациенток  
репродуктивного  
возраста  
с патологией шейки матки  
при хронических  
цервицитах и вагинитах

8

Альтернативные  
методы лечения  
климактерического  
синдрома  
и профилактики риска  
развития болезней  
старения

68


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

Свежие выпуски  
и архив журнала

- 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)

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 19.  
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 19.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
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, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

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

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

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

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

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

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

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

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор К.Р. БАХТИЯРОВ: «Современный врач должен постоянно совершенствовать собственные знания» 6

## Клинические исследования

У.В. СТОЛЯРОВА, И.Е. РОГОЖИНА, И.Н. СКУПОВА, М.В. КУЗНЕЦОВА, Н.С. КУЗНЕЦОВ, А.С. АСЫРКИН  
Оптимизация тактики обследования и лечения женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки при хронических цервицитах и вагинитах 8

## Лекции для врачей

М.А. ТАКОЕВА, С.Г. ЦАХИЛОВА, В.С. МУРАДОВА, М.А. ЕРЕМЕНКО  
Современные аспекты диагностики и прогнозирования преждевременных родов 16

## Клиническая практика

И.В. КУЗНЕЦОВА  
Адъювантная терапия при миоме матки и генитальном эндометриозе 20

## Медицинский форум

Персонализированная тактика ведения пациенток с урогенитальной инфекцией: дискуссионные вопросы 32

Миома матки. Стратегия ведения пациенток в амбулаторной практике 42

Алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузе. Консенсус ведущих международных и российских экспертов 50

Альтернативная терапия климактерического синдрома. Инновация для поддержки здоровья женщины в периоде менопаузы 68

# Contents

## People. Events. Dates

Professor K.R. BAKHTIYAROV: 'A Modern Doctor Must Constantly Improve His Own Knowledge'

## Clinical Studies

U.V. STOLYAROVA, I.Ye. ROGOZHINA, I.N. SKUPOVA, M.V. KUZNETSOVA, N.S. KUZNETSOV, A.S. ASYRKIN  
Optimization of the Tactics of Examination and Treatment of Women of Reproductive Age with Cervical Pathology in Chronic Cervicitis and Vaginitis

## Clinical Lectures

M.A. TAKOYEVA, S.G. TSAKHILOVA, V.S. MURADOVA, M.A. YEREMENKO  
Modern Concepts of Diagnosis and Prediction of Preterm Birth

## Clinical Practice

I.V. KUZNETSOVA  
Adjuvant Therapy for Uterine Fibroids and Genital Endometriosis

## Medical Forum

Personalized Management Tactics for Patients with Urogenital Infection: Debatable Issues

Uterine Fibroids. Strategy of Patient Management in Outpatient Practice

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

Alternative Therapy of Menopausal Syndrome. Innovation to Support Women's Health During Menopause

**МЕДИЦИНА  
ДЛЯ БУДУЩЕГО:  
ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ  
К РОДАМ**

**29-30 ОКТЯБРЯ  
2021**



**ГИНЕКОЛОГИЯ  
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ  
ГЕНЕТИКА**

**УЗНАЙ  
ПОДРОБНОСТИ**



Реклама

**ГИБРИДНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ**



**МЕДИКА**  
ЦЕНТР  
ОБУЧЕНИЯ  
ВРАЧЕЙ



ФГБНУ "НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта"

# Профессор К.Р. БАХТИЯРОВ: «Современный врач должен постоянно совершенствовать собственные знания»

*О проблемах женского репродуктивного здоровья, необходимости возрождения института наставничества в медицинской среде и совершенствования постдипломной системы обучения наш корреспондент беседует с доктором медицинских наук, профессором кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ректором Корпоративного университета сети клиник «Семейная» Камилем Рафаэльевичем БАХТИЯРОВЫМ.*



**– Камиль Рафаэльевич, у вас за плечами огромный опыт научной и клинической деятельности. Вы проводите все виды гинекологических операций. С какими нарушениями репродуктивного здоровья чаще всего приходится сталкиваться на практике?**

– Надо сказать, что уже 26 лет я веду большой амбулаторный прием и занимаюсь хирургией. В сферу моих профессиональных интересов входят органосохраняющие операции при доброкачественных опухолях матки, к которым относятся миома, эндометриоз, полипы, гиперпластические процессы, опухоли яичников. К сожалению, распространенность заболеваний подобного рода увеличивается. Особенно это касается эндометриоза, который по частоте выявления занимает одно из ведущих мест после воспалительных процессов и миомы матки. Приходится констатировать, что от момента возникновения заболевания до постановки адекватного диагноза проходит около шести-семи лет. То есть в течение указанного периода необходимое лечение отсутствует. Между тем эндометриоз ассоциируется с рядом тяжелых последствий, в частности бесплодием и неспособностью к успешному вынашиванию беременности.

**– Каковы причины возникновения эндометриоза? Существуют ли эффективные методы лечения пациенток с такой патологией?**

– До настоящего времени причины возникновения эндометриоза до конца не изучены. Как следствие – ни один врач не может дать четких рекомендаций по профилактике заболевания. Примечательно, что, если женщине удастся забеременеть на фоне эндометриоза, эндометриозные очаги «усыхают» и ткань перестает прорастать в чужеродную среду. Объяснения подобному явлению до сих пор не найдено. Не случайно заболевание называют загадкой XXI в. На сегодняшний день





## Актуальное интервью

основным методом лечения как внутреннего, так и наружного энometriоза остается хирургическое вмешательство.

**– В практическую медицину активно внедряются инновационные технологии, повышается уровень оснащённости отделений современным оборудованием. Насколько это соответствует профессиональному уровню акушеров-гинекологов?**

– Действительно, в последнее время во многих государственных и частных клиниках активно закупается качественное высокотехнологичное оборудование. Конечно, профессиональные компетенции специалистов должны соответствовать высокому уровню технологий. Роботические технологии предполагают участие бригады высококлассных специалистов, причем не только врачей-хирургов, но и медицинских сестер. Пока же уровень оснащённости клиник инновационным оборудованием далеко не всегда соответствует уровню профессиональной подготовки медицинских работников. Это связано с тем, что в России недостаточно развита система последипломного образования. В настоящее время открывается все больше учебных центров, однако преподавателей не хватает. К тому же у самих врачей зачастую отсутствует мотивация к получению и приобретению новых знаний и компетенций. Между тем современный врач должен постоянно совершенствовать собственные знания.

**– Какие существуют проблемы с организацией медицинской помощи по данной специальности? Какие врачи сегодня востребованы?**

– Наша специальность называется «акушерство и гинекология». Однако на практике нередко имеет место разделение между гинекологией и акушерством. Так, врачи-акушеры, которые ежедневно принимают роды и помогают малышам появляться на свет, в большинстве случаев не владеют современными эндоскопическими технологиями. В свою очередь далеко не все гинекологи, которые занимаются современной эндоскопической хирургией, способны оценить состояние беременной и оказать ей квалифицированную помощь. В этом разделии – наше отличие от зарубежных специалистов. За рубежом врач акушер-гинеколог более универсален, поскольку может и прооперировать, и принять роды, и выполнить не только кесарево сечение, но и манипуляцию, которая характерна для смежных специалистов, например стентирование мочеочечника при его повреждении. Это свидетельствует о том, что последипломное образование в России нужно совершенствовать. Во всяком случае двухлетнего срока обучения в ординатуре по нашей специ-

альности недостаточно для того, чтобы овладеть современными профессиональными навыками и стать конкурентоспособным на мировом уровне. Требуется более длительная подготовка, как минимум в течение четырех-пяти лет.

**– Вы являетесь экспертом Национальной ассоциации заслуженных врачей и наставников. В чем заключаются основные приоритеты ее деятельности? Какие из них уже удалось реализовать?**

– Национальная ассоциация заслуженных врачей существует не так давно, но при этом проведена огромная работа по совершенствованию оказания медицинской помощи. В ассоциации активно занимаются юридической помощью врачам, которые оказались в сложной ситуации, столкнувшись с пациентским экстремизмом. Кроме того, руководство ассоциации особое внимание уделяет наставнической деятельности. Это та тема, которой занимаюсь я. Наставническая деятельность, базирующаяся на системе передачи знаний и опыта на основе преемственности поколений, способствует формированию хороших профессиональных навыков у молодых врачей. Опыт наставничества неоправданно забыт. Врачи не заинтересованы в подготовке молодых кадров из-за отсутствия материальных стимулов. Убежден, что институт наставничества необходимо возродить. Этому требуют реалии нашего времени. Конечно, работа наставника должна быть оплачена. Важно помнить, что при хорошем наставнике молодой врач обязательно станет высокопрофессиональным специалистом.

**– Каким вы видите процесс подготовки современного специалиста? Насколько деятельность возглавляемого вами Корпоративного университета будет способствовать решению задачи по повышению качества подготовки молодых врачей?**

– В новых условиях врач должен учиться всю жизнь. Корпоративный университет – это своеобразная площадка для обсуждения диагностики, лечения и профилактики редких и распространенных заболеваний. Задачи корпоративного университета состоят в том, чтобы за короткое время обучить большое количество людей, работающих в одной компании. Предварительно у специалистов выявляются так называемые слабые места в тех или иных профессиональных областях, после чего ведущие эксперты восполняют пробелы в знаниях в рамках вебинаров, лекций, мастер-классов. В нашем университете занятия проводятся регулярно, с частотой один раз в две недели. Их основная цель – обеспечить врачам качественное дополнительное образование, основанное на принципах доказательной медицины. 📌

# Оптимизация тактики обследования и лечения женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки при хронических цервицитах и вагинитах

У.В. Столярова, к.м.н., И.Е. Рогожина, д.м.н., проф., И.Н. Скупова,  
М.В. Кузнецова, Н.С. Кузнецов, А.С. Асыркин

Адрес для переписки: Ульяна Владимировна Столярова, stolyarova.ulyana@yandex.ru.ru

Для цитирования: Столярова У.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. и др. Оптимизация тактики обследования и лечения женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки при хронических цервицитах и вагинитах // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 19. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-19-8-14

*Проанализирована эффективность лечения пациенток репродуктивного возраста с хроническими неспецифическими экзо- и эндоцервицитами и вагинитами при наличии доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки легкой степени. Представлена сравнительная характеристика комбинированного препарата для интравагинального применения Эльжина и интравагинального метронидазола с пероральным флуконазолом. Показаны преимущества препарата Эльжина в плане предоперационной подготовки перед применением радиоволновых эксцизионных и хирургических методов. Проведена оценка эффективности, переносимости и безопасности двух указанных видов терапии. Отмечается, что препарат, содержащий орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг и неомицин 65 000 МЕ, уменьшает выраженность воспалительных процессов, что благоприятно влияет на результаты радиоволновых и хирургических методов лечения доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки на фоне хронических, длительно существующих неспецифических экзо- и эндоцервицитов и вагинитов.*

**Ключевые слова:** патология шейки матки, цервицит, вагинит, репродуктивный возраст, Эльжина

**А**ктуальность проблемы лечения доброкачественных и предраковых заболеваний (CIN, SIL) шейки матки определяется их широким распространением, недостаточной эффективностью существующих методов лечения, вероятностью прогрессирования интраэпителиальных неоплазий до плоскоклеточных и железистых карцином,

что представляет собой единый патологический процесс, формирующийся на фоне первоначально доброкачественных, неопухолевых нарушений многослойного плоского и цилиндрического эпителия [1–5]. Предраковые заболевания (CIN, SIL) шейки матки, несмотря на визуальную локализацию поражения и доступность диагностики, продолжа-



ют занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Частота их выявления достигает 10–20% среди всех заболеваний влагалищной части шейки матки. Распространенность предраковых поражений шейки матки в популяции различна: для LSIL (CIN I) – 1,5–7,7%, для HSIL (CIN II, CIN III) – 0,4–1,5%.

Особую значимость проблема приобретает у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными и предраковыми (CIN, SIL) заболеваниями шейки матки на фоне хронических, длительно существующих неспецифических экзо- и эндоцервицитов и вагинитов.

При сочетании доброкачественных заболеваний шейки матки с нарушением ее архитектоники вследствие деформации из-за старых разрывов или гипертрофии, а также при обнаружении предраковых (CIN, SIL) заболеваний шейки матки возникает необходимость в применении хирургических методов лечения [3, 4, 6]. С этой целью обычно используют радиоволновые петлевые и конусовидные эксцизии, а также ножевую ампутацию шейки матки и реконструктивно-пластические операции с восстановлением нормальной анатомии цервикального канала.

В структуре воспалительных заболеваний женской половой сферы патологические изменения влагалища и шейки матки, связанные с условно-патогенной флорой, имеют первостепенное значение [1, 3–12]. Аэробные или неспецифические вагиниты и экзо- и эндоцервициты, при которых анаэробные лактобациллы, преобладающие в норме, заменяют аэробные бактерии *Aerobic vaginitis*, главным образом *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*), – самый распространенный вариант патологического процесса [1, 4, 5, 7, 8]. Обусловленный выработкой ферментов бактериальными агентами, он совместно с тканевыми протеазами и протеазами аккумулярованных лейкоцитов вызывает значительную деструкцию тканей. Основной спектр возбудителей аэробных вагинитов представлен на рис. 1.

При неспецифических экзо- и эндоцервицитах и вагинитах наблюдается выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки [1, 7, 10]. Репарация происходит посредством секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 12, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), активации фагоцитов и усиления их эффекторного потенциала (фагоцитоза, продукции активных форм кислорода), функций Т-киллеров. При хронических заболеваниях женских половых органов, особенно при урогенитальных нарушениях, выявляются признаки выраженного нарушения репарации [4, 5, 10, 11]. Процесс восстановления целостности ткани после уничтожения патогенного фактора в результате регенерации лабильных клеток слизистой оболочки, сохранивших способность

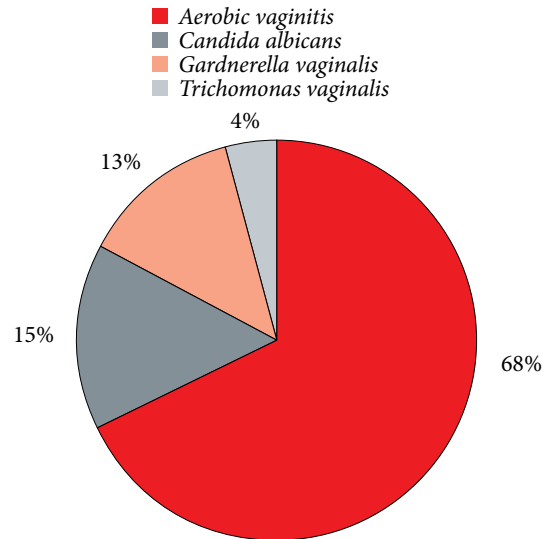


Рис. 1. Основной спектр возбудителей аэробных вагинитов

к пролиферации и соответственно поддержанию тканевого гомеостаза, претерпевает значительные изменения.

За счет анатомических и физиологических особенностей строения (узкий цервикальный канал, наличие в нем слизистой пробки, содержащей секреторный иммуноглобулин А, лизоцим и другие вещества, обладающие бактерицидными свойствами) шейка матки служит биологическим барьером. Ее защитные механизмы нарушаются при травмах после родов, аборт, инвазивных диагностических процедур, когда инфекция свободно проникает в половые пути и воспалительный процесс возникает прежде всего в экзо- и эндоцервиксе [4–6, 8, 9]. В результате нарушается кровоснабжение урогенитального тракта, снижается коллагенообразование. Таким образом, процесс репарации после инвазивных процедур имеет затяжное течение и сопровождается рядом осложнений. Они обычно возникают на фоне хронических вялотекущих экзо- и эндоцервицитов и вагинитов, характеризующихся неярко выраженной клинической картиной, затрудняющей постановку диагноза указанных заболеваний.

У пациенток с экзо- и эндоцервицитами и вагинитами при осмотре отмечаются болезненность, отечность, гиперемия, петехиальные высыпания, поверхностные эрозии слизистой оболочки шейки матки, стенок и преддверия влагалища, что наиболее выражено при длительно рецидивирующем хроническом воспалении.

Комплекс лабораторных исследований для диагностики неспецифических экзо- и эндоцервицитов и вагинитов включает:

- рН-метрию и аминотест с 10%-ным раствором гидроксида калия. В случае воспалительного процесса, обусловленного аэробной флорой, рН влагалищного содержимого превышает 5,0, а аминотест отрицательный [8, 11];

- микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и отделяемого из влагалища – позволяет оценить степень воспалительного процесса (лейкоцитарную реакцию), состояние микрофлоры, а также выявить специфические воспалительные процессы, обусловленные трихомонадами, внутриклеточными диплококками, грибами рода *Candida*. Кроме того, определяются число лактобацилл и характер коккобациллярной микрофлоры;
- культуральный метод – практически всегда основан на получении и изучении чистой культуры микроорганизмов, что полностью исключает возможность получения представления о микробиоте как о системе. Традиционные микробиологические методы не только не способны предоставить полную качественную и количественную характеристику микробиоценоза влагалища, но и не позволяют проанализировать особенности популяционных взаимодействий микроорганизмов [1–3, 8];
- полимеразную цепную реакцию (ПЦР) – определение видового состава микрофлоры влагалища. Помогает выявить наличие и количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры и возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Современная концепция терапевтического подхода при подготовке пациенток к эксцизионным радиоволновым и хирургическим методам лечения при доброкачественных и предраковых заболеваниях (CIN, SIL) шейки матки должна заключаться как в устранении факторов, провоцирующих воспаление, так и в активации репаративных процессов. Это позволяет сократить продолжительность периода заживления тканей, снизить вероятность осложнений и рецидивов заболеваний. Исходя из этого актуально применение антибактериальных препаратов с учетом результатов бактериологического исследования и лекарственных средств с комбинированным противовоспалительным, репаративным и регенерирующим эффектами [4–6, 8, 9, 11, 12]. Несомненно, при назначении терапии женщинам с эндоцервицитами и вагинитами необходимо принимать во внимание характер патологического процесса, сопутствующую патологию, гормональный фон, виды предшествующей терапии и результаты комплексного обследования.

С учетом полинаправленности лечения и необходимости воздействия на различные звенья патологического процесса интерес представляет комбинированный препарат для интравагинального применения, содержащий орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг и неомицин 65 000 МЕ.

Орнидазол – противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы орнидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа орнидазола взаимодействует

с ДНК клеток микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что приводит к гибели бактерий.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа* spp., а также 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*). К орнидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы. Эконазол оказывает местное противогрибковое (фунгицидное или фунгистатическое в зависимости от концентрации) и антибактериальное (бактерицидное) действие. Тормозит биосинтез эргостерола и других стеролов, регулирующих проницаемость клеточной стенки грибов. Ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов грибов. Кроме того, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу. Обладает широким спектром действия. Эконазола нитрат активен (как *in vitro*, так и по результатам клинических исследований при лечении ряда инфекций) в отношении большинства штаммов микроорганизмов: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Microsporum canis*, *M. audouinii*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, а также *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) и *Corynebacterium minutissimum*. По данным исследований *in vitro*, эконазола нитрат активен в отношении штаммов микроорганизмов (клиническая значимость этих данных не определена), таких как дерматофиты (*Trichophyton verrucosum*), дрожжеподобные грибы (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Активен также в отношении некоторых плесневых грибов (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*) и грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.).

Неомицин – бактерицидное, антибактериальное средство широкого спектра действия. Проникает через клеточную мембрану бактерий, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S-субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК и останавливает синтез белков (бактериостатический эффект). При более высоких концентрациях повреждает цитоплазматические мембраны микробной клетки с быстрой последующей гибелью (бактерицидный эффект). Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus* spp., *Str. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *C. diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Proteus* spp. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно. Не влияет на анаэробную микрофлору, патогенные грибы, вирусы.



Преднизолон – универсальный мембранопротектор, эффективен в борьбе с воспалительными процессами. Как антиаллергенное и иммуносупрессивное средство часто используется в различных лекарственных формах. Способствует быстрому клиническому улучшению – снижает зуд, жжение, диспареунию.

Как показали результаты исследований, терапия комбинированными местными препаратами с противомикробным, противопротозойным, противогрибковым и противовоспалительным действием эффективна в восстановлении вагинального микробиома [1, 2, 4, 5, 7, 8, 12]. По данным различных авторов, эффективность такого лечения достигает 90–95%. К настоящему моменту оптимальная схема терапии бактериальных вагинальных нарушений при предраковых заболеваниях шейки матки легкой степени (LSIL) четко не определена.

Вопрос оценки эффективности, переносимости и безопасности препарата для интравагинального применения, содержащего орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг, неомицин 65 000 МЕ и назначаемого женщинам репродуктивного возраста, остается актуальным.

Препарат уменьшает выраженность воспалительных процессов, что благоприятно отражается на результатах проведенных радиоволновых и хирургических методов лечения доброкачественных и предраковых (CIN, SIL) заболеваний шейки матки на фоне хронических, длительно существующих неспецифических экзо- и эндоцервицитов и вагинитов.

Целями проведенного исследования стали:

- оптимизация предоперационной подготовки перед эксцизионными радиоволновыми и хирургическими методами лечения и повышение эффективности лечения хронических рецидивирующих неспецифических экзо- и эндоцервицитов и вагинитов у женщин репродуктивного возраста;
- оценка эффективности местного применения противомикробного, противогрибкового, противопротозойного, противовоспалительного препарата Эльжина при хронических рецидивирующих неспецифических экзо- и эндоцервицитах и вагинитах у женщин репродуктивного возраста.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 женщин, которым, по данным клинико-лабораторных методов исследования, был поставлен диагноз рецидивирующего неспецифического экзо- и эндоцервицита или вагинита на фоне доброкачественных или предраковых заболеваний шейки матки легкой степени (LSIL). Пациентки были разделены на две группы. Основную составили 30 женщин, которые в качестве предоперационной подготовки перед радиоволновыми или хирургическими методами лечения шейки матки получали местную терапию комбинированным препаратом для интравагинального применения (орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг, неомицин 65 000 МЕ) в виде вагинальных таблеток

по одной таблетке вечером (перед сном) на протяжении девяти дней. 30 пациенток группы сравнения получали метронидазол интравагинально по 250 мг два раза в сутки в течение десяти дней и флуконазол внутрь однократно (150 мг). После предоперационной подготовки проводилось радиоволновое или хирургическое лечение шейки матки в различных объемах.

Критериями отбора пациенток в исследование служили:

- ✓ наличие фоновых или предраковых заболеваний шейки матки легкой степени (LSIL);
- ✓ подтвержденный диагноз рецидивирующего неспецифического экзо- и эндоцервицита или вагинита;
- ✓ возраст от 16 до 45 лет;
- ✓ клиническая симптоматика вагинита или цервицита: выделения из влагалища, дискомфорт в области промежности, вагинальный зуд, жжение, иногда дизурические явления;
- ✓ изменения в мазках, окрашенных по Граму: повышение содержания лейкоцитов, отсутствие специфических микробных агентов;
- ✓ изменение pH влагалища > 4,5;
- ✓ аномальная кольпоскопическая картина 1-й степени на фоне хронического воспаления в зоне трансформации 1-го или 2-го типов;
- ✓ согласно данным цитологического исследования мазков с экзо- и эндоцервикса и зоны их стыка (при предраковых заболеваниях шейки матки легкой степени (LSIL)), изменения только в клетках базального и парабазального слоев. Слоистость эпителиального пласта многослойного плоского эпителия не нарушена;
- ✓ наличие условно-патогенной микрофлоры влагалища (при ПЦР-исследовании) – одного или нескольких видов: бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *P. mirabilis*, *M. morgani*), *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и проч.

Кольпоскопическое исследование (расширенная кольпоскопия с применением эпителиальных тестов с 3%-ной уксусной кислотой и 2%-ным раствором Люголя, а также зеленых фильтров с целью детализации характера васкуляризации) проводилось на цифровом видеокольпоскопе Sensitec SLC-200. Всем пациенткам выполнялось цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса и зоны их стыка с трактовкой результатов по Папаниколау (PAP-тест) и терминологической системе Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS). Все пациентки дали согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ инфекции, передаваемые половым путем;
- ✓ инфекции вирусной этиологии (вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, цитомегаловирус);
- ✓ тяжелая экстрагенитальная патология;
- ✓ предраковые заболевания шейки матки умеренной и тяжелой степени (HSIL, CIN II–III);

- ✓ индивидуальная непереносимость компонентов препарата Эльжина;
- ✓ отказ от сотрудничества с исследователями и визитов в клинику в назначенные дни.

Для статистической обработки данных использовали парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей. Данный метод применяется в исследованиях со сравнением данных до и после. Различия считались достоверными при  $p < 0,005$ .

## Результаты

Анамнестические данные продемонстрировали, что у всех пациенток имели место частые рецидивы неспецифических цервицитов и вагинитов, при лечении которых ранее применялись препараты антимикробного действия, антисептики.

Комплексное микробиологическое исследование базировалось на культуральной диагностике и микроскопии мазков, окрашенных по Граму, а также дополнительных тестах (рН-метрия, аминный тест), ПЦР – комплексном исследовании мазка из урогенитального тракта на наличие наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *T. vaginalis*).

Культуральное исследование с использованием сред Эндо, селективных угольных питательных сред, питательных сред для бактероидов, жидких и твердых сред Сабуро проводилось для определения видового и количественного состава отделяемого из влагалища и цервикального канала.

Основным клиническим симптомом были выделения из влагалища с неприятным запахом (100% слу-

чаев). При микроскопии выделений влагалища и цервикального канала обнаружены лейкоцитоз (100%), мелкие коккобактерии и кокки (45 и 46% соответственно). Отмечалось отсутствие лактобацилл (100%), аэробной флоры (52,5 и 54% соответственно). Значение рН влагалищных выделений превысило 4,5 (100%). Частота идентификации условно-патогенной флоры значимо не различалась между группами (64,5% – в основной и 56,0% – в группе сравнения) (рис. 2).

Осуществлялся забор материала с эктоэндоцервикса и зоны стыка для онкоцитологического исследования. Необходимо отметить, что при цитологическом исследовании мазки класса I по классификации Папаниколау (нормальная цитологическая картина) были зафиксированы у 5,2% обследованных. Чаще (92,8% случаев) определялись мазки класса II по Папаниколау (с изменением морфологии клеточных элементов, обусловленным воспалительным процессом во влагалище и на шейке матки), что по TBS (1991) соответствовало доброкачественным изменениям клеток из-за воспаления, а также ASCUS (атипическим плоскоэпителиальным клеткам неопределенного значения). Мазки класса III по Папаниколау (с единичными клетками с аномалиями цитоплазмы и ядер), по TBS-LSIL, выявлены у 2% пациенток. Цитологические заключения, соответствующие мазкам классов IV и V по TBS-HSIL, служили критерием исключения больных из исследования.

При кольпоскопическом исследовании аномальная картина 1-й степени на фоне хронического воспаления (плоский ацетобелый эпителий с неровными, нечеткими краями, тонкие мозаика и пунктация в зонах трансформации 1-го и 2-го типов) обнаружены у 95,6% женщин основной группы и 89,6% группы сравнения. Данные процессы обусловлены как реактивными воспалительными изменениями плоского эпителия, так и его атипией, характерной для предраковых состояний многослойного плоского эпителия легкой степени (LSIL).

Анализ динамики клинических симптомов показал, что такие проявления, как диспареуния, зуд, жжение, патологические выделения из половых путей, в основной группе прекращались уже через два-три дня от начала лечения. В то же время в группе сравнения клиническое улучшение наблюдалось в более поздние сроки – через 6–8 дней. На десятый день выделения прекратились у 94,2% пациенток основной группы и 52,4% группы сравнения. Неприятный запах выделений из влагалища к десятому дню лечения не беспокоил 92 и 45% женщин основной группы и группы сравнения соответственно. Динамика исчезновения объективных проявлений воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек при визуальном и кольпоскопическом контроле на фоне лечения показала более быстрое купирование гиперемии, инфильтрации, возникновение признаков эпителизации мелких эрозий в основной группе – на 3–7-й дни.

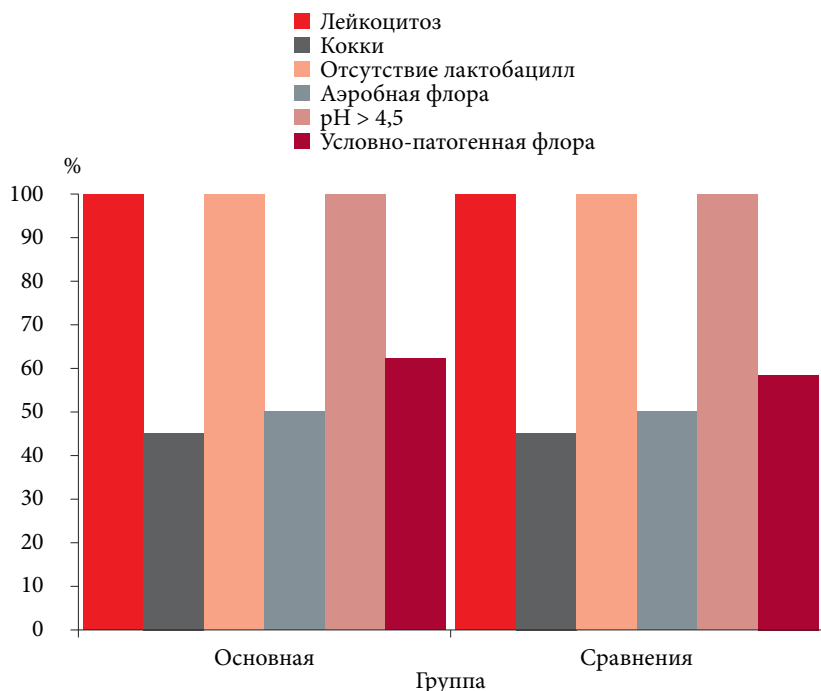


Рис. 2. Лабораторные показатели отделяемого из влагалища у пациенток до лечения



В группе сравнения аналогичные процессы отмечались лишь на 8–10-й дни.

### Эффективность симптоматической терапии

Микроскопия мазка из влагалища в динамике показала, что исчезновение лейкоцитоза к десятому дню терапии зафиксировано у 68,0% пациенток основной и 39,1% пациенток группы сравнения. При бактериальном посеве отделяемого из влагалища отмечался выраженный рост лактобацилл к 14-му дню наблюдения в обеих группах. Частота обнаружения лактобацилл в основной группе была выше – 92,4 против 65,3% в группе сравнения. Аэробные бактерии к 14-му дню сохранялись только в группе сравнения – 12,3% случаев. Кокковая микрофлора присутствовала у 7% пациенток группы сравнения и 1% пациенток основной группы.

К 21-му дню отмечалось снижение pH влагалищного содержимого до нормальных цифр у всех пациенток основной группы. У 24% пациенток группы сравнения сохранялись значения pH > 4,5 (рис. 3).

Среди побочных эффектов к окончанию курсового лечения у 3 (10%) пациенток основной группы зарегистрированы зуд и жжение во влагалище. Системных побочных эффектов не зафиксировано.

По завершении курса антибиотикотерапии у больных группы сравнения побочные реакции носили системный характер и проявлялись тошнотой у 14 (46,6%) пациенток, диспепсическими расстройствами у 8 (26,6%), головной болью у 11 (36,6%) пациенток. Побочные эффекты имели слабую и среднюю степень выраженности.

При кольпоскопическом исследовании, выполненном после курсового лечения, прослеживалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения кольпоскопических признаков хронического воспалительного процесса и атипизации эпителия в аномальных зонах трансформации 1-го и 2-го типов – 90,0% случаев в основной группе, 46,4% – в группе сравнения (таблица).

### Выводы

Эффективность лечения пациенток с хроническими рецидивирующими неспецифическими экзо- и эндоцервицитами и вагинитами на фоне доброкачественных и предраковых (LSIL) заболеваний шейки матки легкой степени составила 88% в основной группе и 64% в группе сравнения.

Побочные эффекты у незначительного процента больных основной группы выражались только в местных симптомах, что свидетельствовало о хорошей переносимости комбинированного препарата для интравагинального применения, содержащего орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг, неомицин 65 000 МЕ, по сравнению с метронидазолом и флуконазолом. У пациенток группы сравнения побочные эффекты носили системный характер и проявлялись тошнотой, диспепсическими расстройствами, головной болью и имели слабую и среднюю степень выраженности.

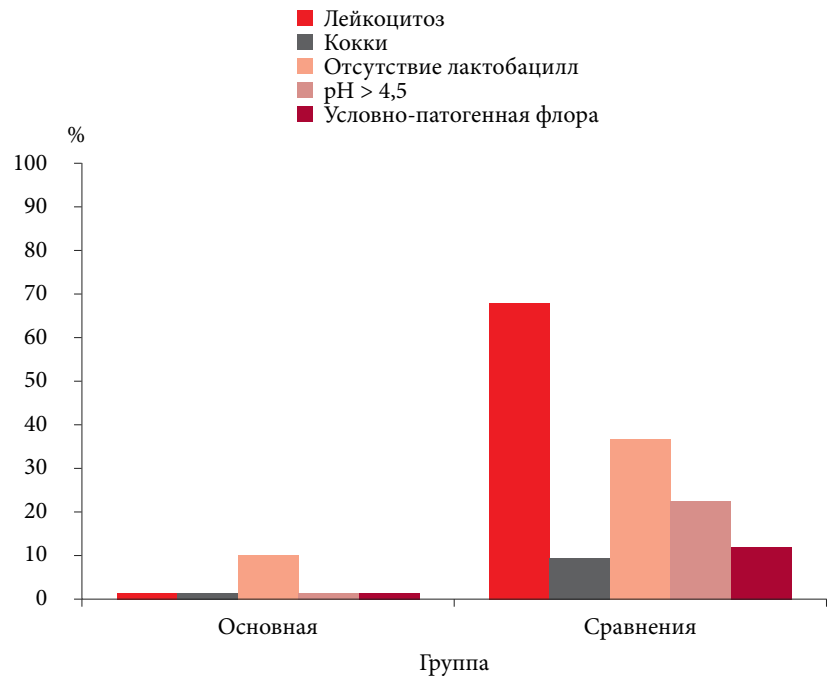


Рис. 3. Лабораторные показатели отделяемого из влагалища у пациенток после лечения

Кольпоскопическое исследование, выполненное после курсового лечения, продемонстрировало отчетливую положительную динамику – уменьшение выраженности признаков хронического воспалительного процесса и атипизацию эпителия в аномальных зонах трансформации 1-го и 2-го типов (90,0% случаев в основной группе, 46,4% – в группе сравнения). Иными словами, более выраженный положительный эффект отмечался на фоне местного комбинированного лечения.


### Заключение

Лечение пациенток с хроническими рецидивирующими неспецифическими экзо- и эндоцервицитами и вагинитами на фоне доброкачественных и предраковых (LSIL) заболеваний шейки матки легкой степени требует назначения препаратов, направленных на все звенья патогенеза.

### Эффективность терапии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)	p
Снижение лейкоцитоза в мазке	20 (66,6)	11 (36,6)	< 0,005
Увеличение лактобацилл	27 (90)	19 (63,3)	< 0,005
Сохранение аэробной флоры	0	4 (13,3)	< 0,005
Нормализация pH	30 (100)	22 (73,3)	< 0,005
Положительная динамика при кольпоскопическом исследовании	27 (90)	13 (43,3)	< 0,005

Эффективность интравагинального препарата Эльжина (орнидазол 500 мг, преднизолон 3 мг, эконазол 150 мг, неомицин 65 000 ME) превышает таковую комплексной терапии метронидазолом интравагинально в сочетании с флуконазолом. Показана эффективность и безопасность предоперационной подготовки перед этапом хирургического

лечения по поводу доброкачественных и предраковых (LSIL) заболеваний шейки матки легкой степени с использованием препарата Эльжина. 

*Работа выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.*

## Литература

1. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации. М., 2017 // [spnavigator.ru/dokument/0a7d702f-61a240b9-b9f6-8c1fa7127b0](http://spnavigator.ru/dokument/0a7d702f-61a240b9-b9f6-8c1fa7127b0).
2. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Алиев Р.Т. Использование макролидов в терапии дизурических расстройств, протекающих на фоне урогенитальных инфекций, у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 1. С. 77–81.
3. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / под ред. В.Е. Радзинского. М., 2013.
4. Савичева А.М. Особенности микробиологической диагностики репродуктивно значимых инфекций // Акушерство и гинекология. 2010. № 4. С. 11–16.
5. Arbyn M., Xu L., Simoons C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 5. № 5. CD009069.
6. Reid G. Cervicalvaginal microbiomes – threats and possibilities // Trends Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 27. № 7. P. 446–454.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // [spnavigator.ru/dokument/3070c101-cfae-4ce1-aa146515f8bba7e](http://spnavigator.ru/dokument/3070c101-cfae-4ce1-aa146515f8bba7e).
8. Кисина В.И., Забиров К.И., Гуцин А.Е. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2017.
9. Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В. Коррекция нарушения вагинального микробиоценоза у женщин в перименопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 5. С. 87–92.
10. Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В., Скупова И.Н. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (18). С. 70–75.
11. Кузнецова Л.Э. Доброкачественные, фоновые и предраковые заболевания шейки матки // Медицинские новости. 2016. № 4. С. 47–51.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Эльжина ГРЛС, 2021 // [grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=593cc73e-c7f0-4b96-982c-b54626331f16&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=593cc73e-c7f0-4b96-982c-b54626331f16&t=)

## Optimization of the Tactics of Examination and Treatment of Women of Reproductive Age with Cervical Pathology in Chronic Cervicitis and Vaginitis

U.V. Stolyarova, PhD, I.Ye. Rogozhina, PhD, Prof., I.N. Skupova, M.V. Kuznetsova, N.S. Kuznetsov, A.S. Asyrkin  
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: Ulyana V. Stolyarova, [stolyarova.ulyana@yandex.ru](mailto:stolyarova.ulyana@yandex.ru)

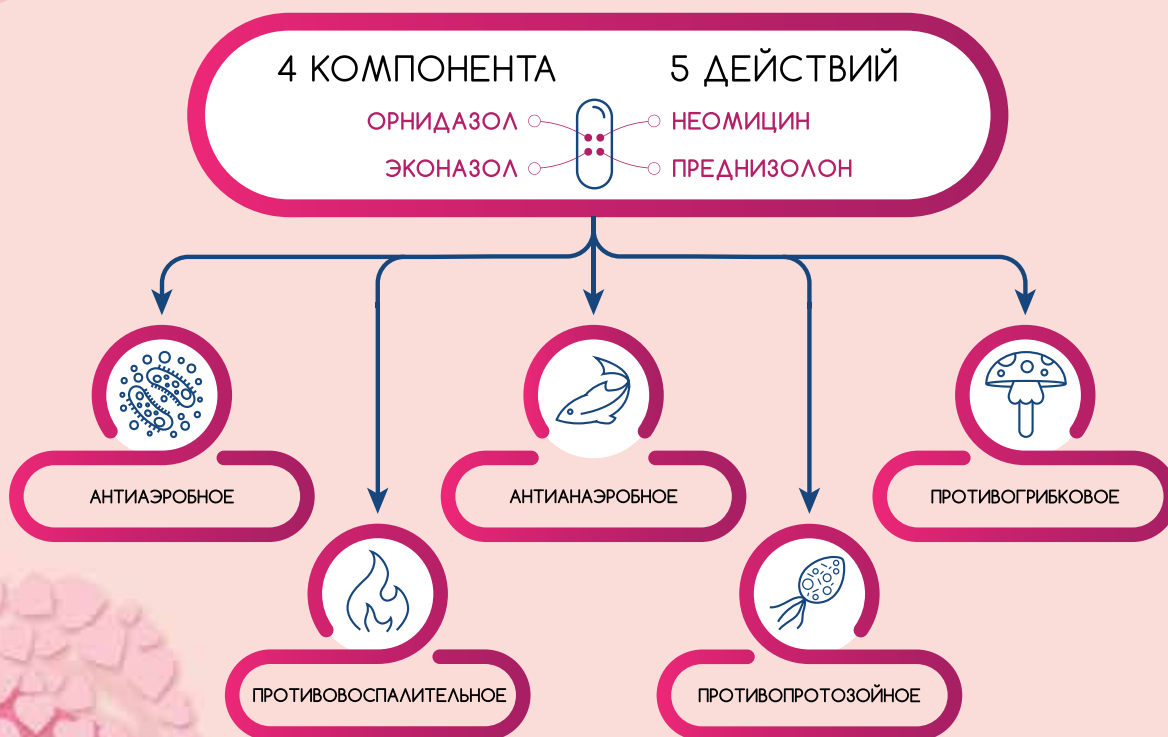
*The article is a description of the effectiveness of treatment of patients of reproductive age with chronic nonspecific exo-, endocervicitis and vaginitis in the presence of benign and precancerous diseases of the cervix of the uterus of mild degree. Comparative characteristics of the use of the combined preparation for intravaginal administration Elzhina and intravaginal administration of metronidazole with oral fluconazole were carried out. The advantages of using the drug Elzhina in terms of preoperative preparation over the use of radio wave excisional and surgical methods of treatment are noted. The efficacy, tolerability, and safety of the therapy were also evaluated in both treatment options. It is noted that the drug containing ornidazole 500 mg, prednisolone 3 mg, econazole 150 mg, neomycin 65 000 IU, will reduce the severity of inflammatory processes, which has a beneficial effect on the results of radio wave and surgical methods for the treatment of benign and precancerous diseases of the cervix. Against the background of chronic, long-term nonspecific exo-, endocervicitis and vaginitis.*

**Key words:** pathology of the cervix, cervicitis, vaginitis, reproductive age, Elzhina



# Эльжина®

СОВРЕМЕННАЯ СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ  
ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>1)</sup>



2 формы выпуска:  
таблетки вагинальные



№6



№9



Лучший  
инновационный  
продукт<sup>2)</sup>



Реклама

1) Савичева А. М., Спасибова Е. В., Шпицына Е. В., Воробьева Н. Е., Переверзева Н. А., Бриль Ю. А. Вагинальная микробиота, ассоциированная с аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом: как сориентироваться в «микробном мире»? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2018. - 3 [47]. - С. 51-58.

2) Эльжина® удостоена III места в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» конкурса на соискание премии Правительства Санкт-Петербурга в 2017 г.

<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского

# Современные аспекты диагностики и прогнозирования преждевременных родов

М.А. Такоева<sup>1</sup>, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, В.С. Мурадова<sup>1</sup>,  
М.А. Еременко<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Марина Аркадьевна Такоева, [moraova.marina@yandex.ru](mailto:moraova.marina@yandex.ru)

Для цитирования: Такоева М.А., Цахилова С.Г., Мурадова В.С., Еременко М.А. Современные аспекты диагностики и прогнозирования преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 19. С. 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-19-16-19

*В статье представлены современные методы диагностики и прогнозирования преждевременных родов, используемые акушерами-гинекологами в практической деятельности. Ранняя диагностика и прогнозирование, основанные на определении плацентарного альфа-микроглобулина 1 во влагалищном секрете, позволяют снизить частоту преждевременных родов, а также количество неоправданных госпитализаций и медицинских вмешательств.*

**Ключевые слова:** преждевременные роды, плацентарный альфа-микроглобулин 1, фетальный фибронектин, цервикальная жидкость

**А**ктуальность проблемы преждевременных родов (ПР) обусловлена тем, что именно недоношенные дети определяют уровень перинатальной смертности (70–75% в структуре перинатальной смертности) и неонатальной заболеваемости, а также представляют группу риска в отношении долгосрочной детской неврологической инвалидности. Согласно последним данным, в европейских странах частота ПР составляет 5–9%, в США – в среднем 12–13%, в России – около 7–12% в зависимости от региона. Несмотря на достижения современной медицины, данные показатели не снижаются [1–3].

Преждевременные роды – роды, наступившие при сроке гестации от 22 недель (154 дня) до 37 (259 дней) начиная с первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле и массе плода свыше 500 г.

В основе ПР могут лежать иммунологические и генетические, социально-биологические факторы, а также инфекции, коагулопатии, гормональные нарушения и т.д.

Так, в ряде работ установлена прямая связь между ПР и группой анамнестических факторов, таких как высокий паритет, аборт и привычная потеря беременности.

Чаще ПР обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью. На ее долю во втором триместре приходится около 40% случаев, в третьем – до 35% [4].

Инфицирование во время беременности токсоплазмой, цитомегаловирусом, вирусом краснухи или микоплазмой вызывает пороки развития, часто несовместимые с жизнью плода. Однако недавние исследования свидетельствуют, что внутриамниотическое воспаление, связанное с ПР,



может иметь место в отсутствие инфекционных агентов, что указывает на участие стерильного внутриамниотического воспаления [5].

Значимая роль в наступлении ПР отводится персистенции условно-патогенной микрофлоры в эндометрии вне беременности, которая, по мнению ряда авторов, становится причиной прерывания беременности на поздних сроках у 67,7% пациенток.

Немаловажное значение придается аутоиммунным процессам, которые прежде всего направлены против материнских клеток и тканей и влияние которых на плод вторично. К подобным реакциям можно отнести антифосфолипидный синдром, который характеризуется тромботическим поражением сосудов, в том числе сосудов плаценты, что обуславливает нарушение маточно-плацентарного кровообращения и, как следствие, привычное невынашивание беременности, задержку развития плода, его внутриутробную гибель [6, 7].

В настоящее время в связи с развитием репродуктивных технологий ежегодно увеличивается число беременностей и родов, наступивших после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Так, в развитых странах этот показатель достигает 4,1%. Женщины, у которых беременность наступила в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, относятся к группе высокого риска. По данным различных исследований, частота самопроизвольных абортов у них достигает 44%, ПР – 37%. Основными факторами риска ПР при индуцированной беременности являются поздний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез и многоплодие. В российских исследованиях показано, что ПР наступают более чем у 26–30% женщин после ЭКО с донацией ооцитов и почти у 22% женщин, рожаящих по программе суррогатного материнства. Чаще прерывается многоплодная беременность, что увеличивает риск неблагоприятных перинатальных исходов. Это объясняется физиологическими и анатомическими особенностями (ограниченность объема матки, снижение запирающих функций шейки матки (ШМ)), иммунодефицитом беременных с многоплодием. Последние российские данные свидетельствуют, что при индуцированном многоплодии ПР наблюдаются в 86,3% случаев [8–13].

С учетом сложившейся демографической ситуации в России прогнозирование начала ПР представляет важную медико-социальную проблему, для решения которой необходимо понимание их патогенеза и наличие соответствующих диагностических методов.

Современные методы прогнозирования спонтанных ПР можно разделить на три категории:

- 1) оценка анамнестических факторов риска;
- 2) цервикометрия;
- 3) анализ биохимических маркеров.

В российских исследованиях показано, что преждевременные роды наступают более чем у 26–30% женщин после ЭКО с донацией ооцитов и почти у 22% женщин, рожаящих по программе суррогатного материнства. Чаще прерывается многоплодная беременность.

Это объясняется физиологическими и анатомическими особенностями (ограниченность объема матки, снижение запирающих функций шейки матки), иммунодефицитом беременных с многоплодием

По мнению ряда авторов, дополнительным достоверным критерием спонтанных ПР является симптом «воронки» – V-образная деформация внутреннего зева с пролабированием нижнего полюса плодного пузыря в ШМ, приводящая к укорочению ее функциональной длины. Данный симптом отмечается у 10% беременных без факторов риска ПР и 20–25% из группы высокого риска [14].

Выраженный симптом «воронки», выявленный до 22-й недели беременности, ассоциируется с ПР в 50% случаев.

Согласно результатам ретроспективного сравнительного исследования, у женщин с воронкообразной формой укороченной ШМ даже при использовании пессария доктора Арабин или серкляжа по Макдональду частота ПР значительно выше, чем у пациенток без симптома «воронки» [14].

Наиболее значимым ультразвуковым маркером высокого риска ПР служит длина ШМ. При соблюдении техники исследования эффективность в серии повторных измерений разными наблюдателями достигает 90%.

Длина ШМ у беременных на сроке гестации 14–24 недели составляет от 25 до 50 мм. Длина ШМ менее 25 мм по результатам ультразвуковой цервикометрии является достоверным предиктором спонтанных ПР. У женщин с повышенным риском невынашивания беременности укорочение ШМ менее 25 мм на 14–18-й неделе имеет прогностическую ценность в отношении ПР на сроке менее 35 недель в 70% случаев, на 18–22-й неделе – только в 40%. Среди пациенток с одноплодной беременностью и отсутствием в анамнезе ПР следует выделить группу женщин с очень короткой ШМ ( $\leq 11$  мм). У таких женщин высок риск бессимптомной дилатации ШМ и неблагоприятного перинатального исхода. Укорочение ШМ по результатам трансвагинальной цервикометрии служит достоверным предиктором ПР с чувстви-

тельностью до 75% и специфичностью 80%. Установлено, что у 77% женщин с длиной ШМ  $\leq 11$  мм ПР происходят ранее 37 недель, причем у 63% – до 34-й недели беременности.

Дополнительным ультразвуковым прогностическим маркером ПР во втором триместре беременности является маточно-цервикальный угол. Под действием силы тяжести беременная матка смещается в сторону ШМ в зависимости от угла наклона. При остром угле наклона шейный канал закрывается, при тупом приоткрывается. Чувствительность метода – 81,3%, специфичность – 83,1% [15–17].

Цервикагинальная жидкость (CVF) имеет значение для наблюдения за здоровьем матери и плода во время беременности. Это сложная смесь секретов влагалища, эндоцервикса, децидуального эндометрия и амниотической жидкости. Цервикагинальная жидкость легкодоступна для исследования, поскольку методы ее сбора малоинвазивны, безболезненны и безопасны в отличие от методов сбора амниотической жидкости.

К настоящему моменту проведено множество исследований разных биохимических маркеров CVF.

Для прогнозирования ПР в клинической практике используются три биомаркерных теста: фетальный фибронектин (fFN), белок, связывающий инсулиноподобные факторы роста 1 (IGFBP-1), и плацентарный альфа-микроглобулин 1 (РАМG-1). Фетальный фибронектин представляет собой внеклеточный матриксный гликопротеин. Его продуцируют амниоциты и клетки цитотрофобласта, находящегося на границе околоплодных оболочек между хорионом и децидуальными клетками, где он концентрируется. В норме fFN содержится в очень низких концентрациях в CVF. Уровень fFN более 50 нг/мл с 22-й недели беременности ассоциируется с высоким риском спонтанных ПР. Однако определение fFN в CVF имеет ограниченное применение из-за относительно низкой специфичности и прогностической ценности. Как показал метаанализ, проведение теста на fFN при одноплодной беременности не улучшает перинатальные исходы, но способствует увеличению затрат [18].

Еще один экспресс-тест, используемый в качестве предиктора ПР, основан на иммунохроматографическом определении фосфорилированной формы протеина 1. Его диагностическая чувст-

вительность – 88,9%, специфичность – 100%. Фосфорилированный протеин 1, связывающий IGFBP-1, синтезируется децидуальными клетками. Отрицательный результат экспресс-теста указывает на низкий риск ПР в течение семи дней после исследования. Чувствительность данного теста достигает 89%, специфичность – 94%, положительная и отрицательная прогностическая ценность – 94 и 89% соответственно [18–20].

На сегодняшний день научный и клинический интерес представляет тест, основанный на выявлении РАМG-1 во влагалищном секрете. РАМG-1 представляет собой низкомолекулярный белок весом  $20\ 000 \pm 2000$  Да, который в норме содержится в амниотической жидкости, эндометрии, гранулоцитах, ворсинчатой и децидуальной тканях. Основной функцией РАМG-1 является регуляция митогенной и метаболической активности IGFBP-1. Появление РАМG-1 в содержимом влагалища объясняется двумя механизмами:

1) деградацией экстрацеллюлярного матрикса плодных оболочек, связанной с воспалительным процессом, как правило обусловленным инфекцией, что является одной из основных причин ПР;

2) трансудацией белка сквозь поры плодных оболочек во время маточных сокращений.

Согласно результатам зарубежных исследований, положительная прогностическая ценность теста на РАМG-1 у беременных с длиной ШМ 15–30 мм в течение семи дней составляет 77%, отрицательная прогностическая ценность в течение 14 дней – 93–100%. Отрицательный результат теста указывает на низкий риск спонтанных ПР в течение 7–14 дней и тем самым определяет выбор терапии. В подобной ситуации стандартная терапия (профилактика респираторного дистресс-синдрома и токолиз) не требуется, что позволяет избежать госпитализации и неоправданной медикаментозной терапии в 71 и даже 91% случаев [21].

Таким образом, совершенствование методов ранней диагностики и прогнозирования ПР призвано решить проблему невынашивания беременности, обеспечить индивидуализированный подход к профилактике ПР и своевременное начало регламентированной терапии при необходимости, уменьшить экономическую нагрузку на учреждения за счет снижения количества неоправданных госпитализаций и медицинских вмешательств. ❀

## Литература

1. Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Письменная Т.В. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии регистрации рождения детей // Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 79–85.
2. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology // Front. Immunol. 2014. Vol. 12. № 5. P. 567.



3. Сухих Г.Т., Вартапетова Н.В. Преждевременные роды. Клинический протокол. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, 2011.
4. Хапова Т.В., Оленев А.В., Выхристюк Ю.В. Преждевременные роды, факторы риска, прогнозирование // Вестник Российского университета дружбы народов. 2016. № 2. С. 208–211.
5. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 28. № 11. P. 1343–1359.
6. Сидельникова В.М., Ледина А.В. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и хронической внутриутробной инфекцией // Гинекология. 2000. Т. 2. № 3. С. 72–76.
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. С. 200–215.
8. Иакашвили С.Н., Самчук П.М. Особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от фактора бесплодия // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. 2017. № 3.
9. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Акушерство Т. 1 / пер. с англ. под общей ред. проф. А.И. Гуса. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
10. Le Ray C., Scherier S., Anselem O. et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. № 3. P. 896–901.
11. Трифонова Н.С., Жукова Е.В., Александров Л.С. и др. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у суррогатных матерей // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16. № 3. С. 6–13.
12. Сичинава Л.Г., Панина О.Г., Гамсахурдиа К.Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. Т. 9. № 1. С. 6–12.
13. Westerway S.C., Pedersen L.H., Hyett J. Cervical length measurement: comparison of transabdominal and transvaginal approach // Australas J. Ultrasound Med. 2015. Vol. 18. № 1. P. 19–26.
14. Астафьева О.В., Карякина И.В., Асланян Э.А., Михеева Н.В. Маточно-шеечный угол как дополнительный ультразвуковой маркер для прогнозирования преждевременных родов // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 6. С. 26–31.
15. Болотских В.М., Борисова В.Ю. Роль определения биохимических маркеров и цервикометрии в диагностике угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 94–98.
16. Дикке Г.Б. Диагностика высокого риска преждевременных родов на основании биохимических тестов // Акушерство и гинекология. 2018. № 7. С. 108–112.
17. Kekki M., Kurki T., Kärkkäinen T. et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001. Vol. 80. № 6. P. 546–551.
18. Sukchaya K., Phupong V. Comparative study of positive rate of placental alpha-microglobulin-1 test in pre-term pregnant women with and without uterine contraction // J. Obstet. Gynaecol. 2013. Vol. 33. № 6. P. 566–568.
19. Di Fabrizio L., Giardina I., Cetin I. et al. New methods for prediction of preterm birth: the PAMG-1 test // Minerva Ginecol. 2018. Vol. 70. № 5. P. 635–640.
20. Van Holsbeke C., Dam K., Staelens A. et al. Comparison of the fetal fibronectin (Rapid fFN) and placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) tests for predicting imminent spontaneous preterm birth // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 48. № 1. P. 84.
21. Lotfi G., Faraz S., Nasir R. et al. Comparison of the effectiveness of a PAMG-1 test and standard clinical assessment in the prediction of preterm birth and reduction of unnecessary hospital admissions // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009. Vol. 32. № 5. P. 793–797.

### Modern Concepts of Diagnosis and Prediction of Preterm Birth

M.A. Takoyeva<sup>1</sup>, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.S. Muradova<sup>1</sup>, M.A. Yermenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Contact person: Marina A. Takoyeva, moraova.marina@yandex.ru

*The article presents modern methods of diagnosing and predicting preterm birth in the practice of an obstetrician-gynecologist. Early prediction and diagnosis of preterm birth, based on the determination of placental alpha macroglobulin 1 in vaginal secretions, will make it possible to reduce the incidence of preterm birth, as well as reduce the number of unnecessary hospitalizations and unnecessary medical interventions.*

**Key words:** preterm birth, placental alpha-macroglobulin 1, fetal fibronectin, cervicovaginal fluid

# Адьювантная терапия при миоме матки и генитальном эндометриозе

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Кузнецова И.В. Адьювантная терапия при миоме матки и генитальном эндометриозе // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 19. С. 20–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-19-20-30

*Заболевания органов репродуктивной системы, связанные с патологической пролиферацией, имеют общие патогенетические характеристики, обусловленные эпигенетическими изменениями клеточных популяций. При достаточно большом арсенале средств для лечения пациенток с пролиферативными заболеваниями остается неудовлетворенность его результатами как в отношении достижения текущего эффекта, так и в отношении снижения отдаленных рисков из-за склонности к неконтролируемому клеточному росту. В связи с этим приобретает актуальность поиск способов коррекции образа жизни с целью повышения эффективности применяемых терапевтических методов и улучшения прогноза здоровья женщин с заболеваниями, связанными с избыточной пролиферацией. Речь прежде всего идет о рациональном питании, которое должно включать дотацию биологически активных веществ, известных как фитопротекторы опухолевых и воспалительных процессов. К таким биологически активным веществам относятся индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, давно применяемые в гинекологической практике в виде биодобавок.*

**Ключевые слова:** миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, доброкачественные заболевания молочной железы, пролиферация, хроническое воспаление, индинол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат

**В** реальной клинической практике врач-гинеколог ежедневно сталкивается с проблемой ведения пациенток с заболеваниями, ассоциированными с избыточной пролиферацией гормонозависимых тканей. Распространенность этих заболеваний, иногда объединяемых понятием гиперпластических процессов репродуктивной системы, крайне велика, а клиническая картина достаточно вариабельна – от бессимптомного течения до тяжелых проявлений в виде хронического болевого синдрома, аномального маточного кровотечения (АМК), бесплодия [1].

Методов лечения много. Вместе с тем вопросы ведения женщин с гиперпластическими заболеваниями

репродуктивных органов, особенно в долгосрочной перспективе, остаются открытыми [2].

Одним из важных направлений поиска способа достижения стойкой ремиссии и профилактики рецидивов гиперпластических процессов является модификация питания. Применяемые с этой целью биологически активные добавки (БАД) к пище представляют собой и альтернативные, и адьювантные методы комплексного подхода к ведению больных.

## Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 41 год, наблюдается у гинеколога по поводу гиперплазии эндометрия без атипии, миомы



матки, фиброзно-кистозной мастопатии. Пришла на плановый визит.

Семейный анамнез: у матери и бабушки по материнской линии ожирение, у бабушки сахарный диабет 2-го типа, у матери гистерэктомия в 56 лет по поводу атипической гиперплазии эндометрия, миомы матки. В личном анамнезе ожирение 1-й степени, метаболический синдром, наблюдается у маммолога по поводу доброкачественного заболевания молочной железы.

Менструации с 12 лет, установились сразу, по шесть-семь дней через 30–32 дня, умеренные по кровопотере, безболезненные. Половая жизнь с 19 лет, регулярная, контрацепция с помощью барьерных методов. Три беременности, в 20 лет – искусственный аборт без осложнений, в 25 лет – искусственный аборт с повторным кюретажем, осложненный длительным кровотечением на фоне острого эндометрита. В 36 лет своевременные роды на 38-й неделе гестации путем операции кесарева сечения из-за полного предлежания плаценты. Во время беременности – неоднократные кровотечения, железодефицитная анемия (ЖДА). За время беременности прибавка в весе 31 кг. После родов вернуться к исходной массе тела не удалось. Лактация на протяжении четырех месяцев.

Менструации возобновились через месяц после окончания лактации, нерегулярные, по 7–9 дней через 32–60 дней, обильные, безболезненные. В 39 лет после очередной задержки менструации началось длительное кровотечение. На третьей неделе кровотечения было выполнено лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Результат гистологического исследования: сложная гиперплазия эндометрия без атипии. С целью контрацепции и терапии гиперплазии эндометрия пациентке была введена внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел (ЛНГ-ВМС). Через 11 месяцев наступила аменорея. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза в динамике – эндометрий тонкий, линейный, с нормальной эхоструктурой.

На момент установления ЛНГ-ВМС была диагностирована миома матки – два интерстициальных узла диаметром 26 и 12 мм. В процессе наблюдения отмечался небольшой рост доминантного миоматозного узла.

**Результаты осмотра.** Рост – 164 см, вес – 82 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,5 кг/м<sup>2</sup>. Артериальное давление (АД) – 132/89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 уд/мин. Частота дыхательных движений (ЧДД) и температура тела в пределах нормальных значений.

Телосложение по женскому фенотипу, конституция гиперстеническая. Кожные покровы нормальной окраски, сухие, гиперпигментация кожных складок. Подкожно-жировой слой развит избыточно с преимущественным распределением в верхнем отделе передней брюшной стенки. Молочные железы развиты правильно, при пальпации уплотнены,

при надавливании отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не выявлено.

**Гинекологический осмотр.** Наружные половые органы сформированы правильно, слизистая оболочка влагалища нормальной розовой окраски, складчатость выражена, отделяемое в умеренном количестве. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка эктоцервикса не изменена, визуализируются нити ВМС. Тело матки увеличено до шести-семи недель беременности, поверхность неровная, деформирована миоматозными узлами. Матка при пальпации плотная, подвижная, безболезненная. Придатки не определяются, их область безболезненна. Патологических образований в малом тазу не обнаружено.

**Результаты лабораторно-инструментального обследования.** В клиническом анализе крови все показатели в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови: уровни глюкозы – 5,3 ммоль/л, холестерина – 6,31 ммоль/л, триглицеридов – 1,51 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – 4,11 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – 1,36 ммоль/л. Остальные показатели в пределах референсных значений. Ферритин – 52,7 мкг/л, инсулин – 14,2 мкЕД/л, витамин D – 33,7 нг/мл.

**УЗИ.** Увеличение размеров тела матки до 60 × 48 × 64 мм. Структура миометрия неоднородная, по правой боковой стенке в верхней трети и задней стенке в средней трети определяются два интерстициально-субсерозных узла миомы размером 33 и 17 мм. Зона рубца после кесарева сечения без особенностей. Толщина миометрия в области рубца – 5 мм. М-эхо – 1,9 мм, эндометрий линейный, в полости ВМС, деформации полости матки нет, яичники не увеличены, содержат по 2–4 фолликула. **Цитологическое исследование цервикального мазка.** В полученном материале клетки с признаками злокачественности не выявлены (NILM).

**Заключение маммолога:** фиброзно-кистозная мастопатия; фиброаденома левой молочной железы.

**Клинический диагноз.** Гиперплазия эндометрия без атипии. Множественная миома матки небольших размеров. Фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденома левой молочной железы. Ожирение 1-й степени, метаболический синдром.

**Рекомендации:**

1. Использование ЛНГ-ВМС до пяти лет.
2. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
3. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
4. Визит к гинекологу, УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез через шесть месяцев.

Общий план ведения пациентки в представленном клиническом наблюдении не вызывает нареканий. Острое АМК на фоне длительных нарушений менструального цикла в возрасте 39 лет было беспорядочным показанием к лечебно-диагностиче-

скому выскабливанию [3]. Применение ЛНГ-ВМС также обоснованно, поскольку гистологическая характеристика состояния эндометрия (сложная гиперплазия) в совокупности с клиническими факторами риска (хроническая ановуляция, ожирение, данные семейного анамнеза) указывала на возможность течения заболевания по неблагоприятному сценарию. Однако при хорошем результате терапии гиперплазии эндометрия в процессе использования ЛНГ-ВМС появилась проблема, которая могла свести на нет общий успех лечения.

Миома матки непредсказуемо реагирует на применение прогестеронов, но в большинстве случаев на фоне хорошего контроля тяжелых менструальных кровотечений миоматозные узлы увеличиваются [4]. Этим обстоятельством нельзя пренебрегать, поскольку рост миомы матки может стать самостоятельным показанием к гистерэктомии. Следовательно, актуален поиск вспомогательных средств, способных универсально контролировать патологические процессы, связанные с избыточной пролиферацией как в эндометрии, так и в миометрии. В целом все заболевание, ассоциированные с патологической пролиферацией, демонстрируют избыточную экспрессию аберрантных генов в аномальных клетках, обусловленную мутациями эпигенома в результате эпигенетической модификации, включенной в клеточную пролиферацию, дифференциацию и выживаемость [5].

В то же время многие вещества растительного происхождения, используемые в пище, идентифицированы как биоактивные субстанции, способные противодействовать развитию патологических процессов, связанных с избыточной пролиферацией, благодаря модулирующему влиянию растительных компонентов на геном [5, 6]. Но большинство из этих веществ эффективно в высоких дозах, которых невозможно достичь одной лишь диетой [7]. Поэтому дотация в виде БАД представляется разумным решением вопроса профилактики гиперпластических заболеваний. К таким веществам относится индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) содержится в экстракте листьев зеленого чая [8]. Этот представитель семейства полифенолов является мощным антиканцерогеном. Эффективность EGCG *in vivo* в микромолярных концентрациях предполагает, что его влияние опосредуется через взаимодействие со специфическими мишенями, включенными в регуляцию ключевых этапов клеточной пролиферации и метастазирования [9]. В качестве таких посредников недавно были идентифицированы несколько протеинов. В частности, трансмембранный рецептор 67LR, регулирующий клеточную пролиферацию и апоптоз, а также активность раковых стволовых клеток, обладает высокой аффинностью к EGCG. Кроме того, EGCG напрямую взаимодействует с Pin1, рецептором трансформи-

рующего фактора роста II и металлопротеиназами (MMPs), главным образом MMP2 и MMP9, которые соответственно регулируют EGCG-зависимое ингибирование ядерного фактора NF-κB, эпителиально-мезенхимальный переход и клеточную инвазию [9].

EGCG взаимодействует с ДНК-метилтрансферазами и гистон-деацетилазами, которые регулируют эпигенетические изменения. Исследования показывают, что EGCG индуцирует эпигенетические изменения и другим способом, модифицируя экспрессию микроРНК и повышая антиоксидантную активность [10]. Комплексом этих свойств EGCG можно объяснить его онкосупрессивное действие. Индол-3-карбинол (I3C) экстрагируется из крестоцветных растений, (брокколи, белокочанная или цветная капуста) и известен как вещество, предохраняющее от избыточной пролиферации и канцерогенеза, в том числе в органах репродуктивной системы [11, 12]. Механизм действия этого биоактивного вещества, индуктора II фазы детоксикации ксенобиотиков [13], в отношении эстроген-зависимой пролиферации описывается прежде всего в рамках переклониения эстрогенного метаболизма в сторону «слабых эстрогенов» и блокады путей стимуляции патологической пролиферации. Соотношение концентраций метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OH<sub>1</sub>) и 16-гидроксиэстрогена (16-OH<sub>1</sub>) отражает склонность организма к избыточной пролиферации. Показано, что значение индекса 2-OH<sub>1</sub>/16-OH<sub>1</sub> > 1,8 обратно коррелирует с показателем смертности от всех причин после перенесенного рака молочной железы (РМЖ) за период наблюдения до 18 лет (отношение рисков 0,74; 95%-ный доверительный интервал 0,56–0,98). Аналогичные тенденции имели место в популяции женщин без РМЖ [14].

Кроме эффекта смещения метаболизма эстрогенов в сторону 2-OH<sub>1</sub> I3C защищает клетки от окислительного стресса, ассоциированного с избыточным образованием активных форм кислорода. В клеточных линиях РМЖ 3,3'-дииндолилметан (DIM), метаболит I3C, подавляет активность Akt/NF-κB сигнального пути, промотируя апоптоз и ингибируя ангиогенез [12]. Добавление к среде культивирования опухолевых стволовых клеток I3C приводит к гибели последних, что объясняется действием DIM [15, 16]. Кроме того, DIM может предохранять от РМЖ через активацию miR-212/132, которая в ответ подавляет экспрессию метастатического SOX4 [17].

В 80% наблюдений у женщин репродуктивного возраста прием 200 мг I3C в течение шести месяцев способствовал достоверному уменьшению объема матки, снижению кровоснабжения и стабилизации размеров доминантного миоматозного узла [18]. Однако эффект I3C зависит от дозы, которая может колебаться от 120 до 400 мг в сутки. Например, в одной капсуле (300 мг) БАД Индинол® содержится 90 мг активной субстанции. Следовательно, для до-





стижения максимального эффекта Индинол® надо принимать по две капсулы два раза в сутки. Курс приема аналогичен таковому БАД Эпигаллат® – шесть месяцев. Содержание EGCG в одной капсуле (500 мг) средства Эпигаллат® не менее 45 мг. Таким образом, на ежедневный прием требуется две капсулы два раза в сутки. Учитывая синергизм действующих веществ, их рекомендуют принимать одновременно.

Совместное применение I3C и EGCG увеличивает эффективность их действия. У пациенток после миомэктомии прием I3C (Индинол®) и EGCG (Эпигаллат®) сокращал частоту рецидивов при двухлетнем наблюдении: у женщин, получавших Индинол® и Эпигаллат® в течение шести месяцев, рецидив заболевания наблюдался в 5,5% случаев против 18% в группе контроля, пациентки которой не применяли адьювантных средств [19].

Аргументом в пользу назначения средств Индинол® и Эпигаллат® в рассматриваемом клиническом наблюдении служат также доброкачественные изменения в молочной железе, внимание к которым обусловлено лидирующим положением РМЖ по заболеваемости и смертности женского населения от онкологических заболеваний во всем мире [20].

Развитие РМЖ во многом зависит от снижения экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста. Небольшой процент опухолей связан с наследуемыми деактивирующими мутациями этих генов, но более значительный вклад в патогенез заболевания вносят эпигенетические компоненты. Опосредующие данный механизм канцерогенеза факторы обнаружены в продуктах питания, напитках и других составляющих внешней среды. Наряду с ними в природной среде существуют антиканцерогенные факторы. В частности, аскорбат, ресвератрол, генистеин, индолы, фолаты, цианокобаламин защищают молочную железу от злокачественного перерождения [21].

Эффекты пищевых добавок с I3C и DIM изучались в клинической практике. У здоровых женщин, носителей BRCA, получавших 100 мг DIM ежедневно в течение года, наблюдалось достоверное ( $p = 0,031$ ) снижение маммографической плотности по сравнению с пациентками контрольной группы [22].

Последним аргументом в пользу приема I3C и EGCG в данном случае является наличие метаболических нарушений. Диета с включением крестоцветных может рассматриваться как один из способов нормализации избыточного веса, но связь индолов с метаболическим синдромом намного глубже. Все компоненты этого распространенного и социально значимого состояния характеризуются хроническим воспалением и дисрегуляцией PI3K/AKT/mTOR, MAPK/EKR/JNK, Nrf2 и NF-kB сигнальных путей. Способность I3C и EGCG контролировать указанные пути обсуждается в контексте канцеропротекции, но она не менее значима в контроле метаболических нарушений [23]. Это объясняет неспецифический эф-

фект положительного влияния на здоровье в целом продуктов, содержащих I3C и EGCG, а также обосновывает применение пищевых добавок с данными биологически активными веществами в популяциях повышенного риска.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 32 года, наблюдается у гинеколога по поводу хронической тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом. В настоящее время завершила 15-месячный курс лечения диеногестом, установленный в инструкции по применению лекарственного средства.

Семейный анамнез не отягощен. В общем анамнезе хронический тонзиллит, синдром раздраженного кишечника.

Тазовая боль по типу дисменореи дебютировала в подростковом возрасте примерно через два-три года после первой менструации (менархе в 12 лет), но вначале была низкой интенсивности, возникала не каждый месяц, проходила самостоятельно. Со временем боль усилилась и стала возникать спонтанно между менструациями. После начала половой жизни в 19 лет периодически боль появлялась во время полового акта при глубоком проникновении.

В 28 лет из-за отсутствия беременности при регулярной половой жизни в отсутствие контрацепции на протяжении полутора лет пациентка обратилась к гинекологу. Было инициировано обследование для уточнения причин бесплодия, но в процессе проведения обследования пациентка рассталась со своим партнером и отказалась от продолжения диагностических процедур. В настоящее время половая жизнь нерегулярная, постоянного партнера нет.

В 30 лет женщина обратилась к гинекологу из-за ухудшения самочувствия по причине тазовой боли, которую оценивала максимально на 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результаты осмотра и проведенного обследования очевидного субстрата боли не показали. С целью диагностики наружного генитального эндометриоза было предложено выполнение лапароскопии, но пациентка отказалась. В качестве альтернативы назначили эмпирическую терапию диеногестом.

На фоне приема диеногеста отмечалось существенное облегчение болевых симптомов после трех месяцев терапии. Лечение было продолжено до 15 месяцев. С четвертого месяца применения диеногеста была инициирована вспомогательная шестимесячная терапия растительными средствами Индинол® и Эпигаллат®. На фоне лечения отмечались дальнейшее уменьшение болевых симптомов и хорошая переносимость предписанных средств.

*Результаты осмотра.* Рост – 173 см, вес – 64 кг, ИМТ – 21,4 кг/м<sup>2</sup>. АД – 125/64 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. ЧДД и температура тела в пределах нормальных значений. Телосложение по женскому фенотипу, конституция нормостеническая. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Щито-

видная железа не увеличена, плотно-эластичной консистенции. Молочные железы развиты правильно, мягкие, при надавливании отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не выявлено.

*Гинекологический осмотр.* Наружные половые органы сформированы правильно, слизистые оболочки влагалища и шейки матки нормальной окраски, без видимых изменений. Тело матки отклонено кзади, средних размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не определяются, при пальпации в области придатков небольшая чувствительность справа. Патологических образований в малом тазу не обнаружено. Выделения из половых путей светлые, в небольшом объеме.

*Результаты лабораторно-инструментального обследования.* В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, гемостазиограмме патологических отклонений не выявлено. Уровень витамина D – 13 нг/мл. Микроскопия вагинального мазка, цитологическое исследование соскоба влагалищной части шейки матки в пределах нормы.

*УЗИ на шестой день менструального цикла:* тело матки размером 48 × 45 × 48 мм, форма грушевидная, миометрий однородный, полость не деформирована. Толщина эндометрия – 3 мм, структура однородная, эндометрий гипохогенный. Правый яичник размером 32 × 22 × 34 мм, содержит семь фолликулов диаметром 6–7 мм и единичный фолликул диаметром 9,3 мм. Левый яичник размером 29 × 19 × 33 мм, содержит до шести фолликулов диаметром 6 мм. Патологических образований в малом тазу не обнаружено.

*Клинический диагноз.* Хроническая тазовая боль, предположительно связанная с эндометриозом. Синдром раздраженного кишечника. Дефицит витамина D. Хронический тонзиллит.

*Рекомендации:*

1. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
2. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
3. Витамин D 10 000 МЕ в день в течение трех месяцев с последующим определением уровня витамина D в крови.
4. Барьерная контрацепция; при планировании беременности обязательное посещение врача.
5. Визит на плановый осмотр и УЗИ органов малого таза через шесть месяцев. В случае возобновления/усиления боли обязательное посещение врача раньше запланированного срока.

Эндометриоз – хроническое воспалительное эстроген-зависимое заболевание, характеризующееся присутствием эндометриальной ткани за пределами полости матки, встречается в среднем у 5–15% пациенток репродуктивного возраста [24]. Наиболее распространенными симптомами эндометриоза являются тазовая боль и бесплодие [24–26].

Эндометриоз существенно влияет на все компоненты жизни женщины, иногда разрушая ее [27].

Заболевание становится причиной возникновения суицидальных мыслей, потребности в постоянном применении болеутоляющих средств, практически всегда негативно отражается на образовании, карьерном росте и отношениях с партнерами [27]. Согласно результатам клинических исследований, эндометриоз ассоциируется с тревожностью и биполярными расстройствами, развитием алкогольной и наркотической зависимости, депрессией [28].

Происхождение, патогенез и особенности течения эндометриоза не вполне ясны, поэтому вопросы оптимальной тактики ведения пациенток остаются открытыми и требуют максимальной персонализации в каждом конкретном случае.

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям [24, 29], эндометриоз рассматривается как хирургическое заболевание [30, 31], но при этом операция должна быть выполнена единожды, а долговременный менеджмент пациенток следует осуществлять с помощью медикаментозной терапии [32].

Гормональная терапия эндометриоза направлена на супрессию фолликулогенеза и овуляции, в результате чего снижается уровень эстрадиола и подавляется избыточное воспаление. Из гормональных лекарственных средств чаще используются прогестагены, прогестаген-содержащие комбинированные препараты и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [24, 29, 33].

Прогестины, применяемые в непрерывном режиме, редуцируют преовуляторный пик эстрадиола, препятствуют овуляции и ингибируют провоспалительный каскад. Некоторые прогестины, в частности диенгест, оказывают дополнительный анальгетический эффект, обусловленный способностью снижать экспрессию фактора роста нервов – ключевого медиатора боли, связанного с эндометриозом [34]. Лечение диенгестом эффективно в отношении всех видов тазовой боли и может использоваться на этапе предоперационной подготовки, послеоперационного ведения как эмпирическая терапия тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом, и долговременная стратегия контроля эндометриоидных гетеротопий [35].

Применение агонистов ГнРГ способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений у 75–92% больных [36, 37]. Данная группа лекарственных средств характеризуется не самой хорошей переносимостью, поэтому относится ко второй линии терапии эндометриоз-ассоциированной боли [38], но имеет преимущества у женщин, планирующих вступление в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [39], а также при сочетанных пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы.

К сожалению, хирургическое и гормональное лечение полностью не избавляют пациенток от эн-



дометриоза. Поэтому поиск средств, улучшающих прогноз заболевания, продолжается. Поиск активно ведется в направлении коррекции образа жизни и использования альтернативных, нелекарственных методов облегчения тазовой боли, включая биологически активные вещества, содержащиеся в натуральных продуктах [40].

Роль питания в определении становления и прогрессирования эндометриоза в последнее время стала предметом научного интереса [41–43]. Все больше доказательств подтверждают связь пищевых привычек с воспалением [44–47]. Установлено, что диета западного типа (высокоуглеводная, высокожировая) связана с более высоким уровнем воспалительных цитокинов в крови [48], тогда как средиземноморская диета – с более низким [26, 49, 50].

Признание роли пищевых привычек в формировании хронического воспаления побудило ученых разработать систему оценки, известную как диетический индекс воспаления (ДИВ) [51–54]. Впервые представленный в 2009 г. ДИВ был обоснован результатами исследований, проведенных на клеточных культурах, животных и среди людей. ДИВ оценивает воспалительный потенциал конкретных моделей питания, а также отдельных продуктов и веществ, включая флавоноиды и специи. Наиболее «воспалительные диетические диеты» имеют самые высокие баллы, в то время как «противовоспалительные диетические модели» характеризуются отрицательными баллами.

В целом питание с низким уровнем ДИВ подразумевает включение в рацион продуктов, содержащих источники противовоспалительных факторов – биологически активных субстанций, обладающих способностью завершать воспалительный процесс или препятствовать его чрезмерному развитию [55]. К таким молекулам, в частности, относятся I3C и EGCG. С позиций контроля эндометриоза интересны не только противовоспалительные, но и антипролиферативные свойства данных веществ.

Основным пищевым источником I3C является капуста – брокколи, брюссельская и цветная. В ней содержится максимальное количество глюкозиланатов [55, 56]. Раньше в России традиционными продуктами питания считались брюква и репа (второе и третье место соответственно по количеству глюкозиланатов после брюссельской капусты). Но за последние 100 лет эти овощи уступили место белокочанной капусте, не так богатой природными антиканцерогенами [57]. Употребление зеленого чая никогда не было европейской традицией. Особенности диеты наряду с другими факторами изменений внешней среды способны сместить акцент процессов, происходящих во внутренней среде организма, в сторону воспаления и пролиферации. Следовательно, добавление к рациону питания больших эндометриозом БАД с I3C и EGCG вполне обоснованно.

В рассматриваемом клиническом случае рекомендации по терапевтической модификации диеты были

даны после трех месяцев эмпирической терапии, позволившей установить положительный эффект диеногеста и сохранить предположительный диагноз эндометриоза для продолжения приема прогестина. Целью назначения I3C и EGCG было повышение эффективности терапии и снижение риска побочных эффектов.

Концепция одновременного применения гормональных и растительных средств основана на экспериментальных и клинических данных [58, 59]. В эксперименте на клеточных линиях и диеногест, и DIM редуцировали пролиферацию, причем DIM избирательно уменьшал жизнеспособность и секрецию эстрадиола в эндометриодных клетках, но не в клетках эутопического эндометрия. Этот эффект возрастал на фоне применения диеногеста. В клиническом исследовании у пациенток, принимавших комбинацию диеногеста и DIM, связанная с эндометриозом боль уменьшалась в достоверно большей степени, чем при использовании только диеногеста. Контроль кровянистых выделений на фоне применения диеногеста также значительно улучшался при добавлении DIM [58].

По завершении гормональной терапии применение I3C и EGCG особенно актуально. Дальнейшее течение эндометриоза предсказать сложно, и в случае возвращения болевых симптомов женщине будет предложен повторный курс диеногеста. Но чем продолжительнее будут «лекарственные каникулы», тем лучше будет субъективная оценка терапии и сильнее вера в успех лечения самой пациентки. Применяя средства Индинол® и Эпигаллат®, можно рассчитывать на более продолжительную ремиссию заболевания, чем при использовании только гормональных препаратов.

### Клиническое наблюдение 3

Женщина, 39 лет, обратилась к гинекологу по поводу обильных выделений из половых путей, сопровождавшихся жжением, и болезненного учащенного мочеиспускания. При дополнительном опросе выяснилось, что менструации начинаются с обильного кровотечения (два-три дня) и продолжаются в виде кровомазанья около семи-восьми, иногда до 11 дней. В течение первых суток кровотечение сопровождается схваткообразной болью внизу живота, которая купируется приемом нестероидных противовоспалительных средств. Длительные обильные и болезненные менструации не являются предметом беспокойства пациентки.

Семейный анамнез: у матери аденомиоз, миома матки, гистерэктомия в 45 лет. Личный анамнез соматически неотягощен.

Менструации с 14 лет, по 5–7 дней через 26–29 дней, регулярные с менархе, болезненные с 17 лет. Половая жизнь с 18 лет. Из гинекологических заболеваний – CIN I, лазерная деструкция в 31 год. В анамнезе у пациентки бесплодие, по поводу которого в 31 год была проведена лапароскопия, установлен диагноз наружного генитального эндометриоза и выполнено

удаление эндометриoidных гетеротопий, локализованных в пузырно-маточном и позади-маточном пространствах, на левом яичнике. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием.

Попытки спонтанной беременности, предпринимаемые в течение года, не увенчались успехом, и пациентке была предложена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В 35 лет, после второй попытки ЭКО и переноса одного из четырех полученных эмбрионов, наступила беременность, завершившаяся своевременными родами через естественные родовые пути и рождением живого здорового мальчика. Сохранены два эмбриона хорошего качества, которыми супружеская пара намерена воспользоваться в будущем (через один-два года). В настоящее время супруги не предохраняются от беременности и не возражают против ее спонтанного наступления.

*Результаты осмотра.* Рост – 165 см, вес – 54 кг, ИМТ – 19,8 кг/м<sup>2</sup>. АД – 121/65 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин. ЧДД и температура тела в пределах нормальных значений.

Телосложение по женскому фенотипу, конституция нормостеническая, кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, бледной окраски. Молочные железы развиты правильно, при пальпации мягкие, отделяемого из сосков нет. Признаков заболеваний внутренних органов при осмотре не обнаружено.

*Гинекологический осмотр.* Наружные половые органы развиты правильно, слизистая оболочка влагалища гиперемирована. Отделяемое обильное, желтоватого цвета. Шейка матки цилиндрической формы, с рубцовой деформацией. Тело матки отклонено кзади, незначительно увеличено в размерах, плотной консистенции, несколько ограничено в подвижности, безболезненное. Придатки не определяются, их область безболезненна.

*Результаты лабораторно-инструментального обследования.* Микроскопическое исследование отделяемого влагалища: лейкоциты 40–45 в поле зрения, микрофлора – палочки, коккобацилярная. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены ДНК *Lactobacillus* spp. –  $3 \times 10^3$ , *Ureaplasma parvum* –  $3 \times 10^4$ , *Enterobacteriaceae* spp. –  $2 \times 10^3$ , *Staphylococcus* spp. –  $4 \times 10^3$ , *Streptococcus* spp. –  $6 \times 10^4$ . Общий анализ мочи без патологических отклонений.

Клинический анализ крови: уровень гемоглобина – 67 г/л, средний объем эритроцитов (MCV) – 82,0 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 24,0 пг/кл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 29,3 г/дл, пойкилоцитоз, анизоцитоз.

Биохимический анализ крови: показатели белкового, углеводного, жирового обмена, функций печени и почек в пределах нормы. Содержание железа – 2,1 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки – 70,2 мкмоль/л, уровни трансферрина – 3,25 г/л, ферритина – 5,89 нг/мл.

Антимюллеров гормон – 1,54 нг/мл. Концентрация витамина D – 36 нг/мл.

*УЗИ на шестой день цикла:* матка размером 58 × 46 × 59 мм, контуры ровные, форма шаровидная. Миометрий неоднородный, ячеистой структуры. Полость матки не деформирована, толщина эндометрия – 5 мм, структура соответствует дню менструального цикла. Правый яичник размером 38 × 26 × 37 мм, содержит восемь фолликулов диаметром 5–8 мм, левый яичник размером 26 × 16 × 24 мм, содержит единичные фолликулы диаметром 4 мм.

*Клинический диагноз.* Неспецифический вагинит. Наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз. Рубцовая деформация шейки матки. Железодефицитная анемия умеренно выраженная.

*Рекомендации:*

1. Клиндамицин, 5%-ный крем, вагинально один раз в сутки в течение семи дней.
  2. Препарат железа, 200 мг/сут ежедневно под контролем анализов крови.
  3. Индинол® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
  4. Эпигаллат® по две капсулы два раза в день в течение шести месяцев.
  5. Плановый визит к гинекологу через шесть месяцев.
- Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует наличие эндометриоза, ассоциированного со снижением фертильности и не имеющего выраженных клинических проявлений в виде боли и АМК. Такой вариант заболевания далеко не редкость. Более того, эндометриоз может протекать и бессимптомно [24, 25, 50]. Тогда перед клиницистом возникает непростой вопрос о целесообразности назначения медикаментозной терапии.

Проблема эндометриоз-ассоциированного бесплодия разрешается с помощью ВРТ. Когда задача деторождения решена, пациентка обычно не придает значения дисменорее и АМК, если они существенно не влияют на ее повседневную активность. В данном клиническом случае женщина не предъявляет жалоб на обильные менструации и симптомы ЖДА, но это не означает, что врач-гинеколог может игнорировать подобные нарушения. Дисменорея также требует оценки, поскольку гарантировать отсутствие прогрессирования боли в будущем нельзя. Наконец, следует помнить, что персистирующее воспаление при эндометриозе влияет на функциональные способности эндометрия, и со временем вероятность наступления беременности будет снижаться.

Одной из возможных опций у больных эндометриозом с дисменореей и АМК является назначение комбинированных оральных контрацептивов, обладающих лечебным потенциалом в отношении контроля эндометриoidных очагов [60]. Но в данном случае пациентка надеется на спонтанное наступление беременности и не хочет применять противозачаточные средства. Поэтому для контроля эндометриоза и его симптомов целесообразно назначить



альтернативную терапию средствами Индинол® и Эпигаллат®.

В литературе накоплены данные об эффективности И3С и EGCG, применяемых с целью купирования симптомов эндометриоза. В наблюдательном исследовании с участием 60 пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом и хронической тазовой болью применение растительных средств Индинол® и Эпигаллат® сопровождалось уменьшением интенсивности нециклической боли, оцененной по ВАШ, в 2,42 раза, дисменореи – 2,55 раза, диспареунии – 3,41 раза, овуляторной боли – 3,33 раза [61]. В аналогичном исследовании (n = 50) прием указанных средств приводил к облегчению тазовой боли у 74% пациенток и улучшению характера менструальных кровотечений у 92% [62].

С учетом представленных данных в рассматриваемом случае можно ожидать улучшения клинической характеристики эндометриоза на фоне применения средств Индинол® и Эпигаллат® одновременно с терапией ЖДА. Контроль прогрессирования

эндометриоза будет также полезен с точки зрения улучшения условий для наступления беременности в будущем.

### Заключение

Миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия представляют собой заболевания с отличающимися характеристиками патогенеза, клинического течения и отдаленных рисков. Это обуславливает разные подходы к диагностике и терапии указанных нозологий. Тем не менее общность избыточной пролиферации, в той или иной степени свойственная данным заболеваниям, позволяет решать непростые задачи контроля сочетанной патологии, улучшения исхода гормональной терапии и профилактики прогрессирования или рецидивов заболеваний. Одним из универсальных методов является терапевтическая модификация образа жизни, предусматривающая включение в диету биологически активных веществ, способных сдерживать пролиферацию и воспаление и сохранять их на физиологическом уровне. ❖

### Литература

1. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии. 2012. С. 2–12.
2. Тихомиров А.Л., Батаева А.Е. Безопасное лечение и профилактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий основных гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы) // Гинекология. 2013. Т. 15. № 1. С. 52–55.
3. Nwanodi O. Progestin intrauterine devices and metformin: endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer medical management // Healthcare (Basel). 2017. Vol. 5. № 3. P. 30.
4. Tosun A.K., Tosun I., Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri) // Pak. J. Med. Sci. 2014. Vol. 30. № 4. P. 834–839.
5. Lewis K.A., Tollefsbol T.O. The influence of an epigenetics diet on the cancer epigenome // Epigenomics. 2017. Vol. 9. № 9. P. 1153–1155.
6. Kotecha R., Takami A., Espinoza J.L. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 32. P. 52517–52529.
7. Rizeq B., Gupta I., Ilesanmi J. et al. The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention // J. Cancer. 2020. Vol. 11. № 15. P. 4521–4533.
8. Sharma P., Montes de Oca M.K., Alkeswani A.R. et al. Tea polyphenols for the prevention of UVB-induced skin cancer // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2018. Vol. 34. № 1. P. 50–59.
9. Negri A., Naponelli V., Rizzi F., Bettuzzi S. Molecular Targets of Epigallocatechin – Gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 12. P. 1936.
10. Chikara S., Nagaprashantha L.D., Singhal J. et al. Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment // Cancer Lett. 2018. Vol. 413. P. 122–134.
11. Орлова С.В., Никитина Е.А., Карушина Л.И. и др. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога // Медицинский алфавит. 2021. № 16. С. 15–20.
12. Ouhitt A., Gaur R.L., Abdraboh M. et al. Simultaneous inhibition of cell-cycle, proliferation, survival, metastatic pathways and induction of apoptosis in breast cancer cells by a phytochemical super-cocktail: genes that underpin its mode of action // J. Cancer. 2013. Vol. 4. № 9. P. 703–715.
13. Saw C.L., Cintrón M., Wu T.Y. et al. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates // Biopharm. Drug Dispos. 2011. Vol. 32. № 5. P. 289–300.
14. Wang T., Nichols H.B., Nyante S.J. et al. Urinary estrogen metabolites and long-term mortality following breast cancer // JNCI Cancer Spectr. 2020. Vol. 4. № 3.
15. Zhang B., Tian L., Xie J. et al. Targeting miRNAs by natural products: a new way for cancer therapy // Biomed Pharmacother. 2020. Vol. 130. ID 110546.

16. *Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al.* Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 424. № 1. P. 45–51.
17. *Hanieh H.* Aryl hydrocarbon receptor-microRNA-212/132 axis in human breast cancer suppresses metastasis by targeting SOX4 // *Mol. Cancer.* 2015. Vol. 14. ID 172.
18. *Луценко Н.С., Олейник Н.С.* Негормональная альтернатива лечения лейомиомы матки // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2014. № 6 (36). С. 143–151.
19. *Арутюнян А.Ф.* Опыт применения таргетных медикаментозных средств в профилактике рецидивов миомы матки после миомэктомии у пациенток, имеющих аденомиоз // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 5. С. 115.
20. *Нечаева О.Б.* Злокачественные новообразования в Российской Федерации: заболеваемость и смертность // *Медицинский алфавит.* 2014. Т. 1–2. № 8. С. 5–11.
21. *Romagnolo D.F., Daniels K.D., Grunwald J.T. et al.* Epigenetics of breast cancer: modifying role of environmental and bioactive food compounds // *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. Vol. 60. № 6. P. 1310–1329.
22. *Yerushalmi R., Bargil S., Ber Y. et al.* 3,3-Diindolylmethane (DIM): a nutritional intervention and its impact on breast density in healthy BRCA carriers. A prospective clinical trial // *Carcinogenesis.* 2020. Vol. 41. № 10. P. 1395–1401.
23. *Esteve M.* Mechanisms underlying biological effects of cruciferous glucosinolate-derived isothiocyanates/indoles: a focus on metabolic syndrome // *Front. Nutr.* 2020. Vol. 7. ID 111.
24. Федеральные клинические рекомендации. Эндометриоз. Министерство здравоохранения РФ, 2020.
25. *Evans M.B., Decherney A.H.* Fertility and endometriosis // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 60. № 3. P. 497–502.
26. *Mazzocchi A., Leone L., Agostoni C.* The secrets of the mediterranean diet. Does [only] olive oil matter? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 12. P. 2941.
27. *Bevan G.* Endometriosis: thousands share devastating impact of condition // [www.bbc.com/news/health-49897873](http://www.bbc.com/news/health-49897873).
28. *Gao M., Koupil I., Sjöqvist H. et al.* Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223. № 3. P. 415.e1–415.e16.
29. *Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C. et al.* Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – short version // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018. Vol. 47. № 7. P. 265–274.
30. *Berlandina N., Somigliana E., Frattaruolo M.P. et al.* Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 209. P. 67–71.
31. *Wolthuis A.M., Meuleman C., Tomassetti C. et al.* Bowel endometriosis: colorectal surgeon's perspective in a multidisciplinary surgical team // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 42. P. 15616–15623.
32. *Zakhari A., Delpero E., McKeown S. et al.* Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2021. Vol. 27. № 1. P. 96–107.
33. *Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. et al.* Endometriosis // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40. № 4. P. 1048–1079.
34. *Mita S., Shimizu Y., Sato A. et al.* Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. № 2. P. 595–601.
35. *Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S.* Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292. № 3. P. 523–529.
36. *Балан В.Е., Орлова С.А., Тутченко Ю.П., Ананьев В.А.* Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) и их применение в лечении эндометриоза // *Медицинский алфавит.* 2016. № 3 (27). С. 6–9.
37. *Newton C.L., Riekert C., Millar R.P.* Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics // *Minerva Ginecol.* 2018. Vol. 70. № 5. P. 497–515.
38. *Rolla E.* Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *F1000Res.* 2019.
39. *Schleedoorn M.J., Nelen W.L., Dunselman G.A., Vermeulen N., EndoKey Group.* Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. № 6. P. 1208–1218.
40. *Hung S.W., Zhang R., Tan Z. et al.* Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: a review // *Med. Res. Rev.* 2021. Vol. 41. № 4. P. 2489–2564.
41. *Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Харченко Э.И.* Диета и эндометриоз. Обзор литературы // *Лечащий врач.* 2020. № 3. С. 30–36.
42. *Halpern G., Schor E., Kopelman A.* Nutritional aspects related to endometriosis // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015. Vol. 61. № 6. P. 519–523.
43. *Jurkiewicz-Przondziona J., Lemm M., Kwiatkowska-Pamula A. et al.* Influence of diet on the risk of developing endometriosis // *Ginekol. Pol.* 2017. Vol. 88. № 2. P. 96–102.
44. *Bordoni A., Danesi F., Dardevet D. et al.* Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57. № 12. P. 2497–2525.
45. *Chai W., Morimoto Y., Cooney R.V. et al.* Dietary red and processed meat intake and markers of adiposity and inflammation: the multiethnic cohort study // *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 5. P. 378–385.

**ИНДИНОЛ® + ЭПИГАЛЛАТ® –**  
негормональная комбинация в комплексной терапии эндометриоза,  
миомы матки и гиперплазии эндометрия  
для

улучшения результатов лечения<sup>1</sup>

и

профилактики рецидива<sup>1</sup>



**Мультитаргетные эффекты комбинации**  
**ИНДИНОЛ® + ЭПИГАЛЛАТ®<sup>1-4</sup>**

Реклама

**Индол-3-карбинол**  
(ИНДИНОЛ®)

**Эпигаллокатехин-3-галлат**  
(ЭПИГАЛЛАТ®)

Нормализация баланса эстрогенов в организме<sup>2</sup>

Антиоксидантное действие<sup>4</sup>

Стимуляция гибели опухолевых клеток<sup>2,3</sup>

Подавление неоангиогенеза<sup>4</sup>

Снижение патологического роста и деления клеток<sup>3,4</sup>

Подавление воспаления<sup>4,5</sup>

Восстановление активности генов противоопухолевой защиты<sup>1</sup>

1. Адаптировано из Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. Акшерство и гинекология. 2018. № 1. С. 18–26

2. Адаптировано из Зулфарнаева Э.Т., Хакимова Р.Х., Лапан Е.И., Благодетелев И.Л. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 5–54

3. Рекомендации по применению БАД к пище Индинол® № RU.77.99.29.003.E.004184.09.16 от 22.09.2016

4. Рекомендации по применению БАД к пище Эпигаллат® № RU.77.99.11.003.E.004061.09.16 от 16.09.2016

5. Адаптировано из Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва. 2011. С. 416–420

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

46. *Khiaosa-Ard R., Zebeli Q.* Diet-induced inflammation: from gut to metabolic organs and the consequences for the health and longevity of ruminants // *Res. Vet. Sci.* 2018. Vol. 120. P. 17–27.
47. *Zhong X., Guo L., Zhang L. et al.* Inflammatory potential of diet and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis // *Sci/ Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 6367.
48. *Shivappa N., Hebert J.R., Marcos A. et al.* Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study // *Mol. Nutr. Food Res.* 2017. Vol. 61. № 6.
49. *Bonaccio M., Pounis G., Cerletti C.* Mediterranean diet, dietary polyphenols and low-grade inflammation: results from the MOLI-SANI study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83. № 1. P. 107–113.
50. *Machairiotis N., Vasilakaki S., Thomakos N.* Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9. № 1. P. 54.
51. *Hébert J.R., Shivappa N., Wirth M.* Perspective: the dietary inflammatory index (DII)-lessons learned, improvements made, and future directions // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10. № 2. P. 185–195.
52. *Namazi N., Larijani B., Azadbakht L.* Dietary inflammatory index and its association with the risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Horm. Metab. Res.* 2018. Vol. 50. № 5. P. 345–358.
53. *Fowler M.E., Akinyemiju T.F.* Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes // *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 141. № 11. P. 2215–2227.
54. *Wang J., Zhou Y., Chen K.* Dietary inflammatory index and depression: a meta-analysis // *Public Health Nutr.* 2018. Vol. 15. P. 1–7.
55. *García-Ibañez P., Yepes-Molina L., Ruiz-Alcaraz A.J. et al.* Brassica bioactives could ameliorate the chronic inflammatory condition of endometriosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. № 24. P. 9397.
56. *Soundararajan P., Kim J.S.* Anti-carcinogenic glucosinolates in cruciferous vegetables and their antagonistic effects on prevention of cancers // *Molecules.* 2018. Vol. 23. № 11. P. 2983.
57. *Денисова Е.Л., Королев А.А., Никитенко Е.И. и др.* Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87. № 6. С. 22–27.
58. *Morales-Prieto D.M., Herrmann J., Osterwald H. et al.* Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases // *Reprod. Biol.* 2018. Vol. 18. № 3. P. 252–258.
59. *Potur D.C., Bilgin N.C., Komurcu N.* Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods // *Pain Manag. Nurs.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 768–777.
60. *Schindler A.E.* Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
61. *Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н.* Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом // *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013. Т. 18. № 1. С. 33–37.
62. *Неймарк А.И., Шелковникова Н.В.* Индинол и Эпигаллат в лечении синдрома тазовой боли при аденомиозе // *Фарматека.* 2011. № 6 (219). С. 60–62.

### Adjuvant Therapy for Uterine Fibroids and Genital Endometriosis

I.V. Kuznetsova, PhD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

*The reproductive system organs' diseases associated with pathological proliferation have common pathogenetic characteristics due to epigenetic changes in cell populations. With a sufficiently large arsenal of drugs for the treatment of patients with proliferative diseases, there remains dissatisfaction with its results both in terms of achieving the current effect and in terms of reducing long-term risks due to the tendency to the uncontrolled cell growth. In this regard, the search for ways to correct the lifestyle in order to increase the effectiveness of the applied therapies and improve the prognosis of the health of women with diseases associated with excessive proliferation becomes relevant. First of all, we are talking about rational nutrition, which should include the subsidy of biologically active substances known as phytoprotectors of tumor and inflammatory processes. Such biologically active substances include indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate, which have long been used as dietary supplements in gynecological practice.*

**Key words:** *uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia, benign breast diseases, proliferation, chronic inflammation, indinol-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate*



# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



## Преимущества



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



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



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



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



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



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



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



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

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



## Персонифицированная тактика ведения пациенток с урогенитальной инфекцией: дискуссионные вопросы

*Совершенствование медицинской помощи женщинам с урогенитальной инфекцией – одна из важнейших проблем, связанных с высоким уровнем заболеваемости, хроническим течением и недостаточной эффективностью проводимой терапии. Возможностям персонифицированного подхода к ведению пациенток с урогенитальной инфекцией для улучшения оказания медицинской помощи был посвящен круглый стол, организованный компанией «Рекордати» в рамках XIV Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя».*

Как отметил во вступительном слове Владимир Николаевич СЕРОВ, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), в последнее время возрастает интерес к бактериальному вагинозу и различным дисбиотическим состояниям влагалища. На сегодняшний день в Международной классификации болезней (МКБ) диагноз «бактериальный вагиноз» отсутствует. Его синонимами являются неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, вагинальный бактериоз, то есть состояния, которые согласно МКБ-11, относятся к невоспалительным заболеваниям женских половых путей<sup>1</sup>. Активное изучение данной патологии продолжается. Установлено,

что бактериальный вагиноз в несколько раз повышает риск заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Наличие бактериального вагиноза у беременных увеличивает вероятность преждевременных родов. При этом лечение бактериального вагиноза на ранних сроках беременности уменьшает риск не только преждевременных родов, но и рождения детей с низкой и очень низкой массой тела. В исследовании, проведенном на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, использование препарата Тержинан во втором триместре беременности способствовало элиминации микроорганизмов, ассоциированных с развитием бактериального вагиноза, у 95,6% женщин, норма-

лизации титра лактобацилл в биопте влагалища у 94,1%<sup>2</sup>. У пролеченных пациенток состояние новорожденных оценивалось как удовлетворительное – восемь-девять баллов по шкале Апгар. Масса новорожденных в среднем составила 3552 ± 244 г. В постнатальном периоде ни у одного новорожденного не было выявлено инфекционных осложнений. Ранний послеродовой или послеоперационный период у пациенток, получавших лечение Тержинаном, протекал без гнойно-септических осложнений.

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность, местное действие и отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать Тержинан для лечения бактериального вагиноза у беременных.

### Дисбиоз и инфекции нижних половых путей. Вульвовагинальный кандидоз. Сложности и возможности

По словам Игоря Ивановича БАРАНОВА, д.м.н., профессора, заведующего отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Национального медицинского

исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова), вице-президента РОАГ, многоликость клинических проявлений инфекционно-воспалительных

заболеваний женских половых органов, разнообразие нозологических форм, множество инфекционных агентов, несколько половых партнеров, самолечение, использование большого количества антибактериальных препаратов и зачастую противоположных подходов к лечению существенно усложняют решение данной проблемы.

<sup>1</sup> Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

<sup>2</sup> Серов В.Н., Михайлова О.И., Балущкина А.А. и др. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 5. С. 19–24.

## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

С позиции микроэкологии становится очевидной несостоятельность представлений об урогенитальных инфекциях как о моноинфекции. Классический постулат «один микроб – одно заболевание» не находит подтверждения в современной клинической практике. На фоне снижения сексуально-трансмиссивных заболеваний наблюдается увеличение частоты инфекций влагалища с участием микроорганизмов из состава нормальной вагинальной микрофлоры.

В связи с этим несомненными преимуществами обладает локальная терапия вагинальных инфекций комбинированными препаратами. Это позволяет использовать малые дозы активных веществ, обеспечивать их высокую концентрацию в очаге инфекции, оказывать широкий спектр эффектов и не воздействовать на организм системно.

Последние исследования показали, что микробиом – это совокупность микроорганизмов и микробных генов. Экосистемы ротовой полости, легких, кишечника, кожи и урогенитального тракта в значительной степени взаимодействуют с макроорганизмом и определяют здоровье человека.

Влагалище является динамической экосистемой, которая содержит до  $10^9$  бактериальных колониеобразующих единиц. Основным фактором неспецифической защиты от инфекции считаются лактобактерии.

Только здоровая вагинальная экосистема (неповрежденный эпи-

телией и лактобациллярная микрофлора) способна обеспечить качественный иммунный ответ и защитить от инфекции. В случае ее нарушения иммунный ответ снижается.

Как известно, возбудителями вульвовагинального кандидоза являются грибы рода *Candida*, среди которых лидирующую позицию занимает *C. albicans*. Однако за последние десять лет в этиологии вульвовагинального кандидоза произошли изменения. В масштабном исследовании 1927 штаммов грибов рода *Candida*, выделенных от пациенток с вульвовагинальным кандидозом, установлено прогрессивное снижение этиологической значимости *C. albicans* и повышение значимости изолятов *non-albicans*<sup>3</sup>. Кроме того, наблюдался рост резистентности грибов рода *Candida* к антимикотикам.

В арсенале средств противогрибковой терапии вульвовагинального кандидоза первое место занимают имидазолы, среди которых наиболее эффективным считается фентиконазол (Ломексин). В последние годы отмечается снижение чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу и клотримазолу, в то время как фентиконазол (Ломексин) демонстрирует активность в отношении *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*<sup>4</sup>. Большинство возбудителей вульвовагинальных инфекций (*C. albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, бета-гемолитический стрептококк) чувствительны к фентиконазолу.

*C. albicans* часто входит в состав ассоциации бактерий, включая стафилококки и стрептококки, с образованием биопленки. Фентиконазол (Ломексин) способен ингибировать *C. albicans* и *Staphylococcus aureus* в составе смешанных биопленок<sup>5</sup>.

Фентиконазол отличается комплексным механизмом действия<sup>6</sup>. Он может оказывать не только фунгицидный, фунгистатический и антибактериальный эффекты, но и противовоспалительный. Немаловажным считается и тот факт, что это единственный антимикотик, способный ингибировать аспартатпротеазы гриба, что препятствует адгезии гриба и образованию биопленок.

Как известно, зуд и жжение в области наружных половых органов – одни из клинических проявлений вульвовагинального кандидоза. Ломексин (фентиконазол) превосходит флуконазол в купировании зуда при вульвовагинальном кандидозе. Так, у женщин с вульвовагинальным кандидозом, применявших Ломексин, зуд уменьшался в два раза быстрее, чем у тех, кто получал флуконазол<sup>7</sup>.

В ряде исследований было подтверждено быстрое нивелирование клинических симптомов кандидоза на фоне терапии Ломексином<sup>8,9</sup>. Уже ко второму дню лечения зуд и жжение разрешались у 78 и 85% пациенток соответственно<sup>9</sup>.

Важным преимуществом фентиконазола является пролонгированное действие при местном применении. Высокие концен-

<sup>3</sup> Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020) // Акушерство и гинекология. 2020. № 7. С. 159–165.

<sup>4</sup> Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida* // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. Т. 91. № 2. С. 68–75.

<sup>5</sup> Чеботарь И.В. Микробные республики и антимикробная тирания // extempore.info/blogs/9-joornal/1282-mikrobnnye-respubliki-i-antimikrobnaya-tiraniya.html.

<sup>6</sup> Veraldi S., Milani R. Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology: current role in therapy // Drugs. 2008. Vol. 68. № 15. P. 2183–2194.

<sup>7</sup> Murina F., Graziottin A., Felice R. et al. Short-course treatment of vulvovaginal candidiasis: comparative study of fluconazole and intra-vaginal fenticonazole // Minerva Ginecol. 2012. Vol. 64. № 2. P. 89–94.

<sup>8</sup> Sartani A., Cordaro C., Adinolfi G. et al. Short-term treatment of vaginal candidiasis: results of a multi-center study // Riv. Ost. Gin. Perin. 1988. Vol. 3. P. 184–189.

<sup>9</sup> Balaisch J. Evaluation of the time response of a single dose administration of fenticonazole nitrate // Contracept. Fertil. Sex. 1996. Vol. 24. № 5. P. 417–422.

трации препарата в месте экспозиции сохраняются в течение 72 часов<sup>10</sup>.

Резюмируя сказанное, профессор И.И. Баранов отметил следующие достоинства препарата Ломексин:

- современный антимикотик, не ассоциируемый с развитием резистентности;

- антимикотическое, антибактериальное и противовоспалительное действие;

- широкий спектр действия в отношении семейства грибов рода *Candida* и бактерий;

- быстрое и эффективное купирование симптомов кандидоза;

- эффективен при однократном введении;

- длительное сохранение в области нанесения;

- удобство применения – выпускается в форме вагинальных капсул 600 и 1000 мг, крема для вагинального и наружного применения у женщин и их половых партнеров.

### Цервикагинальные инфекции: современные диагностические возможности и выбор тактики лечения

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленным Гюльда-ной Рауфовой БАЙРАМОВОЙ, д.м.н., заведующей по клинической работе научно-поликлинического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ежегодная заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как хламидийные инфекции, гонорея, сифилис, трихомониаз, составляет 376,4 млн случаев<sup>11</sup>. Глобальная стратегия ВОЗ заключается в существенном сокращении заболеваемости к 2030 г.

Эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) призывают проводить ежегодное тестирование подростков на наличие ИППП, поскольку в 2019 г. более половины (55,4%) зарегистрированных случаев приходилось на лиц в возрасте 15–24 лет. Общее число инфицированных *Chlamydia trachomatis* превысило 1,8 млн.

Наряду с увеличением заболеваемости ИППП отмечается неуклонный рост оппортунистических инфекций, представленных вульвовагинальным кандидозом, аэробным вагинитом и бактери-

альным вагинозом. Следует отметить, что оппортунистические инфекции поражают не только влагалище, но и шейку матки, вульву, вызывая цервициты и вульвовагиниты. В клинической практике у пациенток чаще встречается микст-инфекция, которая признана фактором развития воспалительных заболеваний органов малого таза, ко-фактором канцерогенеза.

При нарушении микробиоценоза влагалища также увеличивается восприимчивость к вирусу иммунодефицита человека и генитальному герпесу, повышается риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и других акушерских осложнений.

В настоящее время установлено, что микробиоценоз влагалища – это экосистема, которая насчитывает более 300 видов бактерий. Уже идентифицировано более 260 видов *Lactobacillus* spp. Наиболее часто встречаются *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners*.

По данным докладчика, при исследовании 151 женщины наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) в значительной мере ассоциировалось с более высокой численностью анаэробов при бактериальном вагинозе (*Gard-*

*nerella vaginalis*, *Bacteroides plebeius*, *Acinetobacter lwoffii*, *Prevotella buccae*) и более низким содержанием *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми женщинами.

На фоне воспаления выявляются персистенция и высокие титры ВПЧ, снижается вероятность его самоэлиминации, значительно сокращается возможность регресса плоскоклеточных и интраэпителиальных поражений (CIN).

Доказано, что сопутствующие CIN цервициты и вульвовагиниты могут быть причиной диагностических ошибок при интерпретации результатов не только лабораторных исследований, но и кольпоскопии.

Новые данные свидетельствуют о связи между составом вагинальной микробиоты, ВПЧ и CIN<sup>12</sup>. В частности, у женщин с преобладанием в микробиоме *Lactobacillus* чаще отмечался регресс CIN2 через 12 месяцев. Наличие во влагалище анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella buccae*) ассоциировалось с CIN2+, при этом наблюдался медленный регресс. Предполагается, что состав микробиоты может служить биомаркером для прогнозирования исхода CIN.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе продемонстрировано, что в случае преобладания в микробиоте влагалища *L. iners* риск заражения ВПЧ уве-

<sup>10</sup> Veronese M., Bertoncini A., Preti P.M. Evaluation of the skin retention time of imidazole derivatives // Mykosen. 1987. Vol. 30. № 8. P. 386–390.

<sup>11</sup> Chee W., Chew S., Than L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health // Microb. Cell Fact. 2020. Vol. 19. № 1. P. 203.

<sup>12</sup> Mitra A., Macintyre D., Ntrisots G. et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. № 1. P. 1999.



## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

личивается в три – пять раз<sup>13</sup>. При этом в два-три раза повышается риск заражения высокоонкогенными типами ВПЧ и развития дисплазии/рака шейки матки.

Диагностика включает исследование на ИППП, микроскопический и культуральный методы, комплексное исследование микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н, забор мазков на микрофлору и цитологическое исследование должны проводиться каждой пациентке при посещении женской консультации с профилактической целью.

Г.Р. Байрамова привела пример из клинической практики.

Пациентка А., 33 года, обратилась с жалобами на обильные выделения из половых путей. В анамнезе неоднократные эпизоды бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза, локальная терапия противогрибковыми препаратами в 2019–2020 гг. с кратковременным эффектом.

Пациентка была дообследована. При оценке состояния микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции выявлены бактериальный вагиноз в сочетании с вульвовагинальным кандидозом и аэробным вагинитом. При культуральном исследовании обнаружена *Escherichia coli*. На основании результатов обследования и в целях подготовки к дальнейшим диагностическим и лечебным манипуляциям пациентке назначили терапию комплексным препаратом Тержинан. Препарат содержит 200 мг тернидазола, 100 мг неомицина сульфата, 100 000 ЕД нистатина и 3 мг преднизолона. «Тержинан вклю-

чен в федеральные клинические рекомендации по лечению вагинитов, в том числе смешанной этиологии», – подчеркнула Г.Р. Байрамова.

Своевременное назначение комплексного препарата Тержинан позволяет снизить процент ложных диагнозов патологии шейки матки и выработать правильную тактику ведения пациенток.

У пациентки после проведенной терапии Тержинаном была взята жидкостная цитология, выполнены ВПЧ-тестирование и расширенная кольпоскопия. ВПЧ-тестирование выявило наличие ВПЧ 33-го и 51-го типов, цитограмма – HSIL. Данные расширенной кольпоскопии свидетельствовали о наличии выраженных изменений шейки матки и полипа цервикального канала. Проведенное ультразвуковое исследование показало наличие полипа эндометрия. Пациентке рекомендована гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием и прицельная биопсия шейки матки. Дальнейшая тактика будет определена после получения результатов гистологического исследования.

На сегодняшний день есть четкое понимание, что все женщины с клиническими симптомами вагинитов, вызванных микст-инфекцией, при наличии лабораторно подтвержденного диагноза нуждаются в лечении.

При невозможности провести лабораторное исследование может быть осуществлено эмпирическое лечение препаратом Тержинан перед малоинвазивными вмешательствами, чтобы снизить риск осложнений.

Установлено, что Тержинан не влияет на иммунологический статус женщины и нормализа-

цию синтеза иммуноглобулинов по окончании курса терапии, вне зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ онкогенной группы<sup>14</sup>.

В НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова было проведено исследование с участием 30 пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища. Возраст участниц – от 25 до 49 лет. Все женщины перед повторным цитологическим исследованием получали Тержинан по одной вагинальной таблетке на ночь в течение десяти дней<sup>15</sup>.

По окончании лечения у 96,7% нормализовались клинические показатели, кольпоскопическая картина, состав влагалищной микрофлоры, улучшились субъективные ощущения. Назначение препарата Тержинан позволило снизить число необоснованных хирургических вмешательств. У 16,7% женщин с ранее выявленным LSIL при повторном цитологическом исследовании цитограмма соответствовала NMIL, у одной пациентки с ранее выявленным HSIL повторное цитологическое исследование показало изменения, характерные для LSIL.

Завершая выступление, Г.Р. Байрамова отметила, что прошло уже более 80 лет с момента создания антибиотиков, но, несмотря на большие успехи, все еще остается высоким процент рецидивов инфекций влагалища. Именно поэтому так важен персонализированный подход к тактике ведения пациенток с оценкой клинической картины заболевания, субъективных жалоб, использованием современных, высокоточных лабораторных методов исследования и выбором терапии с учетом фармакокинетического профиля и широкого спектра действия препарата.

<sup>13</sup> Norenhag J., Du J., Olovsson M. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis // *VJOG*. 2020. Vol. 127. № 2. P. 171–180.

<sup>14</sup> Боровикова Е.Н., Федотова А.С. Влияние препаратов для локального применения, содержащих глюкокортикоиды, на показатели местного иммунитета и активность вируса папилломы человека // *Гинекология*. 2017. Т. 19. № 2. С. 66–68.

<sup>15</sup> Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // *Доктор.Ру*. 2019. № 11 (166). С. 61–67.

**Сексуальная активность и беременность: риски и возможности**

**С**вое выступление Екатерина Игоревна БОРОВКОВА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, начала с перечисления возможных факторов потенциального риска половой жизни во время беременности. При половом акте сокращаются мышцы тазового дна. В результате смещения тела матки может происходить натяжение круглых связок, что иногда сопровождается дискомфортом, болезненными ощущениями. В процессе полового контакта происходит выброс окситоцина из задней доли гипофиза, а в сперме содержится достаточно высокое количество простагландинов. Предполагается, что совокупность этих факторов может оказывать влияние на матку и повышать тонус миометрия, что чревато риском прерывания беременности и преждевременных родов. Так ли это?

Существуют четыре фазы регуляции маточной активности. Нулевая фаза, или фаза ингибирования, характерна для всего периода гестации. Только благодаря этой фазе, которая поддерживается высокими уровнями прогестерона, простагландина, релаксина и других полиактивных вазопептидов, обеспечивается значительное растяжение миометрия от изначально небольших размеров матки до размеров доношенного срока. Первая фаза – фаза активации миометрия. Эта фаза формируется ближе к доношенному сроку беременности и характеризуется увеличением концентрации рецепторов окситоцина на поверхности миометрия, активацией функционирующих

ионных каналов и увеличением количества коннексина 43. Это подготавливает матку ко второй фазе – фазе стимуляции, когда под действием простагландинов F<sub>2</sub>-альфа, E<sub>2</sub> и окситоцина осуществляется стимуляция миометрия и развивается родовая деятельность. Третья фаза – фаза инволюции, которая начинается после родов и контролируется исключительно окситоцином.

В норме во время беременности матка находится в нулевой фазе, когда очень низка чувствительность к окситоцину. Его концентрация остается неизменной на протяжении всей беременности и несколько возрастает во время родов.

Изменяется и чувствительность к окситоцину. Если вне беременности для сокращения матки необходимо ввести 100 мМЕ/мин, то на 32-й неделе гестации достаточно 2–3 мМЕ/мин. После 37 недель матка реагирует даже на 1 мМЕ/мин окситоцина<sup>16</sup>.

Половая активность у здоровых пациенток при физиологическом течении беременности в ее первой половине не сопряжена с риском невынашивания, во второй не превышает вероятность преждевременных родов, если беременность протекает без осложнений. Половая активность должна быть прекращена при появлении кровяных выделений из половых путей, болезненных сокращениях матки, подтекании околоплодных вод, соматических проявлениях в виде головокружения, нехватки воздуха, утомляемости, головной боли<sup>17</sup>.

Абсолютными противопоказаниями к половой жизни во время беременности являются гемодинамически значимые заболевания

сердца, легочная гипертензия, истмико-цервикальная недостаточность, швы на матке, предлежание плаценты, тяжелая преэклампсия, тяжелая анемия, многоплодная беременность.

Относительные противопоказания включают анемию средней степени, клинически значимые нарушения сердечного ритма, хроническую obstructивную болезнь легких, морбидное ожирение, ортопедические нарушения, плохо контролируемую эпилепсию, декомпенсированный тиреотоксикоз, активное курение<sup>17</sup>.

Сексуальная реакция – это цикл, состоящий из четырех фаз: первая – фаза влечения, которая связана с фантазиями и воображением пациентки, вторая – фаза возбуждения, которая зависит от субъективных ощущений, третья – фаза оргазма, который сопровождается ритмичным сокращением мышц промежности и тазовых органов и выбросом окситоцина, четвертая – фаза разрешения, то есть возвращение к состоянию покоя, физического и ментального.

От 25 до 65% женщин отмечают наличие той или иной сексуальной дисфункции. Чаще она представлена снижением влечения, возбуждения и диспареунией.

У беременных с подобными жалобами необходимо идентифицировать анатомическую область дискомфорта (вульва, клитор, влагалище, шейка матки, таз), проанализировать каждый симптом с точки зрения выраженности и продолжительности, изучить влагалищные выделения с оценкой микроскопии и pH, запланировать посещение врача после начала лечения для определения эффекта. Несмотря на терапию, симптомы могут сохраняться. Тогда следует провести оценку дополнительных причин

<sup>16</sup> Read J., Klebanoff M. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 168. № 2. P. 514–519.

<sup>17</sup> Berghella V., Klebanoff M., McPherson C. et al. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis treatment in relationship to preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. № 5. P. 1277–1282.



## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

и выполнить биопсию, если другая этиология не установлена.

У пациенток с диспареунией осмотр промежности позволяет исключить несостоятельность мышц тазового дна, оценить наличие/отсутствие ректо- и цистоцеле, рубцов от эпизио- и перинеотомии в анамнезе.

При жалобах на боль в области вульвы важно определить ее характер (острая или хроническая, постоянная или эпизодическая, возникающая при определенных ситуациях) и способы купирования.

Поиск причин сексуальной дисфункции предусматривает тщательный сбор и оценку анамнеза, в том числе семейного.

Не следует забывать о нейровоспалении как возможной причине вульводинии и сексуального дискомфорта.

В основе нейровоспаления лежит активация плазматических клеток, уходящих в глубокие слои слизистых оболочек и оттуда передающих патологический импульс в головной мозг, что создает ощущение дискомфорта и боли. Зачастую нейровоспалительная реакция формируется в исходе длительных, постоянно рецидивирующих и плохо пролеченных воспалительных заболеваний – рецидивирующего кандидоза, генитального герпеса, неспецифического вагинита. Исключить или установить нейровоспалительный генез можно с помощью теста Q-tip.

Независимо от причины воспалительного процесса механизм его развития в организме идентичен. После проникновения возбудителя запускается продукция провоспалительных цитокинов, активируются плазматические клетки, происходят значительный выброс

брадикинина, гистамина, взаимодействие с тканевыми рецепторами. Это приводит к локальному стазу и параличу в микроциркуляции, что проявляется гиперемией, болью, зудом, жжением, дискомфортом.

При вагинитах у беременных предпочтение следует отдавать поликомпонентным препаратам, позволяющим быстро купировать все проявления воспалительного процесса и максимально быстро восстановить качество жизни пациенток. Таким препаратом является Тержинан. Он представляет собой комбинацию двух антибиотиков, противопаразитарного компонента и глюкокортикостероида. В его состав входят тернидазол 200 мг (современный аналог метронидазола), действующий на простейшие, включая трихомонады, и анаэробы, неомицина сульфат 100 мг (аминогликозид), поражающий кишечную палочку, палочку дизентерии, протей, стафилококки, нистатин 100 000 ЕД (полиеновый антибиотик), активный в отношении *C. albicans*, преднизолон 3 мг (производное кортизола), оказывающий противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие.

Согласно классификации CDC 2017 г., действующие вещества, входящие в состав комбинированного препарата Тержинан, имеют приемлемый для применения у беременных профиль безопасности. Согласно инструкции, препарат разрешен для применения во время беременности.

Локальное использование Тержинана позволяет максимально быстро подавить размножение бактерий, грибов и простейших, купировать весь каскад воспали-

тельных реакций и «успокоить» плазматические клетки, препятствуя запуску нейровоспалительных патологических процессов.

Доказано, что при местном применении препарата Тержинан ни один из его компонентов не верифицируется в системном кровотоке<sup>18</sup>.

У беременных эффективность Тержинана в лечении вагинита и бактериального вагиноза составляла 94–95%, кандидоза и трихомоноза – порядка 80%<sup>19, 20</sup>.

Насколько безопасно применять препарат с преднизолоном с точки зрения его влияния на факторы иммунной системы? Согласно результатам исследований, преднизолон в столь низкой концентрации не влияет на показатели иммунитета<sup>14</sup>. Концентрации секреторных иммуноглобулинов А, М и G остаются неизменными в слизистой оболочке цервикального канала и влагалища.

Немаловажно, что препарат не оказывает влияния и на показатели врожденного иммунитета. Возвращаясь к основной теме выступления, профессор Е.И. Боровкова отметила, что женщинам в течение шести недель после родов рекомендовано воздерживаться от половой активности. Как правило, у пациенток в послеродовом периоде из-за высокого уровня пролактина снижается либидо. Нередко пациентки жалуются на диспареунию, связанную с изменением состояния мышц тазового дна и наличием рубцов, недержание мочи, обусловленное травматичными родами и перерастяжением мышц тазового дна, и др.

Причинами дискомфорта после восстановления сексуальной активности и в период лактации могут стать атрофический ваги-

<sup>18</sup> Боровкова Е.И., Раменская Г.В. Оценка эффективности и безопасности местной терапии неспецифических вагинитов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 4. С. 19–23.

<sup>19</sup> Макаров И.О., Боровкова Е.И. Сравнительная эффективность местной терапии бактериального вагиноза у беременных с ожирением // Акушерство, гинекология, репродукция. 2012. Т. 6. № 3. С. 14–18.

<sup>20</sup> Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе // Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. Т. 7. № 2. С. 34–36.

нит, кандидозный кольпит, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит. Применение препаратов с гиалуроновой кислотой при

атрофическом вагините, а также препарата Тержинан для лечения кандидоза, бактериального вагиноза, трихомоноза, аэробного ва-

гинита позволит устранить причины сексуальных расстройств, пояснила профессор Е.И. Борова в заключение.

### Вагиниты у женщин старше 40 лет

**В**агиниты – наиболее частая причина обращения к гинекологу. По словам Нины Викторовны ЗАРОЧЕНЦЕВОЙ, д.м.н., профессора РАН, заместителя директора Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии по научной работе, практически каждая женщина в течение жизни может испытывать беспокойство из-за вульвовагинальных симптомов, таких как выделения из влагалища, выделения с неприятным запахом, зуд вульвы и влагалища, жжение и боль, раздражение, диспареуния, нарушение мочеиспускания, изменения со стороны влагалища.

У женщин репродуктивного возраста влагалище является динамической экосистемой, содержащей порядка  $10^9$  бактериальных колониеобразующих единиц. Нормальная бактериальная флора обусловлена преобладанием лактобацилл. У здоровых женщин лактобактерии составляют 95–98% микрофлоры влагалища, при этом доминируют *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners*<sup>21</sup>. Видовое разнообразие лактобактерий определяет здоровье женщины, в том числе так называемое вагинальное.

Нарушение микробиоты влагалища – процесс системный.

На состав вагинальной микробиоты влияет множество факторов: возраст, гормональный фон, сексуальные и гигиенические привычки<sup>22</sup>. Установлена также связь между микробиотами влагалища

и кишечника. Прямая кишка является источником необходимых микроорганизмов, заселяющих и влагалище.

У женщин после 40 лет повышается восприимчивость к различным инфекционным агентам. На фоне дефицита эстрогенов уменьшается митотическая активность базального и парабазального слоев эпителия, снижается пролиферация влагалищного эпителия. Это приводит к уменьшению содержания гликогена и лактобактерий. Возрастает риск присоединения вторичной инфекции<sup>23</sup>.

У женщин в менопаузе с помощью секвенирования участков гена 16S рРНК было описано пять типов вагинальных микробных сообществ. Именно в четвертом типе микробного сообщества содержится низкий уровень лактобактерий, высокий рН, большое разнообразие смешанных анаэробов, что характерно для бактериального вагиноза. Данный тип вагинальных сообществ подразделяется на два подтипа: подтип А с преобладанием *Prevotella*, *Streptococcus* и подтип В с преобладанием *Atopobium*, *Megasphaera*. У женщин в перименопаузе чаще имеет место четвертый тип микробного сообщества – подтип А<sup>24</sup>.

Нарушение состояния влагалищного микробиома ассоциировано с развитием таких заболеваний, как бактериальный вагиноз, неспецифический/аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз и трихомоноз. В Европейском

руководстве по ведению пациентов с вагинальными выделениями 2018 г. представлены основные различия указанных патологий. Так, бактериальный вагиноз и аэробный вагинит в большинстве случаев могут протекать бессимптомно. При бактериальном вагинозе, характеризующемся густыми белыми выделениями с неприятным запахом, отсутствует воспалительная реакция, свойственная вагинитам. При аэробном вагините возможно появление поверхностной диспареунии, зуда, вагинальной эритемы и отека. Женщины в перименопаузе достаточно тяжело переносят вульвовагинальный кандидоз, сопровождающийся болезненностью в области вульвы, эритемой, наличием мелких трещин, повреждением кожи, отеком вульвы, поверхностной диспареунией.

В терапии вагинальных инфекций предпочтение следует отдавать комбинированным местным препаратам с широким спектром действия. Они должны оказывать антибактериальный, противопаразитарный и фунгицидный эффекты, при этом содержать оптимальную дозу антимикробного и противогрибкового компонентов, достаточную для преодоления факторов резистентности бактерий. Желательно использовать комбинированный препарат, «сберегающий» лактобактерии и не влияющий на нормальную микрофлору влагалища. Таким комбинированным препаратом является Тержинан.

Доказано, что преднизолон в дозе 3 мг, входящий в состав Тержина-

<sup>21</sup> Савичева А.М., Шалено К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Все ли лактобациллы одинаково полезны? // StatusPraesens. 2014. № 3 (20). С. 33–37.

<sup>22</sup> Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // Annu. Rev. Microbiol. 2012. Vol. 66. P. 371–389.

<sup>23</sup> Palacios S. Managing urogenital atrophy // Maturitas. 2009. Vol. 63. № 4. P. 315–318.

<sup>24</sup> Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy // Menopause. 2014. Vol. 21. № 5. P. 450–458.



# ЛОМЕКСИН

Современный антимикотик пролонгированного действия, активный против всех видов кандиды и ассоциированных бактерий<sup>1</sup>

- ▶ Отсутствие резистентности<sup>2,3</sup>
- ▶ Длительная антирецидивная защита<sup>4</sup>
- ▶ 1 капсула для лечения кандидоза<sup>5,6</sup>

Ломексин способен справиться с молочницей\* с помощью 1 вагинальной капсулы<sup>1</sup>



РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения)  
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

**Состав на 1 капсулу:** фентиконазол нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазола нитрат 2,00 г. **Показания к применению Ломексин капсулы:** вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомоноз. **Показания к применению Ломексин крем:** вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомоноз. Грибковые заболевания кожи, включая дерматомикозы (Trichophyton spp., Epidermophyton spp.), дрожжеподобными грибами (Candida spp.), а также Pityrosporum orbiculare и P. ovale; дерматомикозы туловища, дерматомикозы конечностей, дерматофития стопы кандидоза кожи (интертригинозный кандидоз; кандидоз кожных складок, межпальцевый кандидоз стопы и кистей); кандидоз кожи половых органов (Баланит, вульвит); отрубевчатый лишай (вызываемый Pityrosporum orbiculare и P. ovale). **Противопоказания Ломексин:** аллергические реакции на азидит, сок для лекарственной формы капсулы), повышенная чувствительность к препарату и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет). **Препарат нельзя назначать во время менструации (для лекарственной формы капсулы).** **Особые указания Ломексин, капсулы:** препарат содержит вспомогательные вещества [титрантодроксидбензоат натрия и пропилпарадоксидбензоат натрия], которые могут вызвать аллергические реакции (возможно замедленного типа). При продолжительном применении препарата возможно развитие реакции повышенной чувствительности. В этом случае необходимо прекратить лечение и обратиться к лечащему врачу. При отсутствии эффекта в течение 1 недели лечения следует прекратить и обратиться к лечащему врачу. Курс лечения целесообразно начинать после менструации. Во избежание рецидивирования рекомендуется одновременно проводить лечение партнера кремом Ломексин, крем для вагинального и наружного применения (2%). Пациентам необходимо проконсультироваться с врачом: • в случае повторяющихся симптомов (более 2 инфекций за последние 6 месяцев), • в случае наличия заболевания, передающегося половым путем, или контакта с партнером с заболеванием, передающимся половым путем, в анамнезе; • пациентам в возрасте старше 60 лет; • при наличии гиперчувствительности к другим вагинальным противогрибковым препаратам; • при любом нерегулярном влагалищном кровотечении; • при любых кровяных вагинальных выделениях; • при любой ранке, язве или волдыре вульвы или влагалища; • при любой боли, связанной с мочевой частью живота, или при мочеиспускании; • при любых нежелательных реакциях, таких как эритема, зуд или сыпь, связанных с лечением. **Препарат не должен применяться в сочетании с барьерными методами контрацепции, спермицидами, интравагинальными дouchами или другими вагинальными средствами контрацепции.** **Особые указания Ломексин, крем:** существует риск развития сенсibilизации при длительном наружном применении на обширные участки кожи. В этом случае необходимо прекратить применение препарата, обратиться к лечащему врачу и начать соответствующее лечение. Изменить прием препарата целесообразно после менструации. Во время лечения рекомендуется пользоваться средствами контрацепции. Крем способен нарушить целостность латексных контрацептивов. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания Ломексин, капсулы:** в связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и лактации, применение препарата в эти периоды не рекомендуется. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания Ломексин, крем:** в связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и лактации, применение препарата в эти периоды не рекомендуется. **Побочное действие Ломексин, капсулы:** при применении в соответствии с рекомендациями препарат Ломексин плохо абсорбируется, проявление системных нежелательных реакций не предполагается. После применения может возникнуть незначительное, быстро проходящее чувство жжения. **Условие отпуска Ломексин, капсулы:** капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. **Условие отпуска Ломексин, крем:** отпускают без рецепта. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Ракин Ист, Рингласкиди Ко, Керк, Ирландия. **Производитель:** Каталетт Итали С.П.А., Виа Неттунесе км 20, 100 04011 Априлия, Италия (капсулы); Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А., Виа М. Чивитали, 1, 20148 Милан, Италия или Рекордати Илан Санай ве Тиджарет А.Ш., Организованная промышленная зона Черкэвэй, Караган, ул. Атагорда, д.36, район Калпалы, провинция Текирдаг, Турция (крем). **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем). **Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению.**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения); РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); 2. Маловой И. О., Кузнецова Ю. А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода Candida. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2:68-75; 3. Алгоритм выбора терапии больных урогенитальным кандидозом Воронцова О. А., Зильберберг Н. В., Кузнецова Ю. Н., Евстигнева Н. П. Эпидемия современного астеатоза. - 2015. - №2 - с. 21-25; 4. Fenticonazole Activity Measured by the Methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida Vulvovaginitis Isolates from Two European Regions and Annotations on the Prevalent Genotypes; 5. Stavroula Antonopoulou, 1,2,4 Michel Aoun, 2 Evagelos C. Alexopoulos, 3 Stavroula Baka 1, 6 Emanuela Logothetis, 1 Theodoras Kalambokas, 4, 5 Andreas Zarnos, 4, 6 Konstantine Papadakis, 5 Odysseas Gngorosis, 5 Evangelia Kouskouni, 11 and Aristeia Vellegard. Antimicrobial agents and chemotherapy, May 2009, p. 2181-2184 Vol. 53, № 5.

\* Молочница – вульвовагинальный кандидоз

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

## Организация, принимающая претензии:

000 «Русфик» 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru



на, не оказывает иммуносупрессивного, резорбтивного и системного воздействия<sup>25</sup>. Он уменьшает проницаемость капилляров в слизистой оболочке влагалища, нормализует микроциркуляцию, снижает экссудацию, улучшает проникновение в ткани антибактериальных компонентов Тержинана. Таким образом реализуется противовоспалительный эффект преднизолона, проявляющийся быстрым купированием боли, гиперемии, зуда, жжения.

По оценкам экспертов, подавляющее большинство (80%) женщин из числа гинекологических больных с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию. Комплексный многокомпонентный препарат Тержинан решает сразу несколько проблем и обеспечивает возможность проведения эмпирической терапии, в том числе когда обследование невозможно.

Препарат Тержинан назначают по одной вагинальной таблетке в течение десяти дней для лечения бактериального вагиноза, бактериальных вагинитов, вызванных банальной микрофлорой, вульвовагинального кандидоза, трихомониаза и вагинитов во втором триместре беременности. Тержинан по одной вагинальной таблетке в течение шести дней используют в профилактических целях перед гинекологическими операциями, родами и абортom, до и после установки внутриматочного средства, диатермокоагуляции шейки матки, перед гистерографией.

Установлено, что Тержинан не подавляет нормальную микрофлору влагалища: клинические изоляты лактобацилл устойчивы к Тер-

жинану в 71–98% случаев. Таким образом он создает условия для сохранения биоценоза влагалища. В сравнительном исследовании с участием 160 пациенток с бактериальным вагинозом Тержинан продемонстрировал преимущество перед Нео-Пенотраном, Далацином и Бетадином в отношении скорости достижения клинического эффекта, который отмечался уже в первый день терапии, а также в отношении отсутствия необходимости применения дополнительных лекарственных средств<sup>26</sup>.

В многоцентровом рандомизированном исследовании Тержинан и Полижинакс продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность при неспецифическом вагините<sup>27</sup>.

В другом исследовании наблюдалось преимущество препарата Тержинан перед хлоргексидином в отношении элиминации патогенной микрофлоры при лечении вульвовагинитов.

Немаловажно, что Тержинан позволяет купировать воспаление к концу первых суток терапии, о чем свидетельствует увеличение в два раза уровня секреторного иммуноглобулина А у больных экзо- и эндоцервицитами<sup>25</sup>. В исследовании по оценке влияния Тержинана на показатели иммунитета и активность ВПЧ установлено, что препарат не изменяет титр вирусной нагрузки и иммунологический статус женщин. Нормализация синтеза иммуноглобулинов по окончании курса терапии Тержинаном отмечается независимо от наличия или отсутствия ВПЧ онкогенной группы.


По словам профессора Н.В. Зароченцевой, ведение пациенток с заболеваниями шейки матки

и атрофией в менопаузе предусматривает лечение вагинита и цервицита, а также использование малых доз эстрогенов для терапии атрофии и улучшения эффективности кольпоскопии. Предварительная санация влагалища комбинированными антибактериальными препаратами и местная гормональная терапия в течение 15 дней улучшают условия обследования женщин в постменопаузе и облегчают интерпретацию результатов цитологического исследования мазков и кольпоскопического исследования.

Завершая выступление, профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что комбинированная терапия препаратом Тержинан может назначаться женщинам репродуктивного возраста, в период пери- и постменопаузы и после гистерэктомии.

## Заключение

**П**одводя итог, академик В.Н. Серов отметил, что в лечении вагинальных инфекций несомненными преимуществами обладает локальная терапия комбинированными препаратами благодаря обеспечению высокой концентрации лекарственного вещества в очаге инфекции, широкому спектру действия и отсутствию системного эффекта.

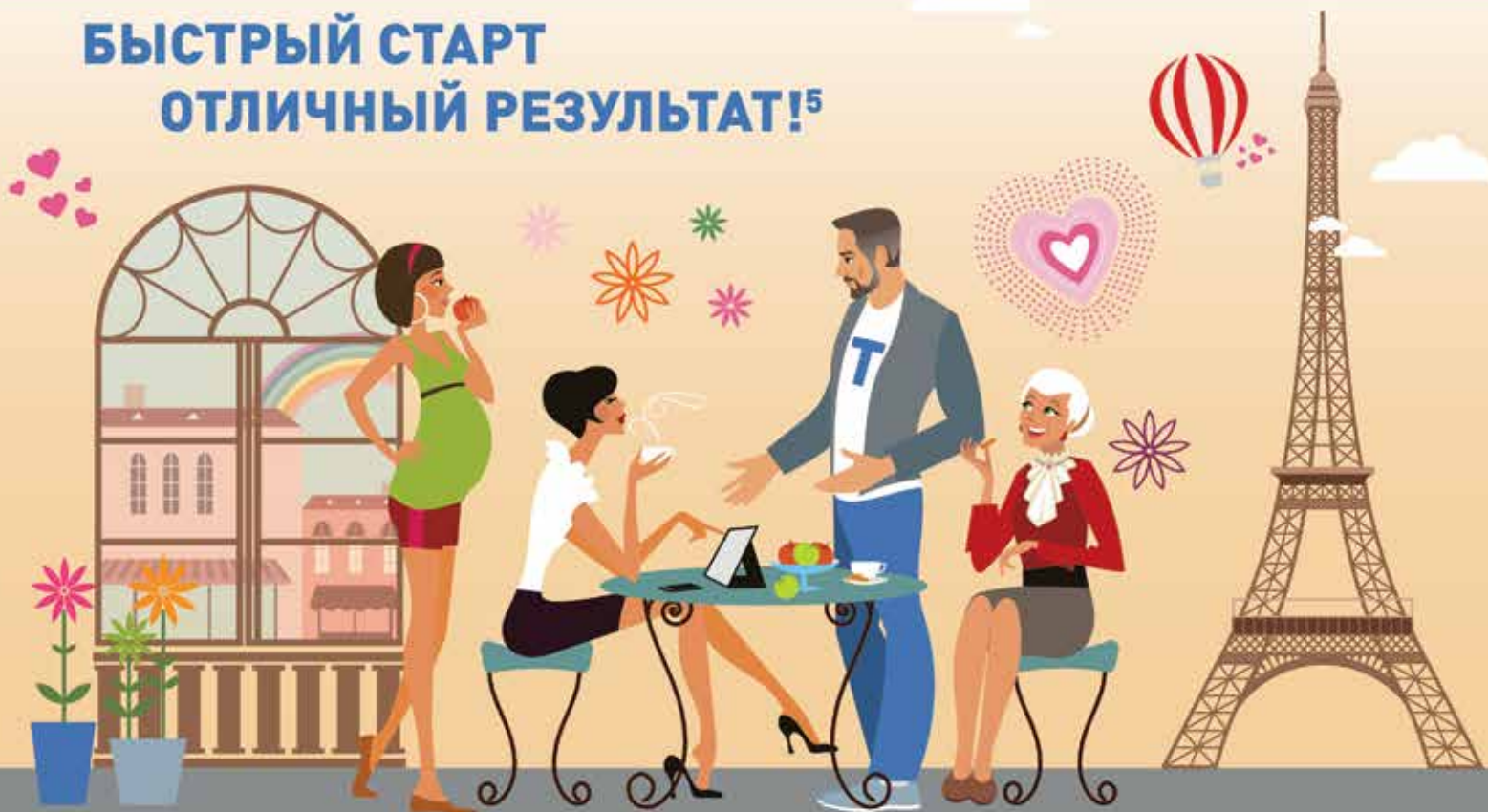
Уникальный состав препарата Тержинан позволяет достигать хорошего клинического и микробиологического эффектов. Эффективность и безопасность Тержинана при инфекциях женской половой сферы, в том числе у беременных, дают основание рекомендовать его для использования в стандартных схемах лечения бактериальных, грибковых и протозойных инфекций влагалища. 

<sup>25</sup> Мамчур В.И., Дронов С.Н. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015. № 9. С. 50–57.

<sup>26</sup> Сидорова И.С., Боровкова Е.А. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т. 7. № 3. С. 63–66.

<sup>27</sup> Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинан при лечении неспецифического вагинита // Гинекология. 2009. Т. 11. № 1. С. 13–17.

# БЫСТРЫЙ СТАРТ ОТЛИЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ!<sup>5</sup>



## ТЕРЖИНАН – эмпирическая терапия вагинитов!<sup>1</sup>

- ▶ Более 20 лет успешного применения в России<sup>2</sup>
- ▶ Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов<sup>3</sup>
- ▶ Минимальное количество рецидивов после терапии<sup>4</sup>
- ▶ Возможно применение во время беременности и в период лактации<sup>3</sup>
- ▶ Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями<sup>3</sup>



### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан

**Состав на 1 таблетку, действующие вещества:** тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 0,1 г или 65000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ, преднизолон натрия метасульфобензоат 0,0047 г, эквивалентно преднизолону 0,003 г.

**Показания для применения:** лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т. ч.: бактериальный вагинит; трихомоноз влагалища; вагинит, вызванный грибами рода Candida; смешанный вагинит. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в т. ч.: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортom; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** возможно применение препарата со второго триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца.

**Побочное действие:** чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции.

**Особые указания:** в случае лечения вагинитов, трихомоноза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации.

**Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения:** Лаборатории БУШАРА-РЕКОРДАТИ, 70, авеню дю Жeneral де Голль, иммебле «Ле Вильсон», 92800 Путо, Франция.

**Произведено:** СОФАРТЕКС, 21, rue du Presso, 28500 ВЕРНУЙЕ, Франция.

**Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ П N015129/01 от 21.07.2008 г.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт., Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в рутинной клинической практике, Акушерство и гинекология, №2, 2020; 2. IMS июль 2021; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан РУ П N015129/01 от 21.07.2008 г.; 4. В. Н. Прилельская, Е. А. Межевитнинова, П. Р. Абакарова, Т. В. Бровкаина, Ш. М. Логосян. «Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность». Гинекология. 2013; 4: 4-9; 5. Сидорова И.С., Боровикова Е.А. «Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища» Российский вестник акушера-гинеколога, том 7, №3, 2007, стр.63-66

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфих» 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru

RECORDATI

## Миома матки. Стратегия ведения пациенток в амбулаторной практике

Симпозиум под таким названием при поддержке компании «Штада» состоялся в рамках XXVII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». О стратегии лечения, персонализированном подходе и тактике ведения больных миомой матки в поликлинических условиях рассказали ведущие эксперты в этой области.



Профессор, д.м.н.  
А.Л. Тихомиров

### Современные подходы к лечению миомы матки

рост частоты встречаемости миомы у женщин до 30 лет, еще не реализовавших репродуктивную функцию. Главный вопрос врача амбулаторной практики заключается в том, что делать при выявлении небольших миом матки у достаточно молодых пациенток.

Если говорить о стратегических подходах к ведению пациенток с миомой матки в амбулаторных условиях, крайне важно определить размеры и локализацию узлов, симптомы, возраст больных, их репродуктивные планы и даже благосостояние. Необходимо также учитывать предпочтения самих женщин в отношении вида лечения, что требуют современные международные принципы ведения пациенток с миомой матки. При этом врач должен сообщать женщинам обо всех имеющихся вариантах лечения – медикаментозных, рентгенологических и хирургических. Международные принципы также требуют от врача избегать пассивной тактики, которая со временем может привести большинство женщин к гистерэктомии. В любом случае должен осуществляться дифференцированный лечебный контроль, а индивидуальный подход – ключ к рациональному лечению.

Вариантов индивидуального подхода может быть несколько: наблюдение, использование медикаментов, удаление матки, удаление только узлов – миомэктомия, применение регрессионных методов (в том числе эмболизации маточных артерий (ЭМА), фокусированного ультразву-

кового воздействия), а также комбинации названных методов.

Наблюдение возможно только при аваскулярных, клинически незначимых, небольших, интерстициально-подбрюшинных узлах миомы матки, то есть узлах, которые не деформируют ее полость, и преимущественно в перименопаузе – в ожидании наступления постменопаузы. В этом периоде вместе с инволюцией репродуктивной системы увеличиваются и шансы на регрессирование миомы матки. При наличии подобных узлов у молодых женщин многое определяется их ближайшими репродуктивными планами. Но как быть, если эти планы отсрочены?

В клинических рекомендациях при бессимптомном течении заболевания при наличии небольших миоматозных узлов медикаментозное и/или хирургическое лечение не предусмотрено. Это, по данным рекомендаций, обусловлено тем, что ни одна группа лекарственных средств не влияет на уменьшение размеров узлов миомы. Исключение составляют агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ). Однако терапия аГн-РГ, несмотря на высокую эффективность, особенно при сочетании миомы с эндометриозом, не рекомендована для долгосрочного применения (более шести месяцев подряд) из-за возникновения нежелательных явлений (гипоэстрогения, потеря минеральной плотности костной ткани). В ряде случаев требуются комбинированные схемы лечения, то есть feedback-терапия. Поэтому необходимо

**П**рофессор, д.м.н., президент межрегионального общества врачей, занимающихся изучением и лечением миомы матки, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета А.И. Евдокимова Александр Леонидович ТИХОМИРОВ посвятил свое выступление современной стратегии лечения миомы матки (наиболее распространенного доброкачественного образования женской репродуктивной системы), в том числе у молодых пациенток.

Частота заболеваемости миомой матки к 35 годам составляет 35–45% среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 35–50 лет.

В конце 2020 г. Минздрав России выпустил Клинические рекомендации «Миома матки»<sup>1</sup> (далее – клинические рекомендации), в которых отмечается

<sup>1</sup> Клинические рекомендации Минздрава России «Миома матки» МКБ-10: D25, D26, O34.1. 2020.



## Сателлитный симпозиум компании «Штада»

рациональное использование агн-РГ у больных миомой матки.

В клинических рекомендациях указано, что при миоме матки наиболее изучено применение агн-РГ. В то же время в документе сделан акцент на их использовании только в качестве предоперационного лечения, то есть при достаточно больших размерах миомы. А это диагноз упущенных возможностей. Сегодня в Европе считается неприемлемыми выжидательная тактика и пассивное наблюдение при выявлении небольших миоматозных узлов матки, которые постепенно прогрессируют. В конце концов рост узлов приведет женщину в операционную.

В случае небольших миом матки вариантов терапии много, в том числе курсовое лечение в пролонгированном режиме. Когда речь идет о выборе варианта медикаментозной терапии, следует оценивать не только ее эффективность, но также безопасность и переносимость.

Перед практикующими врачами возник вопрос: необходима ли эстрогенная абляция в отношении миомы матки, если именно натуральный прогестерон является основным гормоном, стимулирующим ее рост? В отличие от эстрогенов прогестерон в значительной степени повышает экспрессию эпидермального фактора роста (EGFR) в миоме. Это главный митоген для нее. Эстрогены же лишь стимулируют экспрессию рецепторов EGFR и рецепторов самого прогестерона, по сути оказывая подготовительное действие. Роль селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП) заключается в прекращении воздействия прогестерона на миому матки.

В 2013–2019 гг. пациенткам успешно назначали курсовую терапию таким СМРП, как улипристала ацетат<sup>2</sup>. В частности, это касалось случаев, когда речь шла о сохранении репродуктивной функции без операции или повторных операциях. Исходы лечения этим селективным модулятором были проанализированы в 2018 г. Выяснилось, что 39% пациенток забеременели без предварительного хирургического лечения. Однако Росздравнадзор временно приостановил обращение данного препарата для лечения миомы матки в связи с риском повреждения печени<sup>3</sup>. Действительно, в мире у пяти пациенток были выявлены серьезные повреждения печени, в ряде случаев потребовавшие ее трансплантации.

Потенциальное уменьшение и стабилизация размеров клинически незначимых миоматозных узлов у молодых пациенток с отсроченной репродуктивной функцией могут быть достигнуты с помощью мифепристона. Подтверждение тому – результаты отечественного многоцентрового исследования мифепристона (Гинестрила) в пролонгированном режиме в дозе 25 мг/сут в течение шести месяцев и более (таблетки по 50 мг через день)<sup>4</sup>, а также данные аналогичных зарубежных исследований<sup>5</sup>. Гинестрил воздействует на миому матки несколькими путями: блокирует рецепторы прогестерона, подавляет факторы роста миомы, ингибирует ангиогенез, не вызывая симптомов эстрогенного дефицита. На фоне его применения наблюдается также уменьшение размеров миоматозных узлов, выраженное снижение в них кровотока, развитие аменореи<sup>6–8</sup>. Поэтому при узлах миомы

матки малых размеров Гинестрил – препарат выбора.

Что касается миом матки большого размера, в клинических рекомендациях прямо сказано, что единственным эффективным методом лечения остается гистерэктомия. Однако не стоит воспринимать рекомендацию буквально, иначе можно быстро вернуться к «матко-обрубочным цехам», как метко выразился академик Л.С. Персианинов еще в конце 1970-х гг., и десяткам тысяч гистерэктомий в год со всеми вытекающими последствиями.

Гистерэктомия адекватна в перименопаузе при больших размерах миомы или сопутствующей суспензионной патологии, требующей удаления органа. Но, если говорить о современных зарубежных гайдайнах, женщинам должна быть предоставлена информация о потенциальных нежелательных исходах гистерэктомии, которые даже в лучших клиниках могут достигать 28%. Речь идет об инфекции, кровотечении, повреждении других органов, нарушении функции мочевыводящих путей, тромбозе – вплоть до тромбоза легочной артерии, летальных исходах, а также опасности потери функции яичников и ее последствиях, даже если во время гистерэктомии яичники сохраняют<sup>9</sup>. Не случайно в мире преобладают прогрессивные подходы к хирургическому лечению миомы матки: сокращается количество гистерэктомий и возрастает частота применения органосохраняющих методов лечения, в том числе хирургических.

Метод ЭМА, получающий сегодня все большую распространенность при миоме матки, позволяет при тщательном проведении избежать реци-

<sup>2</sup> Fernandez H. Ulipristal acetate and SPRM: A new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018. Vol. 46. № 10–11. P. 671–672.

<sup>3</sup> Информационное письмо Росздравнадзора от 30.03.2020 № 02И-538/20 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Эсмия».

<sup>4</sup> Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема // *StatusPraesens.* 2015. № 6. С. 39–45.

<sup>5</sup> Seth S., Goel N., Singh E. et al. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman // *J. Midlife Health.* 2013. Vol. 4. № 1. P. 22–26.

<sup>6</sup> Tristan M., Orozco L.J., Steed A. et al. Mifepristone for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 8. CD007687.

<sup>7</sup> Shen Qi., Hua Y., Jiang W. et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. № 6. P. 1722–1726.e1–10.

<sup>8</sup> Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010. Vol. 109. № 2. P. 121–124.

<sup>9</sup> Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline, 2018.

дивов и побочных эффектов. Используемая нами в течение последних лет оптимизация доступа к ЭМА через лучевую артерию снижает риск тромботических осложнений (пациентке не надо лежать с туго забинтованным правым бедром в течение 12 часов, не используется мочевого катетер, что исключает развитие восходящей мочевой инфекции) и повышает комфортность (через два часа повязка снимается с руки женщины, и с этого момента женщина становится полностью активной). ЭМА существенно снижает объем менструаций уже в первом-втором цикле, необрати-

мо уменьшает размер миоматозных узлов, при этом экспульсия субмукозных узлов может происходить самостоятельно.

Согласно клиническим рекомендациям, выполнять эндоваскулярную ЭМА предпочтительно у пациенток с высоким операционным риском – в качестве альтернативы хирургическому лечению и при отсутствии противопоказаний у тех, кто не планирует беременность. В то же время показания к ЭМА, условия и противопоказания определяет врач акушер-гинеколог.

Возможность индивидуального, в том числе органосохраняющего, подхода

связана с тем, что миома матки – моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия, который имеет такой же потенциал «малигнизации», как и нормальный миометрий. На самом деле говорить о малигнизации миомы матки не вполне корректно. Она соответствует другим доброкачественным образованиям, таким как липома, иные фибромы, атеросклеротические бляшки, а при сопоставлении по морфологии и иммуногистохимии больше похожа на келоидный рубец.



Профессор, д.м.н.  
Е.Н. Карева

**Е**лена Николаевна КАРЕВА, д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кафедры фармакологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, рассмотрела проблемы лечения миомы матки с позиции фармаколога.

Поскольку причины развития миомы матки до сих пор неизвестны, этиотропная терапия в этом случае неактуальна. Можно рассматривать только вопросы патогенетической и симптоматической терапии. В то же время миома, как и многие другие гиперпролиферативные процессы, считается болезнью старости. В принципе ее можно обнаружить у каждой женщины после менархе. Эстрадиол совместно с прогестероном принима-

### Персонализированный подход к фармакотерапии миомы матки

ет непосредственное участие в контроле пролиферации клеток миометрия. Так, если эстроген увеличивает уровень экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста в клетках, то прогестерон увеличивает количество самого фактора в ткани, что приводит к развитию миоматозного узла. Существуют не только ядерные рецепторы прогестерона, но и мембранные. При этом в отличие от эстрогена, у которого только один вариант мембранных рецепторов, у прогестерона их три, и они имеют широкий спектр физиологических эффектов. Кроме всего прочего, эстрадиол увеличивает экспрессию рецепторов для прогестерона, повышая чувствительность ткани к гестагенному сигналу, но основная роль, конечно, принадлежит прогестерону и прогестерон-зависимым процессам. Не случайно именно противогестагенная тактика считается оптимальной. Это доказано в многочисленных исследованиях.

Антигестагенную активность проявляют представители целого ряда соединений, которые в настоящее время объединены названием «селективные модуляторы рецепторов прогестерона». Они называются селективными модуляторами, потому что их эффект зависит от клеточного контекста и эндокринного фона. Селективные модуляторы в одних клетках проявляют свойства агонистов рецепторов, в других – антагонистов. Так, селективный

модулятор рецепторов эстрадиола тамоксифен работает как антиэстроген в ткани молочной железы и как эстроген в эндометрии.

Первый препарат из числа СМРП, который был получен и уже хорошо изучен, – мифепристон. Затем появились телапристон, лонапристон, онапристон, улипристал. Практически все эти препараты пытались использовать для лечения миомы матки. Но, к сожалению, применение телапристона, онапристона и улипристала ассоциируется с поражением печени. Именно поэтому сегодня в России прекращено применение улипристала в лечении миомы матки.

Насколько безопасно длительное системное применение мифепристона в высоких дозах?

Следует напомнить, что мифепристон, как и другие СМРП, помимо прочего обладает антиглюкокортикоидной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной активностью и в очень высоких дозах используется при синдроме Иценко – Кушинга, в терапии прогестерон-зависимой менингиомы. За время использования накоплена информация о побочных эффектах длительного применения мифепристона в высоких дозах и показано, что нет не только гепатотоксичности, но и функциональных нарушений – ферменты печени практически не изменяются у больных при таком режиме использования препарата. Следует

также напомнить, что мифепристон включен Всемирной организацией здравоохранения в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Что касается новой информации о молекулярных механизмах действия мифепристона, выявлено его влияние на аутофагию. В частности, он воздействует на экспрессию белка беклина 1, уменьшая таким образом количество патогенных клеток. Мифепристон привлекает внимание и онкологов, поскольку демонстрирует противоопухолевую активность в целом.

В отношении эффективности мифепристона общеизвестно, что на фоне его применения размеры миомы уменьшаются почти вдвое<sup>10</sup>, и этого вполне достаточно для устранения патологической симптоматики.

Применение мифепристона рационально для консервативного лечения миомы матки, для подготовки к оперативному лечению, а также в качестве противорецидивной, противопролиферативной тактики после органосохраняющей операции.

В то же время важно отметить существующую тенденцию постоянного уменьшения дозы мифепристона в терапии миомы. Если вначале речь шла о 100 мг/сут, далее о 50 мг, затем о 25, 10 и 5 мг, сегодня предлагается использовать дозу 1 мг. Эффективность дозы

мифепристона (препарата Гинестрил) 50 мг проверена на практике. Допустимо снижение дозы до 25 мг и применение через день. Но бесконечное снижение дозы неминуемо влечет за собой утрату эффективности<sup>11</sup>.

Агонисты/антагонисты Гн-РГ тормозят функцию гонад в целом и гормонзависимых процессов в частности. И если после наступления менопаузы остеопения обнаруживается через полгода-год, то на фоне применения аГн-РГ уже через три месяца можно наблюдать достоверное снижение минеральной плотности костной ткани. После прекращения применения аГн-РГ рост миомы возобновляется вместе с восстановлением гормонального фона. Прекращение приема мифепристона также может сопровождаться увеличением размеров миоматозного узла, но не у всех пациенток и не сразу, причем размер узла всегда меньше стартового. В этом заключается отличие эффекта мифепристона от эффекта аГн-РГ, после прекращения приема которых размер восстановленного узла может превысить первоначальный.

Говоря об индивидуализированном подходе, необходимо понимать, что ни один вид лекарственной терапии не бывает абсолютно эффективным. В среднем в мире эффективность лечения достигает 80–85%, то есть 15–20% больных не отвечают на тера-

пию мифепристом. Всегда есть больные, у которых размеры узлов либо не уменьшаются, либо уменьшаются в недостаточной степени. Для таких пациенток разработана простая схема. В исследовании, проведенном совместно с учеными Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, были выбраны предикторы эффективности и безопасности применения мифепристона для лечения миомы матки<sup>12</sup>. До начала лечения на 23-й день менструального цикла у пациенток забирали кровь и выделяли мононуклеарную фракцию клеток крови. В мононуклеарах определяли уровень экспрессии интересующих целевых генов. Предполагалось, что предикторами эффективности станут рецепторы прогестерона. Но предиктором оказался уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в мононуклеарной фракции периферической крови. Если уровень этих глюкокортикоидов в мононуклеарах ниже порогового значения, нет смысла начинать лечение и назначать мифепристон – слишком высок риск неэффективности терапии. В настоящее время предпринимаются усилия, чтобы оформить приведенный алгоритм подбора СМРП как медицинскую технологию. Остается надеяться, что в недалекой перспективе она будет внедрена в медицинскую практику.

### Современная тактика ведения миомы матки

Доцент Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Виктория Николаевна КАСЯН рассказала о практических аспектах и новых стандартах лечения миомы матки, в соответствии с которыми врач определяет тактику ведения пациенток.

С января 2021 г. вступил в силу новый Порядок оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» (действует до 1 января 2027 г. – Примеч. ред.)<sup>13</sup>. Практически в каждом абзаце документа указывается, что врач должен работать на основании клинических рекомендаций и его деятельность будет оцениваться в соответствии



К.м.н. В.Н. Касян

<sup>10</sup> Кажина М.В., Ганчар Е.П., Главацкая Е.Н. и др. Клиническая эффективность антигестагенов в терапии лейомиомы матки // Medicus. 2016. № 5 (11). С. 23–27.

<sup>11</sup> Shen Q, Zou S, Bo S. et al. Mifepristone inhibits IGF-1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas // Drug Des. Devel. Ther. 2019. Vol. 13. P. 3161–3170.

<sup>12</sup> Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х. Влияние мифепристона на экспрессию генов рецепторов стероидных гормонов в мононуклеарных клетках крови пациенток с миомой матки // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17). № 3. С. 660–661.

<sup>13</sup> Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология».

с клиническими протоколами. В то же время выбор тактики лечения – ответственность самого врача, и он не лишен права выбора индивидуального подхода с учетом профессионального опыта и клинического мышления.

Фундаментальная наука предоставляет знания о стимуляторах роста миомы, а это прямой выход на тактику ведения больных. Появилось больше информации о сигнальных путях, факторах роста, обеспечивающих баланс пролиферации, ангиогенеза, продукции экстрацеллюлярного матрикса, апоптотической активности. Опухолевый рост признан нарушением баланса между пролиферацией и апоптозом.

Как следует из клинических рекомендаций, миома матки выявляется у 70% женщин, но симптомы опухоли проявляются только у 25%. Главная задача врача при бессимптомном течении болезни – не упустить время. Исключение – опухоли большого размера. В такой ситуации действовать нужно незамедлительно.

Средний возраст выявления миомы – 30 лет. Это самый активный репродуктивный возраст. Возраст первых родов сегодня стремится именно к 30 годам. Пик заболеваемости приходится на перименопаузу.

Симптомы миомы матки хорошо известны. Чаще пациентки приходят с жалобами на аномальные маточные кровотечения (АМК), обильные менструации, боль и симптомы со стороны соседних с маткой органов. Если на прием пришла пациентка с миомой и одним из названных симптомов, врач не может ограничиться наблюдением. В такой ситуации необходима активная тактика.

Отдельная серьезная тема – бесплодие и невынашивание беременности.

Способы диагностики миомы матки хорошо известны: банальный гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансная томография (как правило, исследование проводится в серьезных ситуациях

с сочетанной патологией либо при необходимости дифференциальной диагностики). В распоряжении врача также имеются все методы визуализации. Например, гистероскопия может быть выполнена в рамках диагностического и лечебного мероприятия, если удаление миоматозного узла возможно гистероскопически.

Современная классификация миомы матки предложена Международной ассоциацией акушеров-гинекологов. И соответствие этой классификации ультразвуковых заключений и лапароскопических протоколов сегодня становится правилом хорошего тона. Тактика лечения, как пазл, складывается из многих показателей. На первом месте стоят возраст женщины и ее репродуктивные цели. Врач учитывает сопутствующие заболевания, размеры, количество и локализацию узлов, выраженность симптомов, а также готовность или неготовность пациентки к радикальным хирургическим мероприятиям.

Среди вариантов консервативного лечения одним из первых обсуждается динамическое наблюдение за бессимптомной миомой матки небольших размеров. Этой клинической рекомендации присвоен уровень доказательности С, что, однако, не умаляет ее силы. В рамках обязательных ежегодных профилактических осмотров врач обязан следить за изменениями анатомии пациентки, в том числе изменениями матки.

В ряде ситуаций вопрос необходимо решать сразу и радикально. Операция показана при тяжелейших АМК с анемией, хронической тазовой боли с выраженным снижением качества жизни, большом размере опухоли, ее быстром росте, субмукозном расположении миоматозного узла, если решается вопрос реализации репродуктивной функции. Иначе говоря, вопрос решается радикально, когда другие варианты обсуждать не имеет смысла.

В грамотном профессиональном сообществе гистерэктомия не должна быть первой рекомендацией.

В клинических рекомендациях обозначена и плановая ситуация, когда врач готовит пациентку к хирургическому вмешательству. Не так часто имеются основания для экстренной операции. Как правило, у врача есть время подумать, подвести пациентку к плановому хирургическому вмешательству и получить хороший клинический эффект.

Если нет строгих показаний для операции, выбор остается за медикаментозной терапией. Речь идет о пациентках с миомой матки при наличии симптомов. Оценивать выбранную терапию необходимо как минимум раз в три месяца. Подобная терапия направлена на улучшение качества жизни, облегчение и ликвидацию симптомов, а также сохранение репродуктивной функции.

Каждый день, решая клинические задачи и анализируя тактику ведения пациенток с миомой матки, врач должен находить ответы на вопросы: важен только эффект остановки кровотечения либо планируется беременность и каким образом – самопроизвольно или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий? Какие хирургические вмешательства должны быть проведены или, наоборот, не проведены? Находится ли пациентка на пороге менопаузы?

Сегодня в распоряжении врача имеется широкий арсенал препаратов с хорошим уровнем доказательности. Тем не менее не следует забывать о симптомах, по поводу которых больная обратилась за медицинской помощью. При наличии дисменореи, АМК врач назначает нестероидные противовоспалительные препараты, прописанные в протоколах по АМК, транексамовую кислоту, гестагены по пролонгированной схеме. В целях профилактики гиперпластических процессов может назначаться внутриматочная левоноргестрел-высвобождающая система или гормональные контрацептивы.

В отношении попытки повлиять на размер узлов существует золотой стандарт – агонисты гонадо-



# ГИНЕСТРИЛ®

мифепристон 50 мг №30



Реклама

## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ МИОМЫ МАТКИ

размером до 12 недель беременности

Уменьшает размеры  
миоматозных узлов на 47–58%  
и предотвращает появление новых<sup>1,2</sup>



1. Самойлова Т.Е., Гус А.и., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении леймиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14–17 сентября 2004 г. 2. Карева Е.Н., Мифепристон и миома матки. Фарматека № 14-2010.

**Гинестрил. Показания к применению:** Лечение лейомиомы матки (размером до 12 недель беременности). **Способ применения и дозы:** Внутрь, 1 таблетка (50 мг) один раз в сутки. Курс лечения – 3 месяца. **Противопоказания:** Беременность, период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к мифепристону или другим компонентам препарата; лейомиома матки, превышающая в размерах 12 недель беременности; опухоли яичников, гиперплазия эндометрия, субмукозное расположение миоматозных узлов; воспалительные заболевания женских половых органов, длительная глюкокортикостероидная терапия, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность и др. **С осторожностью:** Хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, тяжелая артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность. **Побочное действие:** Дискомфорт и боль внизу живота, головная боль, тошнота, рвота, диарея, аменорея, олигоменорея, гипертермия, слабость, простая гиперплазия эндометрия (обратимая после отмены препарата) и др..

Распространяется исключительно в местах проведения медицинских фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата выхода материала: июнь 2021 года. Реклама. 100702

123100, г. Москва, ул. Пресненская набережная, д.6, стр. 2, деловой комплекс «ИмпериЯ», ММДЦ «Москва-Сити», 7-й этаж, тел.: +7 (495) 797-31-10



либерина. В то же время в последние десятилетия на арену лидеров вышла группа препаратов, представителем которых является мифепристон (Гинестрил). Сначала важно уменьшить кровопотерю, повлиять на размер узлов и матки. После этого плановая хирургическая тактика может серьезно различаться.

Накапливаются данные о СМРП как препаратах, способных влиять на объем матки или миоматозных узлов, что помогает справиться с анемией, когда речь идет об АМК. С помощью Гинестрила можно очень быстро и эффективно достичь аменореи у пациенток с симптомной миомой и кровотечением. На четвертый-пятый день приема препарата аменорея достигается более чем у 90% пациенток. Кроме того, это позволяет повысить уровень гемоглобина, если сохраняются показания к операции. Любой хирург знает, что хирургические вмешательства при уровнях гемоглобина 110 и 60 г/л – совершенно разные операции с точки зрения анестезиологических и хирургических рисков.

В аспекте влияния на эндометрий СМРП прошли экзамен на первых этапах применения. Сегодня очевидно, что это доброкачественные и обратимые изменения, которые разрешаются самостоятельно и не требуют какой-либо активной хирургической тактики, гистероскопии или выскабливания.

Препараты указанной группы положительно влияют на размер узлов и объем матки, помогают предупредить тотальную гистерэктомию. Обсуждение радикального вмешательства – всегда серьезный психологический стресс для пациенток. И если существуют альтернативные варианты, ими следует воспользоваться.

Российский опыт подтверждает эффективность Гинестрила при миоме матки<sup>14</sup>. На фоне применения пре-

парата отмечается динамика объема матки и доминантного миоматозного узла. Гинестрил положительно влияет на качество жизни пациенток с миомой матки.

Исследователи сравнивали эффективность медикаментозного лечения миомы матки препаратами разных групп – аГн-РГ и СМРП. Эффект во всех терапевтических группах отмечался уже через три месяца. Особое внимание авторы исследования обратили на так называемую деваскуляризацию миоматозных узлов. У пациенток, принимавших Гинестрил, наблюдалась большая частота трансформации пролиферирующей миомы в простую. Но эффект отмены был более ярко выражен в группе аГн-РГ, хотя небольшая аналогичная тенденция зафиксирована и в группе СМРП.

Каким курсом назначать выбранный препарат, как часто его следует принимать и в какой дозе? На эти вопросы также приходится отвечать врачу. В исследовании мифепристон 25 мг/сут назначали в пролонгированном режиме и через день в течение шести месяцев. Увеличение длительности курса терапии значительно не увеличило процент пациенток, у которых отмечался терапевтический эффект<sup>4</sup>. Важно, что эффект сохранялся и на фоне применения указанной дозы.

Одна из первых отечественных работ по Гинестрилу, используемому в качестве предоперационной подготовки, – докторская диссертация профессора Т.Е. Самойловой<sup>15</sup>. В работе показано сокращение на фоне применения мифепристона объема матки более чем на 40% и доминантных узлов более чем на 45% по сравнению с аГн-РГ. В то же время терапия оказалась неэффективной в обеих группах примерно для каждой десятой пациентки. В этой связи очень важно исследование профессора Е.Н. Каревой, результаты которого позволяют надеяться, что в перспективе в рас-

поряжении врачей появятся более тонкие механизмы индивидуального персонифицированного подбора терапии<sup>12</sup>.

Предоперационная подготовка Гинестрилом снижает объем кровопотери во время операции на 25% и длительность самой операции на 20%. Для хирурга это очень важно. Значение имеет также безопасность класса СМРП и Гинестрила в частности. Результаты исследований демонстрируют, что значимая динамика уровня печеночных ферментов на фоне применения Гинестрила отсутствует. Это подтверждается и в других научных работах, свидетельствующих о достаточной доказательной базе в отношении безопасности Гинестрила.

## Заключение

С развитием науки меняются представления о патогенезе миомы матки, а также стратегии и тактике ее лечения. По словам профессора А.Л. Тихомирова, долгое время в центре внимания врачебного сообщества находилась эстроген-зависимость как причина развития миомы матки. В последние годы в силу получения новых данных обсуждается прогестерон-зависимость миоцитов, в связи с чем на первый план вышла группа СМРП. Следующим этапом, вероятно, станет генотипирование рецепторов, что позволит осуществлять более точный персонифицированный подбор терапии при лечении опухоли.

В ближайшие пять лет практикующим врачам при ведении пациенток с миомой матки необходимо руководствоваться новыми документами, регламентирующими их деятельность, – Порядком оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническими рекомендациями. ☺

<sup>14</sup> Леваков С.А., Буданов П.В., Зайратьянц О.В. и др. Персонифицированный подход к ведению пациенток с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2019. № 12. С. 174–182.

<sup>15</sup> Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 62–68.



8-11 СЕНТЯБРЯ / ФОРМАТ ГИБРИДНЫЙ

# XXXI ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРУ

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ  
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТРАДИЦИОННО БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ ТАКИЕ ВОПРОСЫ, КАК:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Подготовка к ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Риски и осложнения ВРТ
- Стимуляция яичников
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Генетические аспекты бесплодия
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Эндометриоз и бесплодие
- Экология и репродуктивная функция
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Новые технологии в репродукции
- COVID-19 и репродуктивное здоровье

[conf.rahr.ru](http://conf.rahr.ru)

Организаторы:

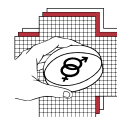


Российская ассоциация  
репродукции  
человека



Международная федерация  
обществ фертильности  
(IFFS)

Партнер



Журнал  
«Проблемы  
репродукции»



Международная  
федерация  
акушеров-  
гинекологов (FIGO)

Технический организатор



Московское  
конгрессное бюро

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

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

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

### Показания и противопоказания к менопаузальной гормонотерапии

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

сульта – на 30%, других сердечно-сосудистых заболеваний – на 48%<sup>1</sup>. Вазомоторные симптомы (приливы и потливость) – ранние предвестники скрытого риска, например, сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт), остеопоротических переломов, снижения и утраты когнитивных функций.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сегодня исследователи продолжают работу над новыми разработками наиболее оптимального

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

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

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

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

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

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

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

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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





## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

ма на фоне отмены контрацептива показана МГТ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин,

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

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

По словам профессора кафедры акушерства, гинекологии, ведущего научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, вице-президента Межрегиональной ассоциации гинекологов-эндокринологов, члена Российской ассоциации акушеров-гинекологов (РОАГ), Международного общества по менопаузе (IMS), Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), д.м.н. Светланы Владимировны ЮРЕНЕВОЙ, МГТ остается наиболее эффективной опцией при вазомоторных симптомах у женщин в климактерическом периоде. Разработаны и внедрены в клиническую практику препараты для МГТ в стандартных, низких и ультранизких дозах, что обеспечивает персонализированный подход к терапии.

Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия для гормональной терапии – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Оптимальным временем для старта МГТ у здоровых женщин считается возраст до 60 лет и/или в течение десяти лет постменопаузы. Факт наступления менопаузы устанавливают через 12 месяцев после последней менструации. После этого можно начинать МГТ в непрерывном режиме, который предусматривает менструальноподобные реакции. Следует также помнить, что существуют особые категории пациенток, например с преждевременной недостаточностью яичников и ранней менопаузой, которым назначают длительную гормональную терапию с подбором индивидуальной дозы.

Наиболее доступной опцией для назначения женщинам в различных периодах менопаузы считается линейка препаратов с комбинацией эстрадиола и дид-

рогестерона – Фемостон®. Сегодня для женщин в менопаузальном переходе/перименопаузе (не ранее чем через шесть месяцев аменореи) предусмотрено два варианта непрерывной циклической МГТ – препарат Фемостон® со стандартной (2 мг) и низкой (1 мг) дозой эстрадиола в комбинации с 10 мг дидрогестерона. Непрерывный режим терапии удобен для пациенток и способствует повышению их приверженности лечению.

Для женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев аменореи) также предложены две формы препарата с низкой и ультранизкой дозой эстрадиола – Фемостон® конти (1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и Фемостон® мини (0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона). Женщинам с гистерэктомией в анамнезе назначают монотерапию эстрогенами.

Основной принцип назначения МГТ сводится к титрованию дозы препарата до самой низкой эффективной дозы. При этом следует учитывать, что низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены так же эффективны, как и стандартные дозы МГТ, но имеют более благоприятный профиль безопасности.

Ведение пациенток репродуктивного возраста, но с дефицитом эстрогенов, например при преждевременной недостаточности яичников, подразумевает по сути применение заместительной гормональной терапии, чтобы не только купировать симптомы, но и профилировать развитие поздних метаболических осложнений – остеопороза, атеросклероза, когнитивного дефицита и т.д.

Сегодня в нашей стране появилась уникальная публикация, отражающая наиболее важные аспекты применения МГТ и четкие алгоритмы ведения пациенток в пери- и постменопаузальном перио-

дах, – «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП»<sup>15</sup>. В современных алгоритмах применения МГТ в периодах пери- и постменопаузы рассматриваются схемы для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Таким пациентам рекомендуется начинать гормональную циклическую терапию в стандартной дозе 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в сутки. Через один-два месяца оценивают эффективность и побочные эффекты терапии. При недостаточном эффекте и сохранении симптомов осуществляется переход на высокую дозу гормональных препаратов – до 4 мг эстрадиола и 20 мг дидрогестерона в сутки<sup>15</sup>.

Кроме того, алгоритмы включают принципы подбора доз МГТ на старте терапии в перименопаузе. Рекомендовано начинать с циклической низкодозированной терапии, например 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в составе комбинированного препарата Фемостон® 1. В случае сохранения симптомов через один-два месяца возможен переход на стандартную дозу комбинированного препарата, содержащего 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон® 2).

Далее через один-два месяца снова оценивают эффективность (уменьшение вазомоторных симптомов, улучшение качества сна, настроения) и переносимость МГТ. При выявлении на фоне эстрогенов таких симптомов, как отеки, мастодиния, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы и переходе на препарат Фемостон® 1. При сохранении вазомоторных симптомов в течение одного-двух месяцев можно вернуться к прежней стандартной дозе.

Пациенток нужно предупреждать, что симптомы мастодинии и отеки возможны в самом начале гормональной терапии.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Безопасность менопаузальной гормональной терапии: как избежать рисков

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

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

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

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

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

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

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

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

тромбоэмболию, РМЖ и рак эндометрия.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наиболее распространенными противопоказаниями к МГТ являются внеплановое вагинальное

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

подтверждения или исключения злокачественного состояния.

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

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

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

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

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

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

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





## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

мерный прогестагеновый эффект может вызвать кровотечение из атрофичного эндометрия.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



# ЯРОСЛАВ ЭНД 11-11 2021

## Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- › ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- › Межрегиональная общественная организация «Ассоциация гинекологов-эндокринологов»
- › Российская ассоциация по менопаузе
- › Российское общество акушеров-гинекологов



Российская  
ассоциация  
по менопаузе



### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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



Реклама

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

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

› Научная программа  
Гюзаль Искандеровна  
Табеева  
[doctor.gtab@gmail.com](mailto:doctor.gtab@gmail.com)

› Регистрация участников  
Николай Скибин  
[reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)  
+7 (929) 646-51-66

› Менеджер проекта  
Светлана Ранская  
[pro\\_1@medievent.ru](mailto:pro_1@medievent.ru)  
+7 (926) 610-23-74

› Аккредитация СМИ  
Еремеева Ольга  
[pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)  
+7 (926) 611-23-59

## Альтернативная терапия климактерического синдрома. Инновация для поддержки здоровья женщины в периоде менопаузы

Большинство женщин с наступлением менопаузы страдают выраженным климактерическим синдромом. Одним из эффективных средств его лечения – золотым стандартом считается менопаузальная гормонотерапия. Однако в клинической практике нередки ситуации, когда такая терапия не может быть назначена по ряду причин (наличие противопоказаний, отмена терапии на время хирургических вмешательств и др.). В таких случаях используется альтернативная (негормональная) терапия. На симпозиуме эксперты обсудили оптимальные альтернативные методы лечения климактерических симптомов и профилактики риска развития болезней старения. Особый акцент был сделан на новом продукте – биологически активной добавке к пище Феминатабс®. Ресвератрол, входящий в ее состав, способен купировать менопаузальные расстройства, улучшать качество жизни и благотворно воздействовать на геронпротективные свойства организма.

### Показания и противопоказания к менопаузальной гормонотерапии

Как отметила Вера Ефимовна БАЛАН, д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», президент Российской ассоциации по менопаузе, менопаузальная гормонотерапия (МГТ) климактерических нарушений – единственное вмешательство, продемонстрировавшее в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности<sup>1</sup>. В этих целях МГТ следует назначать женщинам в возрасте до 60 лет и не позднее десяти лет от момента наступления менопаузы. Установлено, что даже самая «тромбо- и онкогенная» МГТ приводит к статистически значимому снижению общей смертности. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рекомендует назначать МГТ при вазомоторных симптомах, генитоуринарном менопаузальном синдроме, гипогонадизме, преждевременном истощении яичников и хирургической менопаузе, а также в целях профилактики потери костной массы и переломов.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации по менопаузе 2015 г. среди показаний к назначению МГТ помимо вазомоторных симптомов с изменением настроения, нарушением сна, урогенитальной атрофией, сексуальной дисфункцией, профилактики и лечения остеопороза предусмотрено низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгию, мышечную боль, снижение памяти. Безусловно, в перечень показаний также входят преждевременная и ранняя менопауза и овариэктомия. Риски МГТ становятся минимальными не только при ее своевременном назначении, но и при учете абсолютных и относительных противопоказаний, адекватном обследовании пациенток и правильной трактовке данных. Абсолютными противопоказаниями к назначению МГТ являются:

- ✓ кровотечения из половых путей неясного генеза;
- ✓ рак молочной железы (РМЖ) и эндометрия;
- ✓ острый гепатит и опухоли печени;
- ✓ острый тромбоз глубоких вен;

- ✓ острая тромбоэмболия;
- ✓ аллергия к ингредиентам МГТ;
- ✓ кожная порфирия.

Отдельно выделяют противопоказания к некоторым половым гормонам. Например, для эстрогенов это РМЖ (эстроген-рецепторно-положительный), рак эндометрия в анамнезе, тяжелая дисфункция печени, для гестагенов – менингиома. Относительные противопоказания связаны с наличием миомы матки, эндометриоза, мигрени, венозного тромбоза и эмболии в анамнезе, семейной гипертриглицеридемии, желчнокаменной болезни, эпилепсии и рака яичников в анамнезе. Оценивая состояние здоровья женщины перед назначением МГТ (проект клинических рекомендаций 2021 г.), необходимо учитывать ее возраст, стадию репродуктивного старения по STRAW+ 10, длительность постменопаузы, наличие ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>), инсулинорезистентности и сахарного диабета, хронических заболеваний печени, мигрени, дислипидемии. Кроме того, следует обращать внимание на такие факторы, как курение, неконтролируемая гипертензия, миома матки и эндометриоз в анамнезе, отягощенный личный или семейный

<sup>1</sup> The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

анамнез по венозным тромбозам, отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, гестационный диабет), повышенный риск РМЖ, коллагеноз и эпилепсия. Эти рекомендации имеют самый высокий уровень убедительности (А) и достоверности доказательств (1). В целях выявления абсолютных и относительных противопоказаний для назначения МГТ проводится обследование, включающее расчет ИМТ, измерение артериального давления, клинический анализ крови и общий анализ мочи, гинекологическое и онкоцитологическое исследование (ПАП-тест).

Профессор В.Е. Балан уточнила, что при толщине эндометрия до 4 мм у женщин в пери- и постменопаузе МГТ не противопоказана. Если толщина эндометрия в фазе менопаузального перехода превышает 5 мм, назначаются прогестагены в течение 12–14 дней и проводится контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза на 5–7-й день менструальноподобного кровотечения. При толщине эндометрия более 5 мм в постменопаузе рекомендовано выполнение гистероскопии с биопсией эндометрия.

Женщинам в возрасте 40–75 лет один раз в два года проводится скрининг молочных желез (маммография в двух проекциях с двойным прочтением рентгенограмм) и УЗИ в качестве дополнительного метода исследования.

Для уточнения потенциального риска атеросклероза выполняются липидограмма и исследование уровня глюкозы и тиреотропного гормона в крови<sup>2</sup>.

Сегодня необходимость коррекции климактерических расстройств

не вызывает сомнений, поэтому при наличии противопоказаний к назначению МГТ можно рассмотреть вопрос об использовании альтернативной, негормональной терапии. При климактерических нарушениях это терапевтические методы, которые обладают сходными с гормонотерапией механизмами действия, но не вызывают отрицательных побочных эффектов, пролиферативной активности в миоме и эндометрии, молочной железе, не повышают тромбогенный потенциал крови. В качестве альтернативы гормонотерапии предлагаются только те лекарственные средства, эффективность которых доказана в плацебоконтролируемых исследованиях.

Показаниями к применению альтернативной терапии являются:

- ✓ абсолютные противопоказания к гормонотерапии;
- ✓ сочетание относительных противопоказаний;
- ✓ отказ пациентки от гормонотерапии;
- ✓ климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- ✓ предстоящее оперативное лечение, требующее отмены МГТ;
- ✓ период обследования перед назначением МГТ;
- ✓ add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия) на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона;
- ✓ онкологические заболевания половых органов в анамнезе;
- ✓ риск развития РМЖ и перенесенный РМЖ.

Альтернативная терапия наиболее эффективна в период перехода к менопаузе.

Арсенал препаратов, используемых в качестве альтернативной терапии климактерических расстройств, представлен селективными эстроген-рецепторными модуляторами (ралоксифен, тамоксифен), нейропептидными блокаторами вазомоторных триггеров (полипептиды триггеров шишковидной железы), ингибиторами обратного захвата серотонина, фитопрепаратами, ресвератролом, бисфосфонатами, плацентарными препаратами и тканевой инженерией.

Установлено, что только влияние на два типа рецепторов эстрогена (РЭ) позволяет получить полный спектр эффектов эстрогеноподобного влияния. РЭ-альфа/бета содержатся во многих тканях и органах, в частности РЭ-альфа – в гипофизе, печени, почках, РЭ-бета – в коре головного мозга, вентрикулярных ядрах гипоталамуса, легких, кишечнике, мочевом пузыре, жировой ткани и т.д. Именно транс-ресвератрол способен оказывать влияние и на РЭ-альфа, и на РЭ-бета.

Резюмируя сказанное, профессор В.Е. Балан констатировала, что МГТ можно считать золотым стандартом выполнения дефицита эстрогенов в пери- и постменопаузе. Наличие объективных и субъективных факторов дает основание для применения альтернативной терапии. В качестве эффективных альтернативных методов используются ресвератрол (преимущественно его активная транс-форма) и традиционные фитоэстрогены. Среди них только транс-ресвератрол характеризуется широким спектром влияния на РЭ-альфа/бета и демонстрирует высокую биодоступность.

### Ресвератрол – молекула молодости и фитоэстроген с уникальным действием

По словам Антонины Александровны СМЕТНИК, к.м.н., заведующей отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский иссле-

довательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», ресвератрол (3,4,5-тригидроксистерильбен) – это фитоалексин, относящийся к классу

полифенольных соединений<sup>3</sup>. Ресвератрол продуцируется более 70 видами растений в ответ на стрессовые воздействия, такие как механическое повреждение, микробная инфекция и ультрафиолетовое излучение. Источниками ресвератрола в пище служат кожура винограда, черника,

<sup>2</sup> Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».

<sup>3</sup> Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 6. P. 493–506.

малина, шелковица и арахис. Фитоалексин в свою очередь является стероидным метаболитом, фитоэстрогеном, вырабатываемым растениями для защиты от поедания животными, что делает растения менее вкусными и трудноусвояемыми.

Существуют две формы ресвератрола – цис- и транс-. Именно транс-форма характеризуется наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Как уже отмечалось, транс-ресвератрол относится к фитоэстрогенам и отличается способностью связываться как с РЭ-альфа, так и с РЭ-бета.

Ресвератрол обладает мультитаргетным эффектом и оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Благоприятное влияние ресвератрола отмечается при сахарном диабете 2-го типа, ожирении, нейродегенеративных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Ресвератрол способен имитировать ограничение калорий, увеличивать расход энергии за счет биогенеза митохондрий, уменьшать накопление жира в печени и активировать сиртуины, что позволяет активно применять его при метаболическом синдроме.

Ресвератрол борется с окислительным стрессом, подавляя повреждение бета-клеток поджелудочной железы, оказывает ингибирующее воздействие на адипокины, приводя к снижению воспаления и резистентности к инсулину. Он не только подавляет эффекты ожирения, но и усиливает метаболизм жировой ткани за счет увеличения активности липогенных ферментов, влияет на микробиоту кишечника и чувство насыщения. Ресвератрол регулирует энергетический обмен

в мышцах за счет увеличения биогенеза митохондрий, что, безусловно, улучшает тканевый метаболизм.

В РКИ использование ресвератрола у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 90 дней приводило к снижению веса, ИМТ, жировой массы, окружности талии и индекса инсулинорезистентности. Кроме того, применение ресвератрола у пациентов с диабетом положительно отражалось на когнитивной функции<sup>4</sup>. Ресвератрол давно известен своей способностью снижать уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивать содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладающих защитными антиатерогенными свойствами. Кроме того, за счет противовоспалительного действия ресвератрол предотвращает повреждение кардиомиоцитов, связанное с воспалением.

В исследовании с участием 75 пациентов с сердечной недостаточностью лечение назначалось в форме экстракта винограда вместе с ресвератролом 8 мг<sup>5</sup>. На фоне терапии увеличивалась выработка противовоспалительного адипонектина и изменялись факторы транскрипции генов, влияющие на воспаление. Ресвератрол также проявлял положительные свойства у пациентов, перенесших инфаркт<sup>6</sup>. При использовании ресвератрола отмечались улучшение диастолической функции левого желудочка, эндотелиальной функции, снижение уровня ЛПНП, предотвращение неблагоприятных гемореологических изменений и уменьшение диастолического давления.

Ресвератрол продемонстрировал способность увеличивать фибринолиз за счет снижения ингибитора

активатора плазминогена 1-го типа. Следовательно, противовоспалительный эффект и воздействие на фибринолиз доказывают его терапевтический потенциал у лиц с высоким риском ССЗ.

Результаты испанского исследования с участием 1000 пациентов с исходно высоким сердечно-сосудистым риском, которые придерживались средиземноморской диеты, показали, что концентрация общих метаболитов ресвератрола в моче напрямую связана с повышением уровня ЛПВП, улучшением в отношении триглицеридов плазмы, частоты сердечных сокращений и уровня глюкозы натощак<sup>7</sup>.

Ресвератрол позитивно влияет на агрегацию тромбоцитов, воспаление, окислительный стресс, уровни липидов, ангиогенез, аутофагию, артериальное давление и энергетический метаболизм. Следовательно, он является потенциально мощным средством для воздействия на ССЗ и снижения риска их развития.

Как известно, одной из причин смертности и инвалидности у людей старшего возраста являются неврологические расстройства – инсульт, эпилепсия, слабоумие, болезнь Альцгеймера и др. В связи с этим особый интерес представляют данные исследований влияния ресвератрола на различные неврологические расстройства. Показано, что ресвератрол регулирует процессы апоптоза, модулируя белки Вах и Bcl-2, вызывает высвобождение нейротрофических факторов, тем самым способствуя выживанию нейронов и олигодендроцитов. Помимо повышения выживаемости клеток ресвератрол регулирует окислительный стресс и воспаление, которые вносят вклад в патогенез заболевания.

<sup>4</sup> Wong R.H.X., Raederstorff D., Howe P.R.C. Acute resveratrol consumption improves neurovascular coupling capacity in adults with type 2 diabetes mellitus // *Nutrients*. 2016. Vol. 8. № 7. P. 425.

<sup>5</sup> Tomé-Carneiro J., González M., Larrosa M. et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013. Vol. 27. № 1. P. 37–48.

<sup>6</sup> Biesinger S., Michaels H.A., Quadros A.S. et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 70. № 1. P. 10–16.

<sup>7</sup> Zamora-Ros R., Urpi-Sarda M., Lamuela-Raventós R.M. et al. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients // *Pharmacol. Res.* 2012. Vol. 65. № 6. P. 615–620.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Установлено, что ресвератрол воздействует на различные аспекты болезни Альцгеймера. Он снижает окислительный стресс за счет ингибирования уровня активных форм кислорода (АФК), увеличения глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и снижения уровня глутатиона, что приводит к торможению процессов перекисного окисления липидов<sup>8</sup>. Ресвератрол ингибирует агрегацию, отложение бета-амилоида, вызывая его деградацию и удаление, что предотвращает ингибируемый бета-амилоидом апоптоз клеток и устраняет первопричину заболевания.

Ресвератрол снижает риск развития деменции у женщин в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 80 здоровых женщин в постменопаузе употребление ресвератрола (75 мг два раза в день) с пищей влияло на функцию мозга. После 14 недель приема добавок сообщалось об улучшении настроения и когнитивных способностей у женщин в постменопаузе из группы высокого риска из-за улучшения цереброваскулярной перфузии<sup>9</sup>.

Ученые изучали влияние ресвератрола на память в процессе старения. В ходе исследования 23 пациента с избыточным весом в возрасте 50–70 лет принимали ресвератрол 200 мг/сут в течение 26 недель. На фоне лечения зафиксировано значительное улучшение функциональной активности гиппокампа (основной области, связанной с функцией памяти). Помимо этого снизились уровень гликированного гемоглобина и масса тела, улучшился метаболизм глюкозы. Иссле-

дователи пришли к заключению, что ресвератрол играет важную роль в поддержании здоровья мозга во время старения<sup>10</sup>.

С момента открытия ресвератрола было проведено множество исследований широкого спектра его фармакологических свойств. Исходя из результатов исследований можно утверждать, что ресвератрол обладает большим потенциалом в лечении ряда неврологических заболеваний, а также демонстрирует перспективные возможности в управлении проявлениями, связанными с менопаузой и старением.

Немаловажной считается способность ресвератрола предотвращать возрастные изменения кожи. Благодаря антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового излучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению, оказывает ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом.

Ресвератрол обладает противовозрастным эффектом. Он ингибирует ядерный фактор каппа-бета (NF- $\kappa$ B) и положительно влияет на процессы деления, репарации и аутофагии митохондрий в кардиомиоцитах. Как следствие – замедление индуцированного повреждением ДНК старения, восстановление процессов деления митохондрий и аутофагии при их повреждении.

Можно предположить, что потенциальное положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни – результат суммирования его эффектов на разные аспекты здоровья человека.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что перевод многообещающих результатов фундаментальных научных исследований в плоскость клинических исследований крайне затруднен из-за фармакокинетики ресвератрола, обусловленной его быстрым метаболизмом и низкой биодоступностью<sup>11</sup>. Были определены различные методы повышения биодоступности ресвератрола. Так, проблема его быстрого метаболизма и низкой биодоступности может быть решена за счет создания наноставов (например, спрей наноэмульсии, таблетированная наноэмульсия).

Сублингвальный путь приема ресвератрола имеет определенные преимущества, поскольку позволяет обойти печеночный цикл, избежать эффекта первого прохождения через печень<sup>12</sup>. Благодаря сильно васкуляризированной слизистой оболочке сублингвальный путь обеспечивает более высокое и быстрое всасывание активных ингредиентов. В результате повышаются биодоступность и скорость действия.

Применение ресвератрола с витамином Е и витамином D эффективно при ряде симптомов менопаузы. Транс-ресвератрол, снижая вазомоторные симптомы и оказывая антиоксидантный и противовозрастной эффекты, повышает чувствительность к витамину D. Собственно витамин D считается важным компонентом в профилактике остеопороза, поддержке иммунной сис-

<sup>8</sup> Liu G.-S., Zhang Z.-S., Yang B. et al. Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence-accelerated mice // *Life Sci.* 2012. Vol. 91. № 17–18. P. 872–877.

<sup>9</sup> Wong R.H.X., Evans H.M., Howe P.R.C. et al. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women // *Menopause.* 2017. Vol. 24. № 8. P. 916–922.

<sup>10</sup> Witte A.V., Kerti L., Margulies D.S., Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. № 23. P. 7862–7870.

<sup>11</sup> Pannu N., Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 2237–2251.

<sup>12</sup> Fratter A., Semenzato A. New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2011. Vol. 33. № 5. P. 443–449.

темы и общего здоровья. Витамин E, демонстрируя антиоксидантный эффект и влияние на зону терморегуляции в гипоталамусе, усиливает антиоксидантный эффект ресвератрола. Немаловажно, что ресвератрол оказывает эстрогеноподобное действие на кости, увеличивая экспрессию генов остеопротегерина – защитного белка, который блокирует RANKL (рецептор активатор ядерного транскрипционного фактора NF-kB), чтобы противодействовать дифференцировке остеокластов на стадии предшественника и зрелых форм. Как фитоэстроген, ресвератрол регулирует рецепторы витамина D в остеобластоподоб-

ных клетках и влияет на формирование костной ткани<sup>13</sup>. Комбинация витамина D с ресвератролом повышает внутриклеточную концентрацию последнего, активацию РЭ-бета и экспрессию рецептора витамина D, что приводит к увеличению биодоступности ресвератрола и витамина D. В результате повышается их способность быстро проникать сквозь клеточную мембрану и достигать тканей-мишеней<sup>14</sup>. В данном аспекте интерес представляет Феминатабс® – сублингвальные таблетки, содержащие 10 мг ресвератрола, 400 МЕ витамина D и 12 мг витамина E. Феминатабс® может использоваться в качестве дополни-

тельного источника ресвератрола, витаминов D и E в следующих клинических ситуациях:

- при наличии абсолютных противопоказаний к МГТ;
- в случае нежелания пациентки принимать МГТ;
- при невозможности обратиться к гинекологу в настоящий момент;
- при временной отмене МГТ, например на период хирургического вмешательства;
- на этапе обследования перед назначением МГТ;
- в перименопаузе – при аменорее менее шести месяцев и наличии симптомов климактерического синдрома.

### Фармакология ресвератрола, или Нанотехнологии в современной терапии климактерических нарушений

**П**рофессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Елена Николаевна КАРЕВА рассмотрела особенности ресвератрола с позиции фармакологии. Как известно, ресвератрол – молекула растительного происхождения, один из основных фитоэстрогенов. С одной стороны, ресвератрол – мощный антиоксидантный фитоалексин, с другой – он хорошо связывается не только с РЭ-альфа/бета, но и с мембранными рецепторами<sup>15</sup>. Ресвератрол оказывает модулирующее действие на такие сигнальные молекулы, как цитокины, каспазы, NF-kB, Notch, ПК-А, молекулы адгезии (ICAM, VCAM), фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, сиртуин 1-го типа и др. Значение имеет активация сиртуинов – белков, контроли-

рующих восстановление нормальной структуры ДНК и осуществляющих эпигенетический контроль функционирования собственной клетки. Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты ресвератрола прежде всего обусловлены снижением экспрессии NF-kB через активацию сиртуинов, увеличением синтеза детоксикационных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, удерживающих концентрацию активных форм кислорода в пороговых значениях. В результате торможения экспрессии NF-kB уменьшаются количество воспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа), уровень MDA как показателя перекисного окисления липидов и т.д. Противовоспалительные свойства ресвератрола обусловлены антиоксидантной активностью и способностью ингибировать ферменты, участвующие в производстве эйкозаноидов. Как известно, в целом влияние на воспаление – один из механизмов воздействия ресвератро-

ла на иммунный ответ. Ресвератрол может уменьшать экспрессию Толл-подобных рецепторов и провоспалительных генов, снижая гиперактивность иммунной системы.

Сегодня активно обсуждается влияние ресвератрола на тромбоцитарное звено. В исследовании R. Giordo и соавт.<sup>16</sup> показано, что ресвератрол может снижать агрегацию и выработку АФК тромбоцитами, повышать продукцию синтеза оксида азота тромбоцитами и их апоптоз. Между тем надо понимать, что ресвератрол проникает фактически во все клетки организма, положительно влияя на их жизнеобеспечение.

Эффекты ресвератрола зависят от дозы. Например, в наномолярных концентрациях ( $10^{-9}$  моль) проявляется его антиоксидантная активность, в микромолярном диапазоне ( $10^{-6}$  моль) ресвератрол демонстрирует эффекты селективного модулятора РЭ, цито-, кардио-, нейропротектора и др. Нейропротекторная функция ресвератрола прежде всего заключается в клиренсе амилоидов. Кроме того, его нейропротекторные свойства связаны с активацией через NF-kB сиртуинов с последующим влиянием на P53, циклооксигеназу 2-го типа.

<sup>13</sup> Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2.8) // *Endocrinology*. 1992. Vol. 130. № 5. P. 2597–2601.

<sup>14</sup> Uberti F, Morsanuto V, Aprile S. et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue // *J. Ovarian. Res.* 2017. Vol. 10. № 1. P. 61.

<sup>15</sup> Bhat K.P.L., Kosmeder J.W., Pezzuto J.M. Biological effects of resveratrol // *Antioxid. Redox. Signal.* 2001. Vol. 3. № 6. P. 1041–1064.

<sup>16</sup> Giordo R., Zinellu A., Eid A.H. et al. Therapeutic potential of resveratrol in COVID-19-associated hemostatic disorders // *Molecules*. 2021.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях, ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Стимулируя сиртуины, ресвератрол опосредованно влияет на белки семейства FOXO (forkhead box O) – транскрипционные факторы генов, ответственные за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы. В экспериментальных исследованиях продолжительность жизни животных с нокаутными сиртуинами была гораздо меньше по сравнению с таковой у неночаутных животных. Следовательно, восполняя недостаток с помощью ресвератрола, можно увеличить продолжительность их жизни. Необходимо помнить, что при старении нарушаются процессы деления митохондрий, а также восстановление аутофагии при их повреждении. Ресвератрол способен предупреждать патологические изменения в митохондриях при их возникновении.

Безусловно, любое действующее вещество (активный компонент) должно обладать благоприятным соотношением «эффективность – безопасность». Безопасность ресвератрола подтверждена результатами более 240 РКИ. Ресвератрол характеризуется хорошей переносимостью в отсутствие токсических эффектов<sup>17</sup>. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, дискомфорт) при приеме высоких доз ресвератрола (2,5 или 5 мг/сут) носят обратимый и слабо выраженный характер. Важно, что ресвератрол даже в высоких дозах (до 200 мг/кг) лишен генотоксичности, эмбриотоксических и тератогенных эффектов. Ресвератрол безопасен в дозах до 5 мг/сут при использовании в монорежиме или комбинации с другими нутриентами. Его доза зависит от конкретного заболевания. Самые высокие дозы применяются в онкологии. Так, снижение риска колоректального

рака достигается на фоне применения ресвератрола в дозе от 2 до 290 мг/сут. Уменьшение параметров уровня опухолевых маркеров наблюдается при использовании препарата в дозе 2,5 г/сут, улучшение эндотелиальной функции – в дозе от 30 мг/сут.

«В данном случае речь идет о ресвератроле как о смеси оптических изомеров», – уточнила профессор Е.Н. Карева. Его биодоступность переменна, что связано с микробиотой кишечника и метаболизмом части вещества еще до поступления в кровоток. Пища также может препятствовать абсорбции ресвератрола и замедлять время до достижения пиковой концентрации в плазме.

Один из способов повысить биодоступность – использовать микронизированный ресвератрол вместо стандартного. Микронизированный ресвератрол демонстрирует значительно более высокую концентрацию в плазме (1942 нг/мл) по сравнению со стандартным ресвератролом (538 нг/мл). Но под воздействием ферментов цитохрома P450 он активно метаболизируется в печени до 20 метаболитов с разной гормональной активностью. Фармакокинетика транс-ресвератрола характеризуется циркадными вариациями с пиком в утренние часы. Не случайно его использование утром между приемами пищи ассоциируется с высокой биодоступностью.

Повысить биодоступность транс-ресвератрола и избежать фармакокинетической переменности помогает сублингвальный способ применения. Доказано, что сублингвальный прием – оптимальная форма доставки транс-ресвератрола, позволяющая миновать первичное прохождение через печень и достигать высоких концентраций вещества в плазме крови. Сублингвальный прием транс-ресвератрола способствует снижению выраженности приливов, дискомфорта в сердце, физического, психического, сустав-

ного и мышечного дискомфорта, вегетососудистых проявлений менопаузального синдрома и т.д.

По мнению докладчика, важным показателем эффективности и безопасности ресвератрола является его влияние на качество жизни. В 12-недельном РКИ подтверждена способность ресвератрола повышать качество жизни здоровых женщин в менопаузе<sup>18</sup>.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом двух-периодном 24-месячном исследовании регулярный прием ресвератрола 75 мг два раза в день замедлял потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у женщин в постменопаузе без явного остеопороза<sup>19</sup>. При этом защитное действие ресвератрола на кости было более выраженным у женщин, принимавших витамин D и кальций. Ресвератрол потенцирует действие витамина D<sub>3</sub> на костно-минеральный обмен. Почему это актуально? Еще в 2005 г. была выявлена высокая распространенность недостаточности витамина D у женщин в постменопаузе с остеопорозом и другими нарушениями опорно-двигательного аппарата. В связи с этим добавление витамина D рекомендуется тем, кто хочет предотвратить остеопороз, в том числе женщинам в менопаузе. Рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях и органах. Механизм взаимодействия витамина D с ресвератролом обусловлен увеличением аффинитета рецепторов витамина D к самому витамину D, активацией формирования гетерокомплекса с вспомогательным гетеропартнером ретиноидным X-рецептором, стимуляцией сиртуинов.

Важно также поддерживать нормальный уровень витамина E (альфа-токоферола) в организме. Дело в том, что витамин E положительно влияет на уровень эндорфинов, продукция которых на фоне дефицита эстроге-

<sup>17</sup> Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // Nature. 2006. Vol. 444. № 7117. P. 337–342.

<sup>18</sup> Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F. et al. Influence of equal and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study // Maturitas. 2017. Vol. 96. P. 77–83.

<sup>19</sup> Wong R.H., Zaw J.J.T., Xian C.J., Howe P.R. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial // J. Bone Miner. Res. 2020. Vol. 35. № 11. P. 2121–2131.

нов во время менопаузы уменьшается и повышается концентрация норэпинефрина, норадреналина. Установлена прямая корреляция между снижением уровня эндорфинов и повышением риска развития приливов. Витамин E увеличивает продукцию эндогенного эндорфина. Именно такая комбинация (трансресвератрол, витамин D и витамин E) входит в состав биологически активной добавки к пище Феминатабс®. Феминатабс® представляет собой растворимые таблетки, изготовленные по технологии сублингвальных нанотаблеток (Sublingual Nanotablet Technology) и содержащие трансресвератрол, витамин E и витамин D<sub>3</sub>. Фармацевтическая форма растворимой в полости рта таблетки

выбрана не случайно: она позволяет абсорбировать активные ингредиенты сублингвальным путем. Феминатабс® принимают по одной таблетке в сутки, оптимальное время приема – в первой половине дня.

Профессор Е.Н. Карева отметила, что данная комбинация хорошо изучена и может применяться в качестве альтернативной терапии при менопаузе, особенно у пациенток со стероидофобией. В заключение эксперта перечислила основные преимущества таблетки, созданной с помощью Sublingual Nanotablet Technology:

- таблетка с маслянистой сердцевиной из поверхностно-активных веществ, диспергированных в матрице, состоящей из полиола и полисахаридов;

- технология изготовления нанотаблеток основана на системе доставки наноэмульсии и позволяет получить небольшие диспергируемые таблетки, которые прилипают к слизистой оболочке языка;
- система доставки способствует всасыванию липофильных и низкомолекулярных соединений через сублингвальный кровоток;
- сублингвальный путь позволяет обойти печеночный метаболизм и избежать эффекта первого прохождения;
- благодаря сильно васкуляризованной слизистой оболочке сублингвальный путь обеспечивает более полное и быстрое всасывание активных ингредиентов, что ассоциируется с повышенной биодоступностью и высокой скоростью действия.

### Антиоксиданты в современной нутрициологии

**Ж**енщины, вступающие в климактерический период, как правило, сталкиваются с множеством проблем, обусловленных стрессом, усталостью, старением кожи, увеличением массы тела, остеопорозом, приливами, раздражительностью, снижением либидо, бессонницей. Юлия Борисовна МОСКВИЧЕВА, к.м.н., врач-диетолог отделения гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, акцентировала внимание участников симпозиума на способности активных пищевых компонентов положительно влиять на проявления климактерического синдрома.

Кожа – один из основных органов, со стороны которого наглядно видны изменения, связанные со старением. Среди видов старения выделяют хроно-, фото- и гликостарение (отложение продуктов гликозилирования). Воздействовать на факторы фото- и гликостарения можно с помощью диеты и приема различных пищевых веществ.

Поддержка здоровья женщины в менопаузе затрагивает различные аспек-

ты. Однако первое место отводится здоровой диете. Одним из основных руководств по питанию женщин является национальное руководство «Нутрициология и клиническая диетология» 2020 г., предназначенное для врачей всех специальностей<sup>20</sup>.

Сегодня в ведущих международных и национальных руководствах постулируются законы оптимального питания, предусматривающие соответствие энерготрат энергопотреблению и обязательное потребление основных пищевых веществ в физиологически необходимых соотношениях. Между тем, по данным эпидемиологического исследования фактического питания и алиментарно-зависимых заболеваний, в нашей стране снижается потребление молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, фруктов и овощей, в связи с чем возрастает дефицит полиненасыщенных жирных кислот, трех витаминов и более (витаминов С, А, Е, D и др.), кальция, йода, фтора, селена, цинка и пищевых волокон. Одновременно увеличивается потребление животных жиров, что вносит существенный вклад в рост таких алиментарно-зависимых заболеваний, как ожирение, анемия, атероскле-

роз, гипертоническая болезнь, диабет, остеопороз, запор. Возникает вопрос о необходимости ограничения объема потребляемой пищи с одновременным увеличением разнообразия пищевого рациона для ликвидации дефицита микронутриентов.

Следует отметить, что благодаря доказательной медицине получены новые данные о роли так называемых минорных биологически активных веществ в сохранении женского здоровья. К ним относятся фитостерины, сапонины, флавоноиды, фитонциды, фитоалексины, танины, лигнаны, индолы.

Ресвератрол является природным фитоалексином, полифенолом и относится к группе фитоэстрогенов. В растениях ресвератрол синтезируется в ответ на механическую травму, ультрафиолетовое облучение и грибковые атаки. Он обладает мощным антиоксидантным, нейропротекторным, противовоспалительным и противоопухолевым действием.

Всем известен французский парадокс, который заключается в сравнительно низком уровне у населения Франции сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний при высококалорийном рационе питания и обилии в нем жиров. Одним из объяснений такого парадокса считается употребление

<sup>20</sup> Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2020.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

французами красного сухого вина, содержащего ресвератрол. Исследования показали, что ресвератрол воздействует на терапевтические мишени (нормализация артериального давления, снижение уровня липидов, ЛПНП, провоспалительных цитокинов и др.) в целях профилактики ССЗ<sup>11</sup>.

Ожирение также является врагом женской красоты, особенно в период менопаузы. Ресвератрол оказывает положительный эффект на жировую ткань, поджелудочную железу, печень, способствует сохранению мышечной массы.

Ресвератрол помогает корректировать климактерический синдром. В исследованиях ресвератрол влиял на такие менопаузальные симптомы, как приливы, расстройство сна, перебои в работе сердца, депрессивное настроение, раздражительность, тревожность, умственное и физическое истощение, сексуальные проблемы, сухость влагалища, проблемы с мочевым пузырем, дискомфорт в суставах и мышечная боль.

Благодаря антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание АФК в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению. Ресвератрол оказывает ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под воздействием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом<sup>21</sup>. Не случайно ресвератрол входит в состав ряда косметических средств.

Пищевыми источниками ресвератрола считаются кожура красного и белого винограда, красное и белое вино, черника, голубика, фисташки, арахис, шелковица, темный шоколад. По оценкам, употребление 1,5 бокала красного вина в день обеспечивает поступление в организм 2,56 мг ресвератрола, но только если его принимать в утрен-

ние часы. Дело в том, что биодоступность ресвератрола наиболее высока именно в это время суток. Правда, данный способ не очень согласуется с повседневным рабочим ритмом и его вряд ли стоит рекомендовать пациентам в качестве метода профилактики менопаузальных симптомов.

В то же время ресвератрол, по образу выражению профессора Фариды А. Бадриа, «не прибавляет годы к жизни, но может прибавлять жизнь к годам». Ученый также делает акцент на синергизме компонентов и концепции использования многоцелевых добавок для воздействия на разные органы-мишени.

Примером такого синергизма компонентов служит биологически активная добавка Феминатабс®. Входящие в ее состав соединения жирорастворимых витаминов E и D выступают в качестве синергистов антиоксидантной активности ресвератрола. Феминатабс® содержит 10 мг ресвератрола, 10 мкг витамина D (400 ME) и 12 мг витамина E. Например, чтобы получить такое соотношение компонентов из продуктов питания, нужно выпить четыре бокала вина (640 ккал), съесть около 1 кг сыра (3920 ккал) и один багет (390 ккал).

Новым источником ресвератрола стала рейнутрия японская. В ее корневищах содержится 17% ресвератрола, а в очищенных экстрактах – 90%<sup>20</sup>.

Важным преимуществом является и новая сублингвальная форма доставки<sup>22</sup> ресвератрола, которая характеризуется относительно быстрым началом действия – пиковая концентрация свободного ресвератрола (без учета его метаболитов) в плазме крови достигается примерно через 15 минут после приема сублингвальной таблетки, что значительно быстрее, чем при использовании традиционных таблеток свободного ресвератрола (60–120 минут), отсутствием деструкции вследствие обхода печени, возможностью снижения дозировки из-за высокой биодоступности, отсутствием не-

обходимости в запивании водой или разжевывании.

Основные функции витамина D связаны с поддержанием гомеостаза кальция и фосфора, осуществлением процессов минерализации костной ткани. Кроме того, витамин D активизирует антимикробную и противовирусную защиту, подавляет воспалительные реакции, участвует в регуляции секреции инсулина, углеводного и липидного обмена, влияет на когнитивно-ментальные функции.

В свою очередь витамин E осуществляет антиоксидантную защиту от свободных радикалов, участвующих в процессах старения, в том числе кожи, развития ССЗ и рака. Он также препятствует избыточному тромбообразованию, участвует в регуляции диаметра кровеносных сосудов.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что витамины и биологически активные минорные вещества – незаменимые пищевые вещества природного происхождения в отличие от лекарственных препаратов. Их можно принимать здоровым людям в качестве профилактики заболеваний. Источниками поступления служат пища, витаминно-минеральные комплексы и биологически активные добавки.

### Заключение

**П**одводя итог, А.А. Сметник отметила, что наличие противопоказаний к МГТ у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе позволяет использовать альтернативные или негормональные методы лечения. В настоящее время в арсенале практикующих врачей появился новый продукт Феминатабс® в форме сублингвальных таблеток, содержащий 10 мг ресвератрола, 400 ME витамина D и 12 мг витамина E. Комплекс компонентов, входящий в состав Феминатабс®, положительно влияет на различные состояния, связанные с менопаузой и старением. ❖

<sup>21</sup> Chen M.-I., Li J., Xiao W.-R. et al. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UVA irradiated HaCaT cells // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006. Vol. 31. № 5. P. 635–639.

<sup>22</sup> Blanchard O.L., Friesenhahn G., Javors M.A., Smoliga J.M. Development of a lozenge for oral transmucosal delivery of trans-resveratrol in humans: proof of concept // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 2. P. e90131.



Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ 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**

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

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



Организаторы:



# Расписание мероприятий Академии ОТТА

27-28  
августа

Научно-практическая школа «Гиперпролиферативные заболевания органов репродуктивной системы»

8-9  
октября

Научно-практическая школа по репродуктологии

29  
октября

Дискуссионный клуб ОТТА

3-4  
декабря

Научно-практическая школа «Прогнозирование и профилактика плацентарной недостаточности»

17-18  
декабря

Рождественская встреча Академии Отта



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17-19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор: 000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7(495)518-26-70  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

KST







#### Организаторы



Департамент  
здравоохранения  
города Москвы



Сообщество  
анестезиологов-  
реаниматологов столицы



Московское научное  
общество анестезиологов-  
реаниматологов



Ассоциация акушерских  
анестезиологов-реанимато-  
логов (АААР)

#### Конгресс-оператор

АНО ДПО «Институт  
непрерывного медицинского  
образования»

Москва, Чонгарский бульвар, д. 9

Тел. +7 (495) 174-70-01

✉ [info@inmo.org.ru](mailto:info@inmo.org.ru)

[www.inmo.org.ru](http://www.inmo.org.ru)

МОСКВА, ЦМТ



3–4 СЕНТЯБРЯ 2021 ГОДА

# VI МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

1. Отчеты главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко и по детской анестезиологии и реаниматологии И.И. Афукова
2. Роль медицинской сестры в анестезиологии и реанимации
3. Роль анестезиолога-реаниматолога при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях
4. Роль анестезиолога-реаниматолога у детей
5. Цифровая реанимация
6. Контроль температуры тела у реанимационного пациента
7. Ультразвуковая навигация
8. Управление гемодинамикой
9. Вопросы респираторной терапии
10. Инфекции и сепсис
11. Экстракорпоральная детоксикация
12. COVID-19
13. Нутрициология
14. Ранняя реабилитация больных
15. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

[www.ar-mos.com](http://www.ar-mos.com)



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



III Всероссийский  
научно-практический конгресс  
с международным участием  
«Инновации в акушерстве,  
гинекологии и репродуктологии»



## III Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»

**20–22 октября 2021 года, Санкт-Петербург**

**Место проведения: Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2, гостиница «Санкт-Петербург»**

**Формат проведения: online и offline**

**Трансляция на сайте [www.webinars.1med.spb.ru](http://www.webinars.1med.spb.ru)**

**Конгресс посвящен 135-летию со дня основания Российского акушерско-гинекологического общества в Санкт-Петербурге**

### **Организаторы конференции**

- Министерство здравоохранения РФ
- ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Российское общество акушеров-гинекологов

**Руководитель конгресса:** ректор ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, академик РАН, профессор С.Ф. Багненко

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лечению гинекологических заболеваний, лапароскопической хирургии, перинатальному акушерству, репродуктологии из России, Франции, Германии, Италии, Израиля, Австрии, Грузии, Армении, Казахстана, Беларуси и других стран.

Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями запланированы прямые трансляции операций, а также прямые телемосты с ведущими клиниками России, Франции и Италии.

В рамках конгресса предусмотрено проведение пре-конгресса с обучающими научно-практическими тренингами врачей под руководством ведущих отечественных специалистов и зарубежных экспертов по наиболее актуальным проблемам оперативной гинекологии (19–20 октября).

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

По окончании конгресса его участникам будет выдан диплом-сертификат НМО.

**Подробнее о мероприятии на сайте [www.1med.spb.ru](http://www.1med.spb.ru)**

# ГОВОРЯТ, ВРЕМЯ БЕРЁТ СВОЕ,

# А Я НЕ СОГЛАСНА



Новое поколение фитоэстрогенов  
от Abbott – компании №1  
по препаратам женских половых  
гормонов для применения  
в эндокринной гинекологии<sup>1</sup>



**ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛ** –  
фитоэстроген, антиоксидант



**ВИТАМИНЫ D и E** способствуют  
профилактике возраст-  
ассоциированных заболеваний<sup>2-4</sup>



Сублингвальная форма обеспечивает  
**ВЫСОКУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ**<sup>2-4</sup>



**1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ**<sup>5</sup>

 **Abbott**

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва,  
Ленинградское шоссе, дом 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: 8 (495) 258-42-80, факс: 8 (495) 258-42-81, www.ru.abbott

1. В Российской Федерации. Данные ООО «АЙКЬОВИА Солюшнс», полученные из баз данных «Различный аудит ГПС» и БАД в РФ», «Бюджетный аудит в РФ (искл. ДЛО и РПО)», «ДЛО (ОНПС/ВЗН) в РФ» и «Региональная пилота в РФ», корпорации «Эбботт» является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в отечественных и в ценах производителя в эндокринной гинекологии (группы ГОЗС «Эстрогены, исключая ГОЗ3А, ГОЗЕ, ГОЗФ», ГОЗ30 и «Прогестаны, исключая ГОЗ3А, ГОЗФ», ГОЗ3Г «Эстрогены в комбинации с прогестагеном, исключая ГОЗ3А», ГОЗ3Г «Надоэстроны и прочие стимуляторы овуляции и ГОЗ3Х «Прочие половые гормоны и их аналоги (классификация ЕРМРА)» в 2019 и 2020 г. 2. Lai C, Y. Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals. J Med Food. 2011; 14 (1): 1352-1362. 3. Aungst L, Rainer S. Importance of Vitamin D to Postmenopausal Women's Health. The Journal for Nurse Practitioners. 2014; 10 (9): 653-659. 4. Zava S, Kadambari A, Zava M. The Effect of Vitamin E on Hot Flashes in Menopausal Women. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2007; 04 (4): 204-207. 5. Свидетельство о государственной регистрации: RU 7799 11003 R 000918 03 21 от 22.03.2021 г.

Свидетельство о государственной регистрации: № RU 7799 11003 R 000918 03 21 от 22.03.2021 г. Биологически активная добавка к пище «ФЕМИНАТАБС (FEMINATABS)» (таблетки массой 170 мг). Производители: Labovna S.p.a., I-31036, Via N. Sardo, 35 (Италия (ИВ)). Адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: I-31036, Италия (ИВ) – Via F. Fla 53). Итальянские реализации для реализации «Феминатабс». Место реализации определяется национальным законодательством государства-члена Евразийского экономического союза. Область применения: а) как биологически активной добавки к пище – источник витаминов D и ресвератрола. Рекомендации по применению: взрослым по 1 таблетке 1 раз в день во время еды до полного расщепления. Продолжительность приема – 1 месяц. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Условия хранения: хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Предхранять от нагрева и влаги. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью. СИОП от 21.04.2021 на основании СГР от 22.03.2021.

RUS2190633 (v1.0)

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

