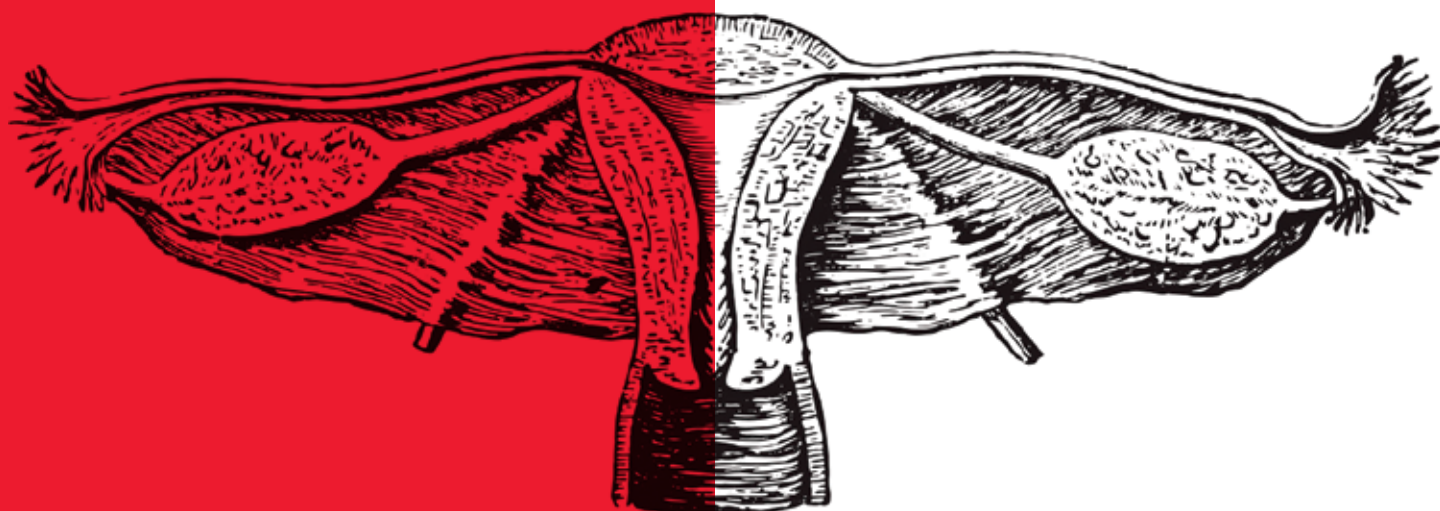


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **34** **ТОМ 18**  
**2022**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 3

Негормональная  
терапия  
при генитоуринарном  
менопаузальном  
синдроме

6

Прогностическая  
значимость  
пренатальной  
диагностики  
у пациенток  
после  
экстракорпорального  
оплодотворения

14

Роль гомоцистеина  
в патогенезе  
аномальных  
маточных кровотечений  
у девочек-подростков

32



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

18–19  
НОЯБРЯ  
2022



# МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО: ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ К РОДАМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ

О ВНЕДРЕНИИ  
СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В РЕПРОДУКТИВНУЮ МЕДИЦИНУ

Реклама

КООРДИНАТОР  
КОНФЕРЕНЦИИ:

Ямщикова Алина

[learn@spbmedika.ru](mailto:learn@spbmedika.ru)

+7 (812) 775-03-41, добавочный 1057



ФГБНУ "НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта"

Эффективная фармакотерапия. 2022.  
Том 18. № 34.  
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. 2022.  
Volume 18. Issue 34.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
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)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
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 E. KARATEEV, *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)*  
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

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,  
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,  
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, 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

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,  
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,  
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

### 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. KHEBNIKOVA,  
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**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **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, Г.Х. ВИКУЛОВ, 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

**Корректоры** Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

**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**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **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, G.Kh. VIKULOV, 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

**Correctors** Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Е.В. ТИХОМИРОВА, В.Е. БАЛАН, Е.В. КРУЧИНИНА,  
П.В. БАЛАН, Ю.П. ТИТЧЕНКО, Т.В. ЛОВЫГИНА, В.Я. ЯЦЮК  
Возможности негормональной терапии  
при генитоуринарном менопаузальном синдроме 6
- Н.Ф. КУНЕСШКО, М.И. КУЗНЕЦОВ, Ж.Б. ФИЦЕВА  
Прогностическая значимость пренатальной диагностики  
у пациенток после ЭКО, перенесших COVID-19 14

## Ретроспективные исследования

- Н.Г. ЖИЛИНKOVA, С.В. АПРЕСЯН  
Антибиотикорезистентность возбудителей послеродового  
эндометрита в условиях современного мегаполиса 18

## Обзор

- М.А. ТЕРЕХОВ, О.А. ПУСТОТИНА  
Урогенитальные расстройства у женщин  
с вульвовагинальной атрофией:  
проблемы и подходы к терапии (обзор литературы) 22

## Лекции для врачей

- Л.Д. ШОГИРАДЗЕ, В.В. КОВАЛЕВА, Викт.В. КОВАЛЕВА  
Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных  
кровотечений у девочек-подростков 32
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА,  
Ю.А. КИРИЛЛОВА, П.Ф. КУРБАНОВА, А.В. НИКИШИНА  
Выращивание собственных тканей влагалища  
с помощью тканевой инженерии 38

## Клиническая практика

- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА,  
Ю.А. КИРИЛЛОВА, Д.Ю. ГРИПАС, С.К. ИМШЕНЕЦКАЯ  
Мозаичный вариант синдрома Тернера 42

## Медицинский форум

- Заболевания шейки матки, вирус папилломы человека,  
неоплазии – управление рисками.  
Клинический практикум 46
- Лечение вагинальных инфекций: какие опции? 50
- Антибиотики в практике гинеколога 54
- Современные подходы к терапии вульвовагинального  
кандидоза. Листаем клинические рекомендации 58

# Contents

## Clinical Studies

- Ye.V. TIKHOMIROVA, V.Ye. BALAN, Ye.V. KRUCHININA,  
P.V. BALAN, Yu.P. TITCHENKO, T.V. LOVYGINA, V.Ya. YATSYUK  
Possibilities of Non-Hormonal Therapy for Genitourinary  
Menopausal Syndrome
- N.F. KUNESHKO, M.I. KUZNETSOV, Zh.B. FITSEVA  
Prognostic Significance of Prenatal Diagnosis in Patients  
After IVF, Who Underwent COVID-19

## Retrospective Studies

- N.G. ZHILINKOVA, S.V. APRESYAN  
Antibiotic Resistance of Postpartum Endometritis Agents  
in Modern Megapolis

## Review

- M.A. TEREKHOV, O.A. PUSTOTINA  
Urogenital Disorders in Women  
with Vulvovaginal Atrophy:  
Problems and Approaches to Therapy (Literature Review)

## Clinical Lectures

- L.D. SHOGIRADZE, V.V. KOVALEVA, Vikt. V. KOVALEVA  
The Role of Homocysteine in the Pathogenesis of Abnormal  
Uterine Bleeding in Adolescent Girls
- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,  
Yu.A. KIRILLOVA, P.F. KURBANOVA, A.V. NIKISHINA  
The Cultivation of Autologous Vaginal Tissue by Tissue  
Engineering

## Clinical Practice

- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,  
Yu.A. KIRILLOVA, D.Yu. GRIPAS, S.K. IMSHENETSKAYA  
Mosaic Variant of Turner Syndrome

## Medical Forum

- Cervical Diseases, Human Papillomavirus,  
Neoplasia – Risk Management.  
Clinical Practice
- Treatment of Vaginal Infections: What Are the Options?
- Antibiotics in the Practice of a Gynecologist
- Modern Approaches to the Treatment of Vulvovaginal  
Candidiasis. Flipping Through Clinical Recommendations

# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2022 ГОД

## Второе полугодие

**20 Сентября**

XVI научно-практическая конференция  
*«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции. COVID-19»*

**30 Сентября**

IV научно-практическая конференция  
*«Междисциплинарные аспекты инфекционных болезней у детей: дифференциальная диагностика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний»*

**5-6 Октября**

XX научно-практическая конференция с международным участием  
*«Современные проблемы педиатрии»*

**18 Октября**

XIV научно-практическая конференция  
*«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2022 года»*

**9 Ноября**

V Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов  
*«Хронические патологические состояния в неврологии: реалии, перспективы и юридические аспекты»*

**17-18 Ноября**

II научно-практическая конференция  
*«Актуальные вопросы терапии: Сохраняя традиции Боткинской школы»*

**18 Ноября**

VII научно-практическая конференция  
*«Современная гериатрия: проблемы и решения»*

**1-2 Декабря**

XVII междисциплинарная научно-практическая конференция  
*«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»*

Реклама



# Возможности негормональной терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме

Е.В. Тихомирова, к.м.н., В.Е. Балан, д.м.н., проф., Е.В. Кручинина, к.м.н., П.В. Балан, к.б.н., Ю.П. Титченко, к.м.н., Т.В. Ловыгина, В.Я. Яцюз, д.ф.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Тихомирова, heltik03@gmail.com

Для цитирования: Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Возможности негормональной терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-6-12

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) – неотъемлемая часть генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) и второе (после симптомов климактерического синдрома) по частоте показание для назначения менопаузальной гормонотерапии. Золотым стандартом лечения симптомов ГУМС считается системная или локальная гормональная терапия в различных формах. Однако к применению любых эстрогенов, включая локальные формы эстриола, имеются противопоказания, главным из которых является рак молочной железы, в частности в анамнезе. Кроме того, пациентки часто отказываются от приема гормональной терапии, в том числе локальной. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск безопасных негормональных препаратов, облегчающих симптомы урогенитальной атрофии.

**Цель** – сравнить эффективность и безопасность применения двух схем негормонального крема дозированного и геля Эстрогиал, созданного на основе низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и фитокомплекса флавоноидов (экстрактов клевера, календулы и хмеля), для уменьшения интенсивности симптомов ВВА в пери- и постменопаузе.

**Материал и методы.** 90 участниц исследования с симптомами ГУМС слепым методом были рандомизированы в две группы. Первую составили 30 пациенток, получавших крем дозированный Эстрогиал интравагинально по 2 мл один раз в сутки в течение 21 дня, вторую – 30 пациенток, применявших гель Эстрогиал интравагинально по 2 мл два раза в сутки в течение 21 дня. Гель вводился глубоко во влагалище. В контрольную группу вошли 30 пациенток, не получавших терапии. Продолжительность исследования составила 28 дней. Во время визитов 0, 1, 2 и 3 оценивали степень выраженности симптомов ВВА (сухость, жжение/зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)).

**Результаты.** У пациенток всех групп ВАШ соответствовал  $6,8 \pm 0,98$  балла. К визиту 3 ВАШ уменьшился в первой группе до  $4,6 \pm 0,21$  балла, во второй – до  $4,1 \pm 0,12$  балла, что свидетельствовало о хорошей увлажняющей способности средства. У женщин третьей группы ВАШ увеличился до  $7,7 \pm 0,98$  балла, что указывало на усугубление симптомов ВВА в отсутствие терапии. Согласно протоколу исследования, на визитах 0, 2 и 3 проводилось определение pH влагалища. У пациенток первой группы среднее значение pH влагалища на визите 0 составило  $6,182 \pm 0,362$ , на визите 3 –  $3,938 \pm 0,352$ , у пациенток второй группы –  $6,241 \pm 0,213$  и  $3,847 \pm 0,386$  соответственно. У пациенток контрольной группы (третья группа) среднее значение pH влагалища не изменилось: на визите 0 –  $6,198 \pm 0,451$ , на визите 3 –  $6,193 \pm 0,352$ . Таким образом, применение крема дозированного и геля Эстрогиал ассоциировалось с нормализацией pH и микрофлоры влагалища.

**Заключение.** Основным преимуществом крема/геля Эстрогиал является выраженное увлажняющее действие, способствующее облегчению симптомов ВВА. Наиболее эффективное действие отмечалось субъективно у женщин с умеренной и легкой степенью атрофии.

**Ключевые слова:** вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, постменопауза, атрофический вагинит, эстриол, лактобактерии, pH





## Введение

Под генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС) понимают совокупность симптомов (вагинальных и мочевого), связанных со снижением уровня эстрогенов в урогенитальном тракте, что является осложнением атрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта [1].

Урогенитальный тракт особенно чувствителен к возрастному снижению уровня половых стероидов, в частности эстрогенов. Почти половина всех женщин в постменопаузальном периоде отмечают симптомы, связанные с атрофией в урогенитальном тракте. У 15–25% женщин в перименопаузе и 40–57% женщин в постменопаузе встречаются симптомы ГУМС, такие как сухость (27–55%), жжение и зуд во влагалище (18%), диспареуния (33–41%), повышается риск развития урогенитальных инфекций (6–8%), что значительно ухудшает состояние общего здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни.

К симптомам вульвовагинальной атрофии (ВВА) (вагинальные симптомы) относят [2–8]:

- сухость во влагалище и в области вульвы;
- диспареунию;
- жжение и зуд во влагалище и в области вульвы;
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- кровоточивость слизистой оболочки влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- рецидивирующие инфекции влагалища и мочевого путей.

Доказано, что наиболее эффективным методом лечения ВВА является локальная терапия препаратами, содержащими эстриол [1, 9–11]. Эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность. Локальная терапия эстриолом не рекомендуется, если имеются противопоказания или женщина категорически отказывается от гормонотерапии [12].

Нередко симптомы ГУМС наблюдаются у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями и получающих химиотерапию. В международных клинических рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS) и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) сказано, что локальная терапия эстрогенами характеризуется минимальной степенью системной абсорбции и при длительном применении способна незначительно повышать уровень эстрогенов в плазме крови. Поэтому данный вид терапии не рекомендован женщинам, принимающим тамоксифен или ингибиторы ароматазы по поводу рака молочной железы (РМЖ) [13, 14]. В данном аспекте актуальность приобретает поиск других негормональных средств для снижения проявления симптомов урогенитальной атрофии [7, 15].

Негормональная терапия считается первой линией терапии при симптомах ВВА у всех женщин. Безопасной альтернативой локальным эстрогенам при ГУМС являются вагинальные увлажняющие средства (лубриканты). Современные лубриканты не только увлажняют слизистую оболочку влагалища, уменьшают

Эстрогиал крем дозированный/гель способствует устранению сухости и дискомфорта влагалища, снижению воспалительных проявлений, ускорению процессов регенерации, стимулированию естественного увлажнения, предотвращению зуда и развития патологических состояний влагалища, диспареунии. Кроме того, средство применяется в качестве дополнения и поддержания естественного увлажнения при половых контактах в качестве лубриканта

болезненность при половом контакте, но также снижают pH влагалища, нормализуют локальную микрофлору и улучшают индекс вагинального здоровья [12]. Наиболее популярны в данном аспекте средства, разработанные на основе гиалуроновой кислоты (ГК).

По данным NAMS, режим оптимального лечения и минимальная эффективная доза для местных вагинальных препаратов эстриола не установлены. NAMS указывает на первоочередное лечение, предусматривающее использование негормональных вагинальных смазочных и увлажняющих веществ [3]. В первой линии терапии атрофического вагинита применяют средства, способствующие длительному увлажнению влагалища [3].

На отечественном фармацевтическом рынке представлено негормональное средство крем дозированный Эстрогиал/Эстрогиал плюс (в форме свечей), а также Эстрогиал в форме геля в качестве увлажняющего средства для интимной гигиены, который выпускается в тубах объемом 40 мл со специальным аппликатором. Гель можно наносить непосредственно на область наружных половых органов или использовать интравагинально с помощью включенного в комплект специального аппликатора (навинчивается на тубу).

Натуральный негормональный крем/гель Эстрогиал представляет собой комбинацию низкомолекулярной ГК и фитокомплекса (экстрактов цветков календулы лекарственной, шишек хмеля и красного клевера). Комбинированный состав улучшает комплексное действие Эстрогиала. Эстрогиал крем дозированный/гель способствует устранению сухости и дискомфорта влагалища, снижению воспалительных проявлений, ускорению процессов регенерации, стимулированию естественного увлажнения, предотвращению зуда и развития патологических состояний влагалища, диспареунии. Кроме того, средство применяется в качестве дополнения и поддержания естественного увлажнения при половых контактах в качестве лубриканта. Данное натуральное средство безопасно, не влияет на микрофлору влагалища, может применяться у больных РМЖ и другими онкологическими заболеваниями.

Эффективность данного метода лечения и профилактики сухости влагалища обусловлена высоким содержанием фитоэстрогенов (экстракт красного клевера) и натриевой соли ГК.

Красный клевер – единственный в природе источник сразу четырех изофлавонов (биоканина А, формонетина, дайдзеина, генистеина) с наибольшей концентрацией. Эффективность всех четырех субстанций в отношении рецепторов эстрогена бета выше, чем рецепторов эстрогена альфа. Это может лежать в основе тканеспецифичности экстрактов красного клевера. Красный клевер можно отнести к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Он восстанавливает нормальное содержание эстрогенов и прогестерона в перименопаузальном периоде.

Изофлавоноиды (экстракт календулы) способствуют улучшению обменных процессов в тканях, ускоряют процессы регенерации и омоложения.

Экстракт хмеля используется при лечении заболеваний слизистых оболочек с воспалительными поражениями, аллергическими проявлениями и зудом.

ГК участвует в создании внутриклеточного давления, поддерживает тургор слизистых оболочек, обеспечивает упругость, создает депо влаги и длительное увлажнение.

Сочетание ГК и экстрактов фитоэстрогенов позволяет достигать выраженного увлажнения и восстановления вагинального эпителия, создает естественный противомикробный барьер.

Таким образом, комплекс ГК и экстрактов фитоэстрогенов может быть рекомендован в качестве альтернативного метода лечения урогенитальной атрофии у женщин в пери- и постменопаузе.

**Цель** – сравнить эффективность и безопасность применения двух схем негормонального геля Эстрогиал, созданного на основе низкомолекулярной ГК и фитокомплекса флавоноидов (экстрактов клевера, календулы и хмеля), для уменьшения интенсивности симптомов ВВА у пациенток в пери- и постменопаузе, а также сравнить полученные данные с результатами пациенток контрольной группы, не получавших лечения.

## Материал и методы

В поликлиническом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИАГ) с января по март 2022 г. проводилось двойное слепое рандомизированное исследование с участием 90 пациенток в возрасте 46–65 лет (средний возраст –  $59,25 \pm 5,03$  года), соответствовавших критериям включения и не соответствовавших критериям исключения, подписавших информированное согласие. Период пери- и постменопаузы составил  $5,6 \pm 3,7$  года согласно классификации STROW+10. Пациентки были разделены на три группы. В первую вошли 30 пациенток, получавших крем дозированный Эстрогиал интравагинально по 2 мл один раз в сутки в течение 21 дня, во вторую – 30

пациенток, получавших Эстрогиал гель интравагинально по 2 мл два раза в сутки в течение 21 дня. Контрольную группу представляли 30 пациенток, отказавшихся от лечения.

Продолжительность исследования не превышала 28 дней. Дизайн исследования предусматривал четыре визита (каждые семь дней).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 46 до 65 лет включительно;
- наличие пери-и постменопаузы;
- РМЖ в настоящее время или в анамнезе;
- отказ по любым причинам от применения менопаузальной гормональной терапии;
- индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и  $\leq 18$  кг/м<sup>2</sup>;
- длительность постменопаузы 5–10 лет;
- наличие по меньшей мере одного симптома ВВА (сухость, жжение/зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей);
- наличие признаков ВВА по данным гинекологического осмотра;
- индекс вагинального здоровья 2–4 балла;
- индекс вагинального созревания (ИВС)  $< 65\%$  (рассчитывается по формуле:  $0,5 \times$  количество промежуточных клеток (%) +  $1 \times$  количество поверхностных клеток (%)) [2].

Критерии исключения:

- установленная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого средства;
- использование системных или вагинальных форм антибиотиков, противогрибковых или антитрихомонадных лекарственных препаратов менее чем за месяц до скрининга;
- сопутствующая патология со стороны органов малого таза (утеровагинальный пролапс второй и более высокой степени, маточное кровотечение в постменопаузе или кровотечения из половых путей неясной этиологии, гиперплазия эндометрия (толщина эндометрия  $\geq 4$  мм, измеренная в ходе ультразвукового исследования органов малого таза трансвагинальным датчиком));
- неконтролируемый сахарный диабет;
- клинические признаки и симптомы инфекции мочеполовой системы;
- системные заболевания соединительной ткани;
- любые сопутствующие соматические заболевания или состояния, которые, по мнению врача-исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или представляют опасность для пациентки при ее участии в исследовании;
- алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания;
- нежелание или неспособность (по мнению врача-исследователя) соблюдать процедуры протокола;
- участие в другом клиническом исследовании в течение трех месяцев до включения в данное исследование;
- прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациентки в настоящее исследование.



В ходе исследования определяли рН влагалища, проводили цитологическое исследование влагалищного мазка. Оценивали индекс созревания вагинального эпителия, степень выраженности симптомов ВВА (сухость, жжение/зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта), индекс вагинального здоровья, микробиоценоз урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции, достижение нормоценоза влагалища.

## Результаты

Анализ демографических и других исходных характеристик проведен для всех пациенток, получавших лечение. Средний возраст пациенток в популяции составил  $59,31 \pm 5,12$  года (46–65 лет), вес –  $72,34 \pm 11,19$  кг (52,31–99,71 кг), рост –  $164,12 \pm 4,32$  см (158,00–171,00 см), ИМТ –  $27,23 \pm 6,56$  кг/м<sup>2</sup> (24,00–32,89 кг/м<sup>2</sup>).

Возрастные и антропометрические данные пациенток первой и второй групп, а также контрольной группы достоверно не различались.

Оценка эффективности исследуемых режимов интравагинального применения Эстрогиала основывалась на динамике:

- ИВС;
- величины индекса вагинального здоровья к визиту 3 [16];
- изменений рН влагалища;
- показателей степени выраженности симптомов ВВА (сухость, жжение/зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17];
- изменения микробиоценоза влагалища.

Цитологическое исследование влагалищного мазка осуществлялось во время визитов 0 и 3.

Динамика ИВС представлена на рис. 1.

В результате сравнительного анализа величин изменения ИВС к визиту 3 у пациенток первой и второй групп достоверных различий не установлено – 10,94 и 12,2 (разница значений между визитами 3 и 1 в первой и второй группах – 10,94 (43,66 – 32,72) и 12,2 (45,94 – 33,74)). В контрольной группе ИВС не изменился (табл. 1).

У пациенток первой группы значение ИВС на визите 0 составило  $33,13 \pm 13,74\%$ , на визите 2 –  $36,97 \pm 11,03\%$ , на визите 3 –  $44,87 \pm 9,37\%$ , у пациенток второй группы –  $34,12 \pm 20,76\%$ ,  $39,15 \pm 12,37\%$ ,  $46,01 \pm 7,51$  соответственно. По итогам сравнительного анализа ИВС у пациенток первой и второй групп на визитах 0, 2 и 3 достоверных отличий не выявлено.

Индекс вагинального здоровья определяли во время визитов 0, 2 и 3 (табл. 2).

Таким образом, у пациенток обеих групп на визите 0 преобладала умеренная атрофия (58 (64,4%)) (рис. 2). Больных со слабой и выраженной атрофией было достоверно меньше (слабая атрофия – 9 (10%), выраженная атрофия – 23 (25,5%)).

В отношении индекса вагинального здоровья у пациенток первой и второй групп отмечалось улучшение.

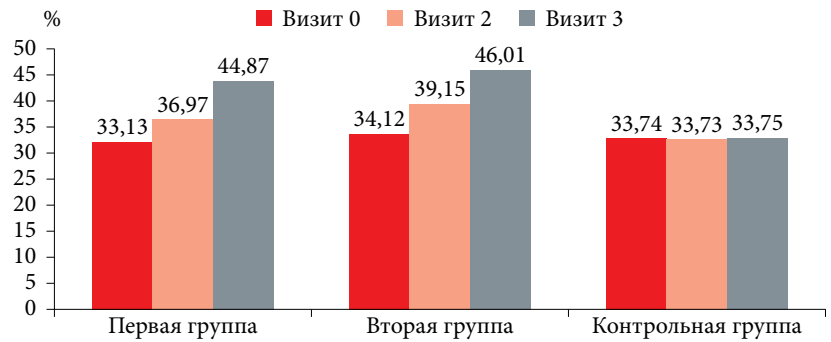


Рис. 1. Динамика ИВС на фоне приема различных схем крема/геля Эстрогиал (n = 90)

Таблица 1. Значение индекса вагинального созревания, % (n = 90)

ИВС	Визит 0	Визит 2	Визит 3
Первая группа	33,13 ± 13,74	36,97 ± 11,03	44,87 ± 9,37
Вторая группа	34,12 ± 20,76	39,15 ± 12,37	46,01 ± 7,51
Контрольная группа	33,74 ± 20,34	33,73 ± 20,53	33,75 ± 20,76

Таблица 2. Индекс вагинального здоровья во время визита 0 (n = 90)

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Выраженная атрофия – 2 балла	9 (10%)	8 (8,9%)	6 (6,7%)
Умеренная атрофия – 3 балла	18 (20%)	20 (22,2%)	20 (22,2%)
Слабая атрофия – 4 балла	3 (3,3%)	2 (2,2%)	4 (4,4%)

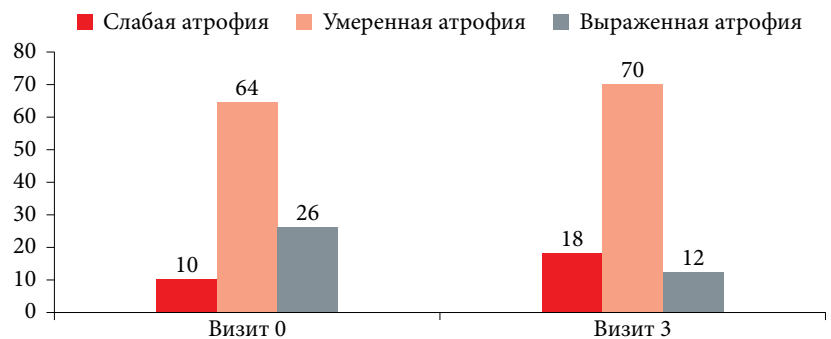


Рис. 2. Динамика индекса вагинального здоровья на фоне применения крема/геля Эстрогиал (n = 90)

Таблица 3. Индекс вагинального здоровья на визите 3 (n = 90)

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Выраженная атрофия – 2 балла	2 (2,2%)	1 (1,1%)	8 (8,9%)
Умеренная атрофия – 3 балла	21 (23,3%)	21 (23,3%)	21 (23,3%)
Слабая атрофия – 4 балла	7 (7,8%)	8 (8,9%)	1 (1,1%)

Так, на визите 0 выраженная атрофия имела место у 9 (10%) и 8 (8,9%) больных соответственно, умеренная атрофия – у 18 (20%) и 20 (22,2%), слабая атрофия – у 3 (3,3%) и 2 (2,2%) соответственно. На визите 3 эти показатели составили 2 (2,2%) и 1 (1,1%), 21 (23,3%) и 21 (23,3%), 7 (7,8%) и 8 (8,9%) соответственно (табл. 3). В контрольной группе по итогам сравнительного анализа значений вагинального ин-



Применение негормонального увлажняющего средства Эстрогиал при начальных проявлениях вагинальной атрофии у женщин в пери- и постменопаузе улучшает ряд объективных показателей и препятствует прогрессированию симптомов. Эстрогиал может успешно применяться в целях профилактики и лечения вагинальной атрофии легкой и умеренной степени, в том числе в случае противопоказаний к гормонотерапии и отказа пациенток от ее использования

декса здоровья на визитах 0 и 3 достоверных отличий не обнаружено, однако наблюдалась тенденция к ухудшению показателей.

Согласно протоколу исследования, на визитах 0 и 3 определяли pH влагалища. У пациенток первой группы среднее значение pH влагалища на визите 0 составило  $6,182 \pm 0,362$ , на визите 3 –  $3,938 \pm 0,352$ , у пациенток второй группы –  $6,241 \pm 0,213$  и  $3,847 \pm 0,386$  соответственно. Таким образом, применение крема/геля Эстрогиал способствовало нормализации pH. У пациенток контрольной группы среднее значение

pH влагалища не изменилось. На визите 0 уровень pH составил  $6,198 \pm 0,451$ , на визите 3 –  $6,193 \pm 0,352$  (рис. 3).

В соответствии с протоколом исследования, на визитах 0 и 3 оценивали степень выраженности симптомов ВВА (сухость, жжение/зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей) по ВАШ. У пациенток всех групп оценка по ВАШ составила  $6,8 \pm 0,98$  балла. К визиту 3 в первой группе показатель снизился до  $4,6 \pm 0,21$  балла, во второй – до  $4,1 \pm 0,12$ , что свидетельствовало о хорошей увлажняющей способности средства. У женщин контрольной группы данный показатель увеличился до  $7,7 \pm 0,98$  балла (рис. 4).

Сравнительный анализ результатов оценки степени выраженности симптомов вагинальной атрофии по ВАШ [17] продемонстрировал достоверные различия у пациенток обеих групп на визитах 0 и 3.

Согласно протоколу исследования, на визитах 0 и 3 оценивали микробиоценоз влагалища методом полимеразной цепной реакции и достижение пациентками нормоценоза влагалища к визиту 3. На визите 0 у всех пациенток имел место дисбиоз влагалища. В первой группе к визиту 3 условного нормоценоза влагалища достигли 3 (10%) пациентки, во второй группе – 4 (16,7%) пациентки.

Безопасность увлажняющего средства анализировали у всех участниц исследования ( $n = 90$ ). Нежелательных явлений не зарегистрировано. Отмечалась высокая приемлемость терапии.

## Заключение

Исследование, проведенное в группах пациенток в пери- и постменопаузе с симптомами ВВА, показало одинаковую эффективность крема дозированного и геля Эстрогиал при использовании в двух различных терапевтических схемах. У пациенток контрольной группы в отсутствие лечения изменений не произошло, однако отмечалась тенденция к ухудшению клинической картины ВВА.

Основным преимуществом Эстрогиала является его выраженное увлажняющее действие, способствующее быстрому облегчению симптомов ВВА: сухости, жжения/зуда, диспареунии, кровотечения из влагалища после полового акта, рецидивирующих выделений из половых путей. Более выраженное действие отмечалось субъективно у женщин с умеренной и легкой степенью атрофии. При выраженной атрофии симптомы несколько облегчались, дискомфорт оставался.

Несмотря на то что симптомы ВВА отрицательно влияют на качество жизни, сексуальную функцию, женщины нередко рассматривают их как один из признаков старения и считают нормой. Работая с такой категорией пациенток, важно активно выявлять жалобы и использовать методы, позволяющие обнаруживать атрофические процессы.

Настоящее исследование показало, что применение негормонального увлажняющего средства Эстрогиал

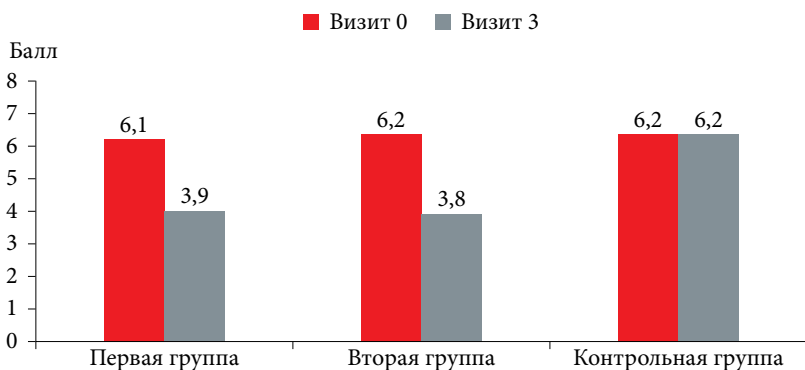


Рис. 3. Динамика pH влагалища на фоне применения крема/геля Эстрогиал ( $n = 90$ )

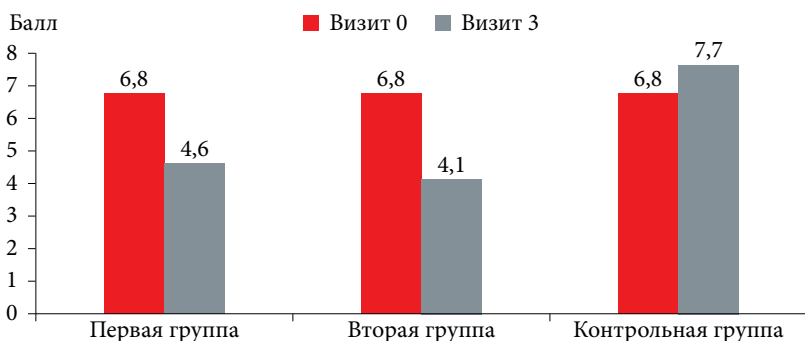



Рис. 4. Динамика степени выраженности симптомов ВВА на фоне применения крема/геля Эстрогиал ( $n = 90$ )



при начальных проявлениях вагинальной атрофии у женщин в пери- и постменопаузе улучшает ряд объективных показателей и препятствует прогрессированию симптомов.

Таким образом, Эстрогиал может успешно применяться для профилактики и лечения вагинальной атрофии легкой и умеренной степени, в том числе в случае противопоказаний к гормонотерапии и отказа от ее использования. 

## Литература

1. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая медицина, 2012; 128–133.
2. Балан В.Е., Юренина С.В., Аполихина И.А. и др. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде. Генитоуринарный синдром. Национальное руководство. Гинекология. 2-е изд. / под ред. Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. Menopause, 2014.
4. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. Menopause, 2017.
5. Palacios S. Managing urogenital atrophy. Maturitas. 2009; 63 (4): 315–318.
6. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2013; 20 (9): 888–902.
7. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., et al. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. Menopause Int. 2013; 19 (1): 20–27.
8. Palacios S., Mejía A., Neyro J.L. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2015; 18 Suppl 1: 23–29.
9. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Алексанян А.А. и др. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств. Акушерство и гинекология. 2015; 11: 102–109.
10. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Гормоны и урогенитальный тракт // Шейка матки, влагалище, вульва / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Медиабюро Статус презенс, 2016; 741–777.
11. Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В. Коррекция нарушения вагинального микробиоценоза у женщин в перименопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 5: 87–92.



# Estrogial

## ЭСТРОГИАЛ™






Увлажнение и комфорт в интимной зоне!

При сухости и дискомфорте у женщин любого возраста



Природный фитокомплекс и гиалуроновая кислота: комбинированный состав **способствует** комплексному действию

**ФИТОЭСТРОГЕНЫ + ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА**

-  Увлажняющее
-  Репаративное
-  Противовоспалительное
-  Эстрогеноподобное
-  Устраняет болезненность при половых контактах\*

Не содержит гормонов и антисептиков!



ООО «ЦИ «Иммунохелп»  
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,  
Тел/факс: +(495) 729-49-20, email: info@immunohelp.ru

Не является лекарственным средством

\* инструкция-аннотация по применению

СГР: № ВУ.70.06.01.001.Е.003744.09.16  
СГР: № КГ 11.01.09.001.Р.004986.11.19 от 21.11.2019  
СГР: № КГ 11.01.09.001.Р.004985.11.19 от 21.11.2019

Больше информации на сайте  
[www.estrogial.ru](http://www.estrogial.ru)



12. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2016 // [medi.ru/klinicheskierekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenshchiny\\_14063/](http://medi.ru/klinicheskierekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenshchiny_14063/).
13. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25 (6): 596–608.
14. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.
15. Сметник В.П., Сухих Г.Т., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
16. Bachmann G., Bouchard C., Hoppe D., et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause*. 2009; 16 (4): 719–727.
17. Barlow D.H., Samsioe G., van Geelen I.M. A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management. *Maturitas*. 1997; 27 (3): 239–247.

### Possibilities of Non-Hormonal Therapy for Genitourinary Menopausal Syndrome

Ye.V. Tikhomirova, PhD, V.Ye. Balan, PhD, Prof., Ye.V. Kruchinina, PhD, P.V. Balan, PhD, Yu.P. Titchenko, PhD, T.V. Lovygina, V.Ya. Yatsyuk, PhD, Prof.

*Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology*

Contact person: Yelena V. Tikhomirova, [heltik03@gmail.com](mailto:heltik03@gmail.com)

*Genitourinary syndrome of menopause (GMS) is a common problem associated with lower urinary tract and gynecological symptoms due to the decrease in estrogen production. It is one of the indication field to start hormonal therapy. The most effective treatment for GMS is systemic hormone treatment or local estrogen therapy in various forms.*

*However, estrogen therapy is contraindicated in breast cancer diagnose. In this regard, the selection of alternative non-hormonal therapy is of great importance to alleviate the symptoms of urogenital atrophy in women who suffered breast cancer or breast cancer survivors. Lubricants and moisturisers are particularly relevant in women with a genuine contraindication to estrogen.*

**The objective** – to evaluate and compare the efficacy and safety of a non-hormonal intravaginal moisturizer Estrogial vaginal gel treatment in 2 different regimens (BV Bioklin, Netherlands) to alleviate symptoms of vulvovaginal atrophy in women in peri- and postmenopausal periods.

**Material and methods.** The study involved 90 patients with symptoms of GMS, who were blindly randomized into groups: the 1 group consisted of 30 patients and received the gel Estrogial intravaginally 2 ml 1 time for days, the 2 group included 30 patients who received the dosed cream Estrogial intravaginally 2 ml 2 times for days and 30 patients made up the control group, women who did not receive any therapy. The gel was injected deep into the vagina. The duration of the study for the patient was 28 days. At visits 0, 1, 2 and 3, the severity of symptoms of vulvovaginal atrophy (dryness, burning/itching, dyspareunia, bleeding from the vagina after intercourse, recurrent discharge from the genital tract on a visual analogue scale (VAS)) was assessed.

**Results.** In patients of all groups, VAS corresponded to  $6.8 \pm 0.98$  points. By visit 3, VAS decreased in the 1 group to  $4.6 \pm 0.21$  points, in the 2 group – to  $4.1 \pm 0.12$  points, which indicated a good moisturizing ability of the product. In women of the 3 group, your increased to  $7.7 \pm 0.98$  points, which indicated an aggravation of symptoms in the absence of therapy. According to the study protocol, vaginal pH was determined at visits 0, 2 and 3. In patients of the 1 group, the average vaginal pH at visit 0 was  $6.182 \pm 0.362$ , at visit 3 –  $3.938 \pm 0.352$ , in patients of the 2 group –  $6.241 \pm 0.213$  and  $3.847 \pm 0.386$ , respectively. In patients of the control group (3 group), the average vaginal pH value did not change: at visit 0 –  $6.198 \pm 0.451$ , at visit 3 –  $6.193 \pm 0.352$ . Thus, the use of the gel/dosed cream Estrogial contributed to the emergence of a trend towards normalization of pH and vaginal microflora.

**Conclusion.** The study showed that the main advantage of the Estrogial is its deep moisturizing effect, aimed to alleviate the symptoms of vaginal atrophy: dryness, burning/itching, dyspareunia, vaginal bleeding after intercourse, recurrent discharge from the genital tract. The most efficiency was observed in the group of women with moderate and mild atrophy.

**Key words:** vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome, postmenopause, atrophic vaginitis, estriol, lactobacilli, pH





ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**



<sup>1</sup> Центр планирования семьи и репродукции, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# Прогностическая значимость пренатальной диагностики у пациенток после ЭКО, перенесших COVID-19

Н.Ф. Кунешко, к.м.н.<sup>1</sup>, М.И. Кузнецов, к.м.н.<sup>2</sup>, Ж.Б. Фицева<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Жанна Беслановна Фицева, mercedes.alvares@yandex.ru

Для цитирования: Кунешко Н.Ф., Кузнецов М.И., Фицева Ж.Б. Прогностическая значимость пренатальной диагностики у пациенток после ЭКО, перенесших COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-14-16

*В последнее время появляется все больше данных о неблагоприятных последствиях заражения коронавирусом 2-го типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) для перинатальных исходов. Важно понимать, являются ли женщины, у которых беременность наступила с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, более уязвимыми в данном аспекте. Как известно, пациентки, забеременевшие после экстракорпорального оплодотворения, подвергаются относительно высокому риску неблагоприятных перинатальных исходов, включая тромбоемболические осложнения, гипертензивные расстройства, гестационный сахарный диабет, а также преждевременные и оперативные роды. Установлено, что исследование плаценты весьма информативный метод выявления причины внутриутробной гибели плода, поскольку аномалии развития плаценты считаются наиболее часто выявляемой патологией. Кроме того, важно тестировать пациенток на инфекцию SARS-CoV-2 на ранних стадиях репродукции, включая период до зачатия, ранней беременности, во время беременности и послеродовой период.*

**Ключевые слова:** беременность, пренатальная диагностика, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, экстракорпоральное оплодотворение, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вакцинация

**В** последнее время появляется все больше данных о неблагоприятных последствиях заражения коронавирусом 2-го типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) для перинатальных исходов. В данном аспекте важно тестировать пациенток на инфекцию SARS-CoV-2 на ранних стадиях репродукции, включая период до зачатия, ранней беременности, во время беременности и послеродовой период [1–3].

В отношении неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, связанных с COVID-19, первоначально считалось, что во время беременности частота мертворождений не увеличивается [4–6]. Однако по мере развития и распространения новых штаммов вируса практикующие врачи и медицинские организации констатируют увеличение частоты плацентарной недостаточности, задержки роста плода, антенатальной гибели, что свидетельствует о повышенном риске внутриутробной гибели плода в когорте беременных, инфицированных SARS-CoV-2. Вирусные инфекции, обусловленные агентами TORCH, обычно не приводят к плацентарной недостаточности, но воздействуют на плод при прохождении через родовые пути, вызывая его непосредственное зара-

жение [7–9]. Информация о влиянии вирусной инфекции на организм беременных, развитии последующей плацентарной недостаточности и внутриутробной гибели плода или перинатальной смерти весьма ограничена. Плацента – динамичный орган плода, который необходим для его роста и развития. Она выполняет множество функций, но главной из них является способность обеспечивать передачу кислорода развивающемуся плоду из кровотока матери. Этот процесс изучен не полностью, поэтому много вопросов, касающихся механизмов и эффективности трансплацентарного переноса кислорода в плацентах как в нормальных условиях, так и на фоне заболевания, остается без ответа [10]. Диффузия кислорода из материнской крови в кровь плода происходит в специализированных адаптивных капиллярных структурах – васкуло-синцитиальных мембранах, состоящих из фетоплацентарного эндотелия и синцитиотрофобласта. В зависимости от этиологии, продолжительности и интенсивности патологических процессов может возникнуть нарушение кровообращения плода, что в тяжелых случаях способно привести к плацентарной недостаточности, гипоксии плода и мертворождению. Продолжается поиск безопасного предо-



ставления вспомогательных репродуктивных технологий. Своевременная диагностика и профилактика осложнений должны оставаться основными составляющими процесса планирования и ведения беременности. Необходимо помнить о роли вакцинации беременных в качестве профилактической стратегии, позволяющей избежать перинатальной заболеваемости и смертности.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 130 беременных со сроком гестации 5–41 неделя. Возраст пациенток варьировал от 18 до 43 лет (средний возраст –  $34,6 \pm 2,1$  года). Беременные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 70 беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), не прошедших вакцинацию. За период исследования у всех пациенток (100%) основной группы был обнаружен положительный результат лабораторной диагностики на наличие РНК SARS-CoV-2 во втором и третьем триместрах гестации. Во вторую (контрольную) группу вошли 60 женщин после ЭКО, переболевших COVID-19 до наступления беременности, прошедших на этапе прегравидарной подготовки плановую вакцинацию двумя компонентами «Спутник V».

Был проведен систематический анализ клинических проявлений материнских и перинатальных исходов у 130 беременных после ЭКО, среди которых беременные первой группы болели COVID-19, а пациентки второй группы переболели этим вирусом до наступления беременности. Математическую обработку результатов выполняли на основании пакета прикладных компьютерных программ. Определяли среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). При оценке достоверности различий между средними величинами показателя вычисляли коэффициент достоверности разницы между двумя средними величинами (t-критерий Стьюдента).

### Результаты

В основной группе 19 (27%) беременных были первородящими, 51 (73%) – повторнородящей. В контрольной группе первородящих было 38 (63%), повторнородящих – 22 (36%). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в обеих группах был представлен медицинскими абортами и самопроизвольными выкидышами – 46 и 29% соответственно ( $p < 0,05$ ), патологией шейки матки – 38 и 29%, гиперпластическими процессами эндометрия – 21 и 16%, рубцом на матке после операции кесарева сечения – 27 и 16% ( $p < 0,05$ ).

Соматический анамнез был отягощен хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, инфекциями мочевыводящих путей, эндокринной системы (70% случаев в основной группе и 30% – в контрольной) ( $p < 0,05$ ).

Клиническая картина инфицированных женщин основной группы характеризовалась наличием лихорадки, кашля, болью в горле, общим недомоганием, потерей обоняния, острым ларингофарингитом. В частности, 4 (6%) беременные получали респираторную поддержку, 14 (20%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по поводу присоединения полисегментарной

внегоспитальной пневмонии и частого развития дыхательной недостаточности.

У 31 (44%) пациентки основной группы и 48 (80%) пациентки контрольной группы беременность завершилась срочными родами. В 37 и 13% случаев соответственно имели место преждевременные роды ( $p < 0,05$ ). В первой группе в 12 (17%) случаях отмечались неразвивающаяся беременность на ранних сроках гестации и поздние самопроизвольные выкидыши. В контрольной группе этот показатель составил 4 (6%). Родоразрешение путем операции кесарева сечения потребовалось 33 (48%) беременным первой группы и 15 (25%) – второй по различным акушерским показаниям: острая и прогрессирующая гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поперечное положение плода, аномалия родовой деятельности, несостоятельность рубца на матке. Клинические признаки преэклампсии различной степени тяжести диагностированы у 19 (27%) пациенток основной группы и 11 (18%) – контрольной.

По данным акушерского осмотра и ультразвукового исследования с доплерометрией, хроническая плацентарная недостаточность подтверждена у 31 (44%) женщины первой группы и 14 (23%) – второй. Кроме того, зафиксировано 14 (20%) случаев недоношенности в основной группе и 2 (3%) – в контрольной ( $p < 0,05$ ).

Наблюдаемые патологические изменения кардиограммы включали снижение вариабельности, повторяющиеся эпизоды поздних замедлений или брадикардии и отсутствие ускорений, что было связано с нарушением маточно-плацентарной функции и внутриутробной гипоксией плода.

Все протестированные образцы новорожденных от матерей с COVID-19 основной группы показали неоднозначные результаты. У 29 новорожденных мазки из ротоглотки на SARS-CoV-2 были положительными, у 25 – отрицательными. В то же время практически у всех новорожденных контрольной группы ПЦР-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным.

Особого внимания заслуживает история родов беременной из основной группы с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом с неблагоприятным перинатальным исходом. При очередном визите в женскую консультацию на сроке 34 недели беременности пациентка жаловалась на снижение двигательной активности плода. Ультразвуковое исследование показало антенатальную гибель плода. Из анамнеза известно, что пациентка ранее не была вакцинирована, инфекцию на COVID-19 диагностировали за десять дней до постановки внутриутробной гибели плода. После родоразрешения беременной в специализированном учреждении плаценту отправили на гистопатологическое исследование. На плаценте отмечались участки обширного поражения ишемического некроза с инфарктами центральных и периферических ворсинок и тромбоз сосудов с отложением фибрина и тромбоцитов в просвете.

### Заключение


Инфицированные беременные имеют более высокую частоту неблагоприятных перинатальных исходов, включая гипертензивные расстройства, преэклампсию, плацентарную недостаточность. У беременных основной группы



уменьшенные движения плода связаны с поражением плаценты и неблагоприятным исходом беременности по сравнению с пациентками контрольной группы. COVID-19 способен вызывать внутриутробную гибель плода из-за специфического повреждения плаценты SARS-CoV-2, потенциально связанным с предрасполагающими факторами. Поражение развивается быстро и на начальных стадиях, скорее всего, не поддается обнаружению при проведении ультразвукового исследования. До сих пор остается неизвестным, оказывает ли вирус какое-либо воздействие на эмбрион *in vivo* и *in vitro*.

## Выводы

Не стоит недооценивать долгосрочные мультиорганные последствия острой инфекции SARS-CoV-2. Контроль за лицами, инфицированными SARS-CoV-2, должен

быть приоритетным направлением деятельности системы здравоохранения. Вопрос о предыдущем событии COVID-19 должен быть частью анамнеза всех хронических заболеваний. Поскольку рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 присутствуют в репродуктивном тракте, долгосрочное наблюдение за больными, у которых развился COVID-19, потенциально позволяет выявить новые причины бесплодия, связанные с вирусом. Осознание необходимости изучать проблему, связанную с этим инфекционным агентом, может стать частью расследования бесплодной пары в будущем. Неблагоприятные перинатальные исходы, а также информация о том, что мертворождение происходит у матерей с COVID-19, указывают на важность вакцинации беременных в качестве профилактической стратегии, направленной на предотвращение осложнений. 

## Литература

1. Gibbins K.J., Pinar H., Reddy U.M., et al. Findings in stillbirths associated with placental disease. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (07): 708–715.
2. Man J., Hutchinson J.C., Heazell A.E., et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (5): 579–584.
3. Graham N., Heazell A.E.P. When the fetus goes still and the birth is tragic: the role of the placenta in stillbirths. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2020; 47 (1): 183–196.
4. Arnaez J., Ochoa-Sangrador C., Caserio S., et al. Lack of changes in preterm delivery and stillbirths during COVID-19 lockdown in a European region. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (6): 1997–2002.
5. Hedley P.L., Hedermann G., Hagen Ch.M., et al. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown. *Observational study. Eur. J. Pediatr.* 2022; 181 (3): 1175–1184.
6. Kniffka M.S., Nitsche N., Rau R., Kuhn M. Stillbirths in Germany: On the rise, but no additional increases during the first COVID-19 lockdown. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021; 155 (3): 483–489.
7. Megli Ch.J., Coyne C.B. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022; 20 (2): 67–82.
8. Arora N., Sadosky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host. Microbe.* 2017; 21 (5): 561–567.
9. Jaan A., Rajinik M. TORCH complex. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
10. Nye G.A., Ingram E., Johnstone E.D., et al. Human placental oxygenation in late gestation: experimental and theoretical approaches. *J. Physiol.* 2018; 596 (23): 5523–5534.

## Prognostic Significance of Prenatal Diagnosis in Patients After IVF, Who Underwent COVID-19

N.F. Kuneshko, PhD<sup>1</sup>, M.I. Kuznetsov, PhD<sup>2</sup>, Zh.B. Fitseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Family Planning and Reproduction Center, Moscow

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University

Contact person: Zhanna B. Fitseva, mercedes.alvares@yandex.ru

*Recently, we continue to learn more about the adverse effects of infection with type 2 coronavirus with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) on perinatal outcomes. It is important to understand whether specific groups of women whose pregnancies occurred using assisted reproductive technologies are more vulnerable to these consequences. It is known that patients who become pregnant after in vitro fertilization are at a relatively high risk of adverse perinatal outcomes, including thromboembolic complications, hypertensive disorders, gestational diabetes mellitus, as well as premature and operative childbirth. It was found that the placenta examination is a very informative method for identifying the cause of intrauterine fetal death, since placental malformations are the most frequently detected pathology. In addition, it is important to test patients for SARS-CoV-2 infection in the early stages of reproduction, including the period before conception, early pregnancy, its course and the postpartum period.*

**Key words:** pregnancy, prenatal diagnosis, placental insufficiency, fetal growth retardation, in vitro fertilization, new coronavirus infection COVID-19, vaccination

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

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

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

**5105**  
**статей**

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

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

# Антибиотикорезистентность возбудителей послеродового эндометрита в условиях современного мегаполиса

Н.Г. Жилинкова, С.В. Апресян

Адрес для переписки: Наталия Геннадьевна Жилинкова, zhilinkova509@yandex.ru

Для цитирования: Жилинкова Н.Г., Апресян С.В. Антибиотикорезистентность возбудителей послеродового эндометрита в условиях современного мегаполиса. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 18–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-18-21

**Цель** – определить микрофлору содержимого полости матки родильниц, поступивших в гинекологическое отделение с подтвержденным диагнозом послеродового эндометрита, а также чувствительность выделенных бактерий к антимикробным препаратам.

**Материал и методы.** Выполнен анализ 106 историй болезни родильниц, поступивших в гинекологическое отделение государственного лечебного учреждения г. Москвы с гистологически подтвержденным диагнозом послеродового эндометрита.

**Результаты.** Микрофлора содержимого полости матки, согласно полученным результатам, в клинически значимом количестве ( $> 10^5$  КОЕ/мл) представлена следующими микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Среди выделенных бактерий выявлена антибиотикорезистентность к следующим классам противомикробных препаратов: ампициллинам, линкозамидам, аминогликозидам, цефалоспорином II–IV поколений, макролидам, карбапенемам, сульфаниламидам, тетрациклинам.

**Заключение.** Для пациенток современного мегаполиса с послеродовым эндометритом характерно преобладание полимикробной флоры с резистентностью более чем к одному антибактериальному препарату. Наибольшей устойчивостью характеризуется *E. coli* (резистентна к ампициллинам, тетрациклинам, цефалоспорином II–IV поколений, сульфаниламидам и карбапенемам).

Антибактериальные препараты класса ампициллинов наиболее подвержены резистентности со стороны микроорганизмов.

**Ключевые слова:** послеродовый эндометрит, антибиотикорезистентность, послеродовый период

## Введение

Инфекционные осложнения послеродового периода лидируют среди причин материнской смертности и заболеваемости. По данным разных авторов, наиболее часто встречающаяся форма – послеродовый эндометрит возникает у 1–30% родильниц [1]. Типичными возбудителями послеродового эндометрита считаются *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* [2], а также *Streptococcus pyogenes*, который в последнее время встречается реже [3]. При этом речь обычно

идет о полимикробной инфекции [1–4]. По данным литературы, более чем один микроорганизм выделяется у 80% родильниц с послеродовым эндометритом [3].

Основным фактором риска послеродового эндометрита считается операция кесарева сечения [5, 6]. Однако, по последним данным, все чаще данное осложнение встречается у родильниц после родов через естественные родовые пути [6]. Подобная тенденция, в частности, объясняется формирующейся устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам [7, 8].



Проблема антибактериальной резистентности актуальна для всего мира и всех отраслей медицины, но в Российской Федерации вопрос стоит наиболее остро, поскольку 83,6% российских семей бесконтрольно принимают противомикробные препараты, а 60–80% врачей назначают антибактериальные препараты без показаний [7].

В 2017 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опубликовали перечень приоритетных патогенов, в который вошли 12 бактерий, устойчивых к воздействию антибактериальных препаратов, представляющих наибольшую опасность для человечества. Данные бактерии и их антимикробная резистентность представлены в табл. 1 [9, 10].

**Цель** – получить данные об этиологии послеродового эндометрита и резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам.

### Материал и методы

Выполнен анализ 106 историй болезни родильниц, поступивших в государственные лечебные учреждения г. Москвы с диагнозом послеродового эндометрита после родов в различных родильных домах. Пациенткам до начала антибактериальной терапии проводили забор материала для выполнения посева отделяемого цервикального канала с последующим определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Пациентки были разделены на две группы. Первую группу составила 61 пациентка после родов через естественные родовые пути, вторую – 45 пациенток после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

### Результаты

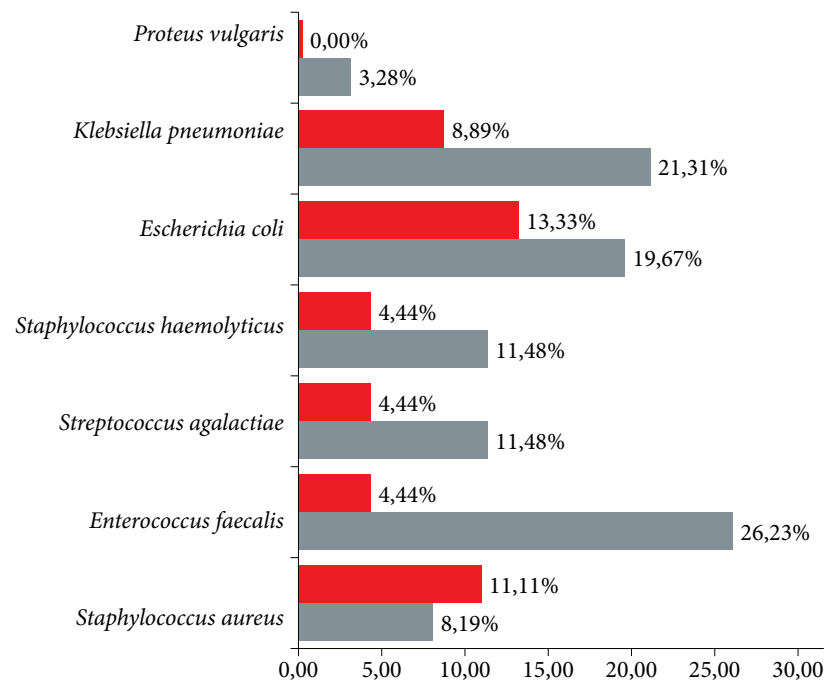
Средний возраст родильниц после родов через естественные родовые пути составил 30,65 года ( $Q_1$ – $Q_3$ : 29,33–31,97; min 20, max 43), после операции кесарева сечения – 29,62 года ( $Q_1$ – $Q_3$ : 27,48–31,77; min 21, max 40). По данному параметру пациентки обеих групп были сопоставимы ( $p = 0,206$ ). При поступлении родильницы предъявляли жалобы на боль внизу живота (44 (72,13%) пациентки первой группы и 42 (93,33%) – второй), повышение температуры (56 (92,80%) и 42 (93,33%) женщины соответственно), кровянистые выделения из половых путей (37 (60,66%) и 14 (31,11%) соответственно). В ходе лечения пациенткам выполняли вакуум-аспирацию содержимого полости матки с дальнейшим гистологическим исследованием материала. Данными проведенного гистологического исследования во всех случаях подтвержден послеродовый эндометрит.

Как показали результаты исследования, микрофлора цервикального канала в клинически значимом количестве ( $> 10^5$  КОЕ/мл) представлена следующими микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Частота встречаемости микроорганизмов в группах представлена на рисунке.

Таблица 1. Приоритетные патогены, согласно данным ВОЗ

Патоген	Устойчивость к лекарственным препаратам
<i>Критически высокий уровень приоритетности</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Устойчивость к карбапенемам
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Устойчивость к карбапенемам
<i>Enterobacteriaceae</i>	Устойчивы к карбапенемам, вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра
<i>Высокий уровень приоритетности</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	Устойчивость к ванкомицину
<i>Staphylococcus aureus</i>	Устойчивость к метициллину, умеренная чувствительность или устойчивость к ванкомицину
<i>Helicobacter pylori</i>	Устойчивость к кларитромицину
<i>Campylobacter</i> spp.	Устойчивость к фторхинолонам
<i>Salmonella</i>	Устойчивость к фторхинолонам
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Устойчивость к цефалоспорином, фторхинолонам
<i>Средний уровень приоритетности</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Нечувствительность к пенициллину
<i>Haemophilus influenzae</i>	Устойчивость к ампициллину
<i>Shigella</i> spp.	Устойчивость к фторхинолонам

■ Первая группа (роды через естественные родовые пути)  
■ Вторая группа (операция кесарева сечения)



Частота встречаемости микроорганизмов у пациенток с послеродовым эндометритом



В результате выполненного анализа на чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в разных группах выявлена резистентность к следующим классам антибактериальных препаратов: ампициллины, линкозамиды, аминогликозиды, цефалоспорины II–IV поколений, макролиды, карбапенемы, сульфаниламиды, тетрациклины (табл. 1).

У 28 (45,9%) пациенток с осложненным течением пуэрперия после родов через естественные родовые пути обнаружен хотя бы один микроорганизм, в частности у 17 (60,7%) – полимикробная флора. Устойчивость к антибактериальным препаратам установлена у 15 (51,7%), у 14 (93,3%) из них отмечалась устойчивость более чем к одному классу противомикробных препаратов. У всех пациенток выявлена резистентность к ампициллинам за счет разных микроорганизмов.

После абдоминального родоразрешения в группе с осложненным течением пуэрперия микроорганизмы выделены у 10 (22,22%) пациенток. Устойчивость более чем к одному препарату

зафиксирована у 4 (40%), к ампициллинам – у 8 (80%).

Более подробные данные о выделенных микроорганизмах и их устойчивости к антибактериальным препаратам представлены в табл. 2.

## Обсуждение

Для пациенток с послеродовым эндометритом характерно преобладание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Из них представители нормальной микрофлоры из грамотрицательного палочкообразного семейства бактерий – *Enterobacteriaceae*: *K. pneumoniae* и *E. coli* с критически высоким уровнем приоритетности ВОЗ из-за устойчивости к карбапенемам и способности вырабатывать бета-лактамазы расширенного спектра. В данном исследовании у *K. pneumoniae* и *E. coli* выявлена устойчивость к ампициллинам, тетрациклинам, цефалоспорином II–IV поколений, сульфаниламидам и карбапенемам. Следует отметить наиболее распространенную устойчивость *E. coli* к антибактериальным препаратам.

Таблица 2. Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам (% выявленных случаев)

Антибактериальный препарат	Группа	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
Ампициллины	1-я			+ (42,7)	+ (28,6)	+ (83,3)	+ (69,2)	
	2-я			+ (50)		+ (66,7)		
Линкозамиды	1-я							
	2-я	+ (40)						
Аминогликозиды	1-я		+ (25)				+ (100)	+ (100)
	2-я							
Карбапенемы	1-я				+ (42,7)			
	2-я					+ (66,7)		
Макролиды	1-я				+ (42,9)			
	2-я				+ (100)			
Цефалоспорины II поколения	1-я							+ (100)
	2-я					+ (66,7)		
Цефалоспорины III поколения	1-я					+ (75)		
	2-я					+ (66,7)		
Цефалоспорины IV поколения	1-я							
	2-я					+ (66,7)		
Сульфаниламиды	1-я					+ (16,7)		
	2-я					+ (66,7)		
Тетрациклины	1-я					+ (16,7)		
	2-я					+ (66,7)		



*E. faecalis* – грамположительные бактерии, факультативный анаэроб, представитель нормальной флоры из семейства *Enterococcaceae*, к которому также относится *E. faecium* – представитель высокого уровня приоритетности, по данным ВОЗ. В исследовании выявлена устойчивость *E. faecalis* к ампициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам. К гликопептидам (ванкомицину) устойчивость у обследованных родильниц с *E. faecalis* не обнаружена.

Грамотрицательные *S. haemolyticus* и *S. aureus*, относящиеся к патогенным бактериям, способны приводить к развитию септического шока. У обследованных пациенток определена устойчивость *S. aureus* к аминогликозидам, цефалоспорином II поколения, линкозамидам, сульфаниламидам, ампициллинам и устойчивость *S. haemolyticus* к цефалоспорином III поколения, ампициллинам, макролидам, глико-

пептидам, линкозамидам, сульфаниламидам, оксазолидионам, доксициклину, карбапенемам.

Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота встречаемости антибактериальной резистентности к ампициллинам.

### Заключение

Для пациенток современного мегаполиса с послеродовым эндометритом характерно преобладание полимикробной флоры с резистентностью более чем к одному антибактериальному препарату. Наибольшей устойчивостью характеризуется *Escherichia coli* (резистентна к ампициллинам, тетрациклинам, цефалоспорином II–IV поколений, сульфаниламидам и карбапенемам). Антибактериальные препараты класса ампициллинов наиболее подвержены резистентности со стороны микроорганизмов. ❖

### Литература

1. Salmanov A.G., Vitiuk A.D., Zhelezov D., et al. Prevalence of postpartum endometritis and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: Results a multicenter study (2015–2017). *Wiad. Lek.* 2020; 73 (6): 1177–1183.
2. Chen K.T., Berghella V., Barss V. Postpartum endometritis // [uptodate.com/contents/postpartum-endometritis](http://uptodate.com/contents/postpartum-endometritis).
3. Axelsson D. Postpartum infections; prevalence, associated obstetric factors and the role of vitamin D. Linköping University Electronic Press, 2019.
4. Tymon-Rosario J., Chuang M. Multidrug-resistant *Escherichia coli* resulting in postpartum necrotizing endomyometritis. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2019.
5. Клинические рекомендации «Септические осложнения в акушерстве». М., 2017.
6. Wong A.W. Pregnancy, Postpartum infections // [emedicine.medscape.com/article/796892-differential](http://emedicine.medscape.com/article/796892-differential).
7. Кузьмин В.Н. Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях. *Медицинский оппонент.* 2020; 3 (11): 20–26.
8. Hasan T.H., Al-Harmoosh R.A. Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. *Syst. Rev. Pharm.* 2020; 11 (6): 817–823.
9. Kwon J.H., Powderly W.G. The post-antibiotic era is here. *Science.* 2021; 373 (6554): 471.
10. Радзинский В.Е., Катаева О.А. Супербактерии: противостояние продолжается. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2017; 1 (37): 15–20.

### Antibiotic Resistance of Postpartum Endometritis Agents in Modern Megapolis

N.G. Zhilinkova, S.V. Apresyan

*Peoples' Friendship University of Russia*

Contact person: Nataliya G. Zhilinkova, [zhilinkova509@yandex.ru](mailto:zhilinkova509@yandex.ru)

**The purpose:** to determine the microflora of the uterine cavity in women with postpartum endometritis admitted to gynecological department.

**Material and methods.** Analysis of the 106 medical histories of the postpartum patient admitted to the gynecological department of a state medical institution in Moscow was carried out. In all cases postpartum endometritis is confirmed histologically.

**Results.** Uterine cavity microflora in a clinically significant amount is represented by the following microorganism: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Antibiotic resistance to ampicillins, lincosamides, aminoglycosides, II, II and IV generation cephalosporins, macrolides, carbapenems, sulfonamides, tetracyclines found among the isolated bacteria.

**Conclusions.** The microflora in patients with postpartum endometritis in modern megapolis is typically polymicrobial with multiple antibacterial resistance. *Escherichia coli* has the highest antibiotic resistance (it resistances to ampicillins, tetracyclines, II, II and IV generation cephalosporins, sulfonamides and carbapenems). Isolated microorganisms has highest stable to ampicillin.

**Key words:** postpartum endometritis, antibiotic resistance, postpartum

# Урогенитальные расстройства у женщин с вульвовагинальной атрофией: проблемы и подходы к терапии (обзор литературы)

М.А. Терехов, О.А. Пустотина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Терехов М.А., Пустотина О.А. Урогенитальные расстройства у женщин с вульвовагинальной атрофией: проблемы и подходы к терапии (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-22-30

*Вульвовагинальная атрофия (ВВА) возникает у большинства женщин менопаузального возраста, обусловлена дефицитом эстрогенов и характеризуется прогрессирующим течением. В статье представлены данные о распространенности урогенитальных расстройств при ВВА, основные причины их возникновения у молодых женщин и женщин в постменопаузе, связь ВВА с нарушением сексуального поведения и диспареунией. Проанализированы причины и факторы низкой комплаентности и потребности терапии. Проведен обзор доступных эффективных методов лечения и профилактики ВВА и ассоциированных с ней урогенитальных расстройств с акцентом на применении увлажняющих гормональных и безгормональных средств, а также возможностях современных лазерных технологий в улучшении урогенитального здоровья и качества жизни женщин в целом.*

**Ключевые слова:** урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, диспареуния, вагинальные эстрогены, увлажняющие гели, моющие гели, безаблационный эрбиевый лазер

## Введение

Депривация эстрогенов с возрастом встречается у всех женщин. В одних случаях она протекает бессимптомно, в других возникают характерные изнурительные проявления, такие как приливы, приступы потливости, нарушения сна, раздражительность, депрессия, остеопороз и урогенитальные расстройства. Наиболее широко распространены урогенитальные расстройства разной степени выраженности [1], которые, согласно новой классификации, относятся к генитоуринарному менопаузальному синдрому (ГУМС) [2]. ГУМС объединяет симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) (сухость, зуд, жжение, диспареунию, вульводинию, контактные кровотечения, сексуальную дисфункцию) и расстройства мочеиспускания (дизурию, гиперактивность мочевого пузыря, недержание мочи) [3]. ГУМС является хроническим прогрессирующим заболеванием, но большинство женщин не обращаются к врачу с подобными жалобами и не получают соответствующего

лечения. При прогрессировании атрофических процессов, а также наличии дополнительных провоцирующих факторов, таких как беременность, роды, ожирение, гистерэктомия, хронический кашель и запоры, формируется пролапс тазовых органов, который становится причиной хронической тазовой боли и нарушения функции смежных органов – стрессового недержания мочи, дизурии и проблем с дефекацией [4, 5]. Продемонстрирована тесная связь между ВВА и сексуальной дисфункцией (отсутствием смазки, дискомфортом, снижением либидо или болью при коитусе), что также значительно ухудшает качество жизни женщины [6].

## Вульвовагинальная атрофия как распространенная проблема современных женщин

Слизистая оболочка влагалища богата эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает высокую пролиферативную активность и регенерацию эпителия с высоким содержанием гликогена, являющегося пи-



тательной средой для лактобактерий. Лактобактерии поддерживают кислую среду влагалища, обеспечивая естественную защиту от распространения патогенных бактерий. Объективная оценка состояния вагинального эпителия проводится с помощью индекса вагинального здоровья, а также индекса созревания или pH во влагалище. При дефиците половых стероидов блокируется митотическая активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки. Следствием прекращения пролиферативных процессов является исчезновение гликогена в эпителии, что приводит к полной элиминации лактобактерий из влагалищного биотопа и увеличению pH [7–10].

У женщин в возрасте  $59,3 \pm 7,4$  года, обратившихся для планового гинекологического осмотра [11], симптомы ВВА были диагностированы у 64,7% через год и у 84,2% через шесть лет после менопаузы. Женщины, которые ведут малоподвижный образ жизни, были подвержены более высокому риску развития ГУМС (отношение шансов (ОШ) 1,8; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,5;  $p = 0,0005$ ). Недавно перенесенная вагинальная инфекция также была более вероятной у женщин с ГУМС (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,33–4,62;  $p = 0,0041$ ). Симптомы, о которых сообщали женщины, включали сухость во влагалище (100%), диспареунию (77,6%), жжение (56,9%), зуд (56,6%) и дизурию (36,1%). Признаками, выявленными гинекологами, были сухость слизистой оболочки (99%), сглаживание складок влагалища (92,1%), бледность слизистой оболочки (90,7%), трещины слизистой оболочки (71,9%) и петехии (46,7%). Несмотря на наличие жалоб, только у 30% женщин, обратившихся на прием, был ранее установлен диагноз ВВА. При этом только 44,5% из них получали местную гормональную терапию, 36,5% – увлажняющие безгормональные гели, 9,2% – системную менопаузальную гормональную терапию и каждая десятая не получала никаких рекомендаций.

Дефицит эстрогенов лежит также в основе этиологии симптомов нижних мочевыводящих путей, возникающих после менопаузы. Мочевой пузырь и окружающие его структуры богаты рецепторами эстрогенов, поэтому в период менопаузы происходят физиологические и анатомические изменения, сопровождающиеся учащением мочеиспусканием, императивными позывами и недержанием мочи [12–16].

Симптомы ВВА могут возникать и у молодых женщин при овариэктомии, преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), после родов и в период грудного вскармливания, при подавлении функции яичников радио- и химиотерапией, лечении медикаментами с антиэстрогенным эффектом, применении высоких доз глюкокортикостероидов, после эмболизации маточных артерий [17], а также при чрезмерной интимной гигиене и злоупотреблении локальными антибактериальными и антисептическими средствами [18]. На увеличение распространенности ВВА влияет лечение рака молочной железы, поскольку используемые в такой ситуации хирургические,

эндокринные и химиотерапевтические препараты способны вызвать или усугубить ВВА [19].

Одной из проблем, ассоциированных с атрофическими изменениями вульвовагинального эпителия, является диспареуния – боль, связанная с половым актом. Ее классифицируют на основании локализации боли – поверхностную или глубокую диспареунию или исходя из того, когда впервые возникла боль – первичную или вторичную [20, 21]. Широко распространена диспареуния у женщин после родов. Эндокринные изменения при грудном вскармливании приводят к общему гипоэстрогенному состоянию, в том числе изменениям вагинального эпителия, уменьшению вагинальной смазки и задержке заживления при разрывах после родов [22–24].

В продольном когортном исследовании [25] почти половина женщин (46,3%) через шесть месяцев после родов сообщили об отсутствии интереса к сексуальной активности, 43% испытывали недостаток вагинальной смазки, а 37,5% женщин имели диспареунию. Разрывы промежности 3-й степени и диспареуния рассматривались как наиболее значимые причины потери интереса к сексуальной активности через шесть месяцев после родов, а неудовлетворенность внешним видом собственного тела стала основной причиной отсутствия интереса к сексуальной жизни через 12 месяцев после родов.

ПНЯ встречается у 1% женщин до 40 лет. Гипоэстрогенизм, связанный с этим состоянием, также может привести к появлению ВВА. Показатели распространенности урогенитальных проблем в этой группе варьируют от 17 до 54% в зависимости от причины, продолжительности истощения эстрогена и используемого лечения. Пациентки с ПНЯ получают более низкие баллы в тестах, измеряющих вагинальное здоровье или сексуальную функцию, по сравнению со здоровыми сверстницами, и их состояние значительно улучшается при вагинальном использовании эстриола [26–28].

60% больных раком молочной железы, находящихся в постменопаузе, и 39,4% в репродуктивном возрасте, получающих антиэстрогенную терапию, особенно ингибиторы ароматазы, имеют симптомы ВВА. При этом большинство онкологов (71%) рекомендуют негормональные методы лечения и избегают вагинальной терапии эстрогенами [29]. В настоящее время используются разные стратегии ведения ВВА у женщин после лечения рака молочной железы, в том числе вагинальный эстриол в низких или сверхнизких дозах, пероральные селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (Оспемифен), андрогенная терапия, физиотерапия вагинальным лазером и психосоциальные вмешательства [30–33].

Человеческая сексуальность многофакторна и зависит от интеграции психологических, биологических, реляционных и социокультурных детерминант. Концепция многомерности сексуальности тем более верна для женского пола. Действительно, сексуальная реакция у женщин обусловлена сложным взаимодействием нейро-эмоциональных реакций и рез-



ких колебаний уровня гормонов [34, 35]. У женщин старшего возраста существуют дополнительные препятствия для доступа к информации и профессиональной помощи в отношении сексуальности, в результате чего адекватное лечение редко запрашивается и/или предоставляется. К сожалению, эти барьеры часто связаны с неадекватностью и ошибками со стороны медицинских работников, в том числе нехваткой времени, недостатком конкретных знаний, опасениями по поводу собственной уверенности и способностей, боязнью обидеть, личным дискомфортом и стереотипами об отсутствии сексуальных потребностей и поведении в соответствии с возрастом [36].

Снижение уровня эстрогенов нарушает многие физиологические реакции, характерные для сексуального возбуждения, включая расслабление гладкой мускулатуры, вазоконгестию и выработку вагинальной смазки. Пролубрикативные и проэластические функции утрачиваются из-за снижения содержания коллагена, эластина и последующих атрофических изменений слизистой оболочки и эпителиального покрова. Лечение нарушений сексуального здоровья начинается с комплексного полового, медицинского и психосоциального анамнеза с дальнейшим полным физическим обследованием и лабораторной оценкой. Клиническое ведение включает меры по сохранению и улучшению общего состояния здоровья, корректировку режимов приема лекарственных средств для уменьшения или предотвращения побочных эффектов, а также местное или системное введение эстрогенов и/или андрогенов [37].

В исследовании CLOSER («Оценка влияния атрофии влагалища на секс и отношения») [38] были опрошены 4100 женщин и 4100 мужчин из разных стран Европы и Северной Америки. 28% женщин не сообщили своим партнерам, когда впервые столкнулись с вагинальным дискомфортом, в основном потому, что считали это «просто естественной частью взросления» (52%) или из-за «смущения» (21%). 82% мужчин хотели, чтобы их партнерши поделились своим опытом, мужчинам также было удобнее обсуждать ВВА, чем женщинам (68 против 58% соответственно). Основными последствиями атрофии были более редкий секс (женщины – 58%, мужчины – 61%), меньшее удовлетворение от полового акта (женщины – 49%, мужчины – 28%) и откладывание интимных отношений (женщины – 35%, мужчины – 14%). Избегание близости было связано с болезненным сексом (женщины – 55%, мужчины – 61%) и снижением сексуального влечения у женщин (женщины – 46%, мужчины – 43%).

Опрос Women's EMPOWER [39, 40] продемонстрировал отношение женщин с ГУМС к методам лечения (n = 1858, средний возраст 58 лет). Только 7% из них на текущий момент использовали гормональную терапию ВВА (местную терапию эстрогенами или пероральные селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) и 18% применяли ее ранее. 25% женщин пользовались безрецептурными препаратами (ув-

лажняющими гелями) и 50% никогда не получали какого-либо лечения. Предпочтительными источниками информации были письменные материалы в кабинете врача (46%) или анкеты, которые они заполняли перед визитом к врачу (41%). Наиболее негативными эффектами гормональных препаратов были воспринимаемый риск системной абсорбции, затруднение при использовании местных кремов и необходимость повторного применения аппликатора. В целом медицинские работники рекомендовали только вагинальную терапию эстрогенами 23% и пероральную гормональную терапию 18% женщин. При использовании вагинальной терапии эстрогенами многие женщины опасались возможной системной абсорбции препарата и менее половины соблюдали режим применения, хотя 84% женщин были довольны их эффективностью. Исследования показывают, что, несмотря на высокую распространенность урогенитальных расстройств, большинство женщин не обращаются к гинекологу за консультацией, лечение получают только 6–7% [41].

Разрыв в образовании, общении и информированности между медицинскими работниками и их пациентками остается распространенным явлением. Необходимо сосредоточить внимание на иницировании обсуждений и обучении женщин в постменопаузе, чтобы они лучше распознавали симптомы, связанные с ВВА, соотношение пользы и риска в отношении вариантов лечения, а также адекватно оценивали ВВА как хроническое прогрессирующее заболевание и важность раннего выявления атрофических изменений вульвы и влагалища, до возникновения необратимых изменений и развития дисфункции тазовых органов.

### **Лечение урогенитальных расстройств у женщин с вульвовагинальной атрофией**

С учетом ключевой роли недостатка эстрогенов в развитии всех видов урогенитальных расстройств у женщин препаратами первой линии считаются вагинальные эстрогены [42, 43]. На фоне их применения купируются симптомы ВВА, проявляющиеся сухостью, жжением, зудом, раздражением, посткоитальным кровотечением, диспареунией и вагинальными выделениями, а также значительно уменьшается степень выраженности урологических расстройств [44]. Местная вагинальная терапия эстрогенами с минимальной абсорбцией восстанавливает pH и васкуляризацию влагалища, что приводит к исчезновению симптомов у большинства женщин, получающих лечение. Не существует ограничений по длительности использования вагинальных эстрогенов, поэтому терапия с соответствующим клиническим наблюдением должна продолжаться до тех пор, пока не купированы беспокоящие симптомы [42, 44–46]. При ГУМС также высокоэффективна заместительная андрогенная терапия: локальное нанесение геля с дегидроэпиандростероном (Прастерон) [47], тестостероном [48] и пероральное применение селективного модулятора эстрогеновых рецепторов Оспемифена [49].

Наиболее широкое распространение получили негормональные методы лечения ВВА. Для уменьшения ее симптомов рекомендуется регулярно использовать увлажняющие гели с дополнительным применением лубрикантов во время половой активности [46, 50, 51]. Увлажняющие гели достоверно ( $p < 0,0001$ ) уменьшают сухость, зуд, жжение, диспареунию, петехиальные кровотечения [52, 53] и сравнимы по эффективности с вагинальными эстрогенами при раннем начале (с самых первых проявлений вагинального дискомфорта) и регулярном (не менее двух раз в неделю) использовании [54]. В частности, регулярное использование увлажняющего геля Гинокомфорт, содержащего экстракт мальвы, экстракт ромашки, бисаболол, пантенол, молочную кислоту, лактат натрия и имеющего рН 4,0–4,5, устраняет зуд, жжение и раздражение, восполняет недостаток естественной смазки, оказывает смягчающий и противовоспалительный эффект. Восстанавливающий гель Гинокомфорт с эфирным маслом чайного дерева и розы, экстрактом ромашки, бисабололом и пантенолом, молочной кислотой и лактатом натрия также устраняет зуд, жжение и раздражение. Кроме того, он оказывает антибактериальный и противовоспалительный эффект, способствуя нормализации микрофлоры влагалища в комплексной терапии женщин с дисбиотическими состояниями [55]. Вагинальные увлажняющие средства можно безопасно использовать в течение длительного времени. По нашему мнению [56], применение увлажняющих безгормональных гелей необходимо рекомендовать женщинам не только при наличии ВВА в постменопаузальном возрасте, но и при появлении любого вагинального дискомфорта, нередко возникающего в результате чрезмерной интимной гигиены, сексуальной активности, использования антисептических средств и многих других факторов. Безгормональные гели оказывают увлажняющее, смягчающее, восстанавливающее и защитное действие на слизистую оболочку влагалища. Лубриканты и увлажняющие средства эффективны в снижении выраженности дискомфорта и боли во время полового акта у женщин с сухостью во влагалище. Вагинальные лубриканты, применяемые на регулярной основе, также могут быть эффективными в облегчении симптомов вагинальной атрофии. Женщинам следует рекомендовать выбирать продукт, оптимально сбалансированный как по осмолярности, так и по рН, и физиологически наиболее близкий к естественным вагинальным выделениям. В линейке Гинокомфорт также присутствует гелевая смазка, полностью отвечающая всем рекомендациям. Средство содержит гиалуроновую кислоту, пантенол, витамин Е, молочную кислоту и обеспечивает глубокое увлажнение кожи и слизистой оболочки половых органов, улучшает их тонус и упругость. Важно также соблюдать правила интимной гигиены: применять специальные моющие средства и гели, например Гинокомфорт, которые не только оказывают бережное очищающее действие, но и поддерживают физиологический уровень рН, смягчают, увлажняют и оказывают противовоспалительный эффект [55].

Для поддержания тонуса вагинальных мышц рекомендуется регулярная сексуальная активность. Существует положительная связь между сексуальной активностью и поддержанием эластичности и тонуса влагалища, а также лубрикативной реакцией на сексуальную стимуляцию. Половой акт улучшает кровообращение во влагалище, а семенная жидкость содержит половые стероиды, простагландины и незаменимые жирные кислоты, которые способствуют поддержанию здоровой ткани влагалища. Растяжение тканей вульвы и влагалища также способствует повышению эластичности влагалища. Могут быть полезны тренировки мышц тазового дна, использование аппаратов биологической обратной связи и электростимуляции мышц тазового дна. Терапия для снижения стресса, психологическое консультирование, прекращение курения и снижение веса также могут помочь женщинам облегчить симптомы ВВА [57, 58].

### **Безабляционный эрбиевый лазер в лечении вульвовагинальной атрофии**

В последние годы для лечения ВВА применяются лазерные системы, индуцирующие световые волны с хорошим водопоглощением, такие как CO<sub>2</sub>- и эрбиевые лазеры, что актуально для высокогидратированных слизистых оболочек. Излучаемая лазерная энергия почти полностью поглощается в поверхностном слое эпителия и вызывает строго контролируемую термодиффузию в пределах слизистой оболочки [59]. С появлением нового сглаженного режима (SMOOTH) эрбиевого лазера появилась возможность создавать фототермические изменения в тканях без абляционного повреждения [60]. Эрбиевый лазер относится к твердотельным кристаллическим лазерам, световой луч которого индуцируется из иттрий-алюминиевого граната, легированного ионами эрбия (эрбий: иттрий-алюминиевый гранат, Er:YAG). Длина эрбиевой волны 2940 нм совпадает с главным пиком поглощения воды, поэтому имеет наилучшую степень абсорбции в вагинальном эпителии. Фототермолиз, индуцируемый эрбиевым лазером, стимулирует восстановление и регенерацию эпителиального слоя, насыщая его гликогеном, и достигает собственной пластинки слизистой оболочки, содержащей волокна коллагена, эластина и разветвленную сосудистую сеть. В безабляционном SMOOTH (сглаженном) режиме происходит этапный или дискретный прогрев ткани под воздействием быстрой последовательности сверхдлинных пакетных импульсов по 250 мс, состоящих из нескольких микроимпульсов (300 мкс), с интервалами между пакетными импульсами 400 мс. Технология дискретной передачи пакетных импульсов SMOOTH позволяет повысить температуру нагрева ткани до 60–63 °С, оптимальной для восстановления коллагена и неоколлагенеза, без превышения температурного порога поверхностной абляции или необратимой денатурации коллагена. Вызываемая термодиффузией дилатация сосудов и неоангиогенез способствуют восстановлению сосудистого кровотока, повышая оксигенацию и поступление питательных веществ в стен-

ку влагалища. Таким образом, безаблационная лазерная энергия, проникая в глубокие слои слизистой оболочки вульвы и влагалища, наряду с восстановлением эпителиального покрова и насыщением его гликогеном вызывает контролируемое тепловое ремоделирование коллагена и неангиогенез, что приводит к улучшению плотности и эластичности обработанной ткани. После немедленного эффекта лазерной термодиффузии в тканях процесс неоколлагенеза может продолжаться до шести месяцев [61, 62].

Иммуногистохимические исследования показали, что образующиеся в результате белки теплового шока запускают реакцию клеточного иммунитета (образование фактора некроза опухоли, матриксных металлопротеаз и др.) с развитием асептического воспаления и экспрессией ростовых факторов, что стимулирует неангиогенез и запускает процесс пролиферации, дифференцировки и накопления гликогенеза в эпителиальном слое. Базальный слой эпителия приобретает волнообразную форму за счет многочисленных сосочков, образуемых восстановленной соединительной тканью собственной пластинки с питающими их кровеносными капиллярами. В собственной пластинке, расположенной на границе между вагинальным эпителием и мышечным слоем, увеличиваются содержание и кровенаполнение сосудов, появляются активные фибробласты, увеличивается количество волокон коллагена и эластина, восстанавливаются гидратация и проницаемость основного вещества внеклеточного матрикса. В результате атрофичная слизистая оболочка возвращается в здоровое состояние, стенка влагалища становится плотной и упругой, что значительно облегчает симптомы ВВА [62–64].

За последние несколько лет в медицинской литературе появился ряд публикаций об эффективности применения лазера в гинекологии. Показано, что терапия микроаблационным фракционным CO<sub>2</sub>-лазером и безаблационным вагинальным эрбиевым лазером может уменьшить сухость влагалища и диспареунию, улучшить симптомы стрессового недержания мочи, а также опущения стенок влагалища [65, 66].

Имеются данные, подтверждающие, что вагинальные CO<sub>2</sub>- и безаблационный эрбиевый лазеры могут быть предложены в качестве безопасной и эффективной альтернативы гормональной терапии при ГУМС, синдроме вагинальной релаксации, а также в качестве терапии первой линии при стрессовом недержании мочи легкой и средней степени тяжести [67].

Долгосрочная эффективность вагинального эрбиевого лазера в SMOOTH-режиме в качестве безаблационной фототермической терапии при ГУМС подтверждена на практике [68]. Женщины в постменопаузе (n = 205) проходили три курса лазерной терапии каждые 30 дней. Симптомы оценивались до и в течение 24 месяцев после лечения. Лечение вагинальным эрбиевым лазером вызывало значительное (p < 0,01) снижение показателей по визуальной аналоговой шкале как сухости влагалища, так и диспареунии, а также увеличение баллов индекса объективного вагинального здоровья (VHIS) (p < 0,01) вплоть до 12-го месяца после последнего курса лазерного

лечения. Значения вернулись к уровням, близким к исходным, после 18 месяцев от последнего курса лазерного лечения. Кроме того, лечение способствовало уменьшению стрессового недержания мочи легкой и средней степени тяжести. Менее 3% пациенток прекратили лечение из-за нежелательных явлений.

В другом многоцентровом проспективном исследовании [69] оценивали влияние вагинального эрбиевого лазера на сексуальную дисфункцию женщин в постменопаузе. Нежелательных явлений в ходе исследования не зафиксировано. Оценки индекса женской сексуальной функции (n = 569) значительно (p < 0,001) увеличились после лечения, оценки пересмотренной шкалы женского сексуального дистресса (n = 554) от исходных значений 25,5 ± 3,5 снизились до 11,5 ± 3,0 через четыре недели наблюдения и оставались высокими до 24-й недели после окончания лечения (p < 0,01).

В проспективном пилотном исследовании, проведенном М. Gambacciani и соавт. [70], анализировали эффекты сочетанного применения неодим-иттрий-алюминиево-гранатового (Nd:YAG) лазера и безаблационного эрбиевого лазера в качестве терапии поверхностной диспареунии у постменопаузальных женщин. В одной группе (n = 15) лечение осуществлялось с помощью эрбиевого лазера в SMOOTH-режиме (Fotona SP Динамис Er:YAG SMOOTH) с длиной волны 2940 нм, в другой (n = 15) – с дополнительным воздействием длинноволнового Nd:YAG (Fotona SP Dynamis, режим PIANO). Лечение состояло из трех лазерных аппликаций с интервалом 30 дней. В обеих группах значительно уменьшился болевой синдром (p < 0,001), причем в группе сочетанного применения двух видов лазера клиническое улучшение было более значительным, начиная с первой процедуры (p < 0,001). Комбинированное применение эрбиевого лазера в режиме SMOOTH и неодимового лазера в режиме PIANO было также эффективно в лечении склерозирующего лишая вульвы. В рандомизированном контролируемом исследовании [71] 20 пациенток со склерозирующим лишаем вульвы получили три лазерные процедуры с перерывом один месяц и 20 пациенток принимали топические глюкокортикостероиды (ТГКС). При последующем наблюдении через один, три и шесть месяцев у пациенток в группе лазерной терапии наблюдались более значимое уменьшение симптомов заболевания (жжение, зуд, боль и диспареуния) и более высокая удовлетворенность результатами лечения, чем в группе ТГКС. Более того, гистологическое исследование биоптатов пораженных участков показало, что лазерное воздействие привело к выраженному уменьшению зон склероза в отличие от применения ТГКС, которые не оказывали подобного эффекта. Таким образом, лазерная терапия является многообещающим вариантом для пациенток с аутоиммунными заболеваниями вульвы, получающих ТГКС.

С применением современных лазерных технологий открываются новые возможности лечения ГУМС у женщин, перенесших рак молочной железы и имеющих противопоказания к заместительной гормональной терапии. В частности, в итальянском исследовании [63] 43 женщины в постменопаузе после

лечения рака молочной железы прошли три процедуры вагинальным эрбиевым лазером с 30-дневным перерывом. Показатели сухости влагалища и диспареунии снизились вдвое по сравнению с исходными значениями после третьей процедуры и оставались на таком же уровне через 12 месяцев после последнего применения лазера ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями). Нежелательных явлений в ходе исследования не зафиксировано.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинические и гистологические данные о применении современных лазерных технологий у женщин с ГУМС убедительно демонстрируют восстановление и утолщение обогащенного гликогеном эпителия, неоваскуляризацию и неоколлагенез в собственной пластинке слизистой оболочки, увеличение количества лактобацилл, снижение pH, что сопровождается уменьшением симптомов ВВА, уплотнением стенок влагалища и улучшением контроля мочеиспускания с минимальным риском краткосрочных и долгосрочных осложнений [72].

## Литература

## Заключение

Урогенитальные расстройства у женщин с ВВА различного возраста остаются глобальной проблемой современной медицины, приводят к снижению качества жизни, трудоспособности, сексуальным нарушениям и усугубляются отсутствием широкой информированности пациенток и врачей об эффективных методах их профилактики и лечения. Локальное использование гормональных средств и негормональных увлажняющих гелей, значительно уменьшающих проявления ВВА, должно рутинно рекомендоваться всем женщинам с урогенитальными расстройствами. Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что безабляционный эрбиевый лазер – безопасный и эффективный немедикаментозный метод интервенции, который улучшает урогенитальное и сексуальное здоровье женщин и вносит значительный вклад в обеспечение высокого качества их жизни. 📌

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

- Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018; 21 (3): 286–291.
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014; 17 (5): 557–563.
- Shifren J.L. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018; 61 (3): 508–516.
- Haylen B.T., Maher C.F., Barber M.D., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27 (2): 165–194.
- Friedman T., Eslick G.D., Dietz H.P. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29: 13–21.
- La Rosa V.L., Ciebiera M., Lin L.T., et al. Treatment of genitourinary syndrome of menopause: the potential effects of intravaginal ultralow-concentration oestriol and intravaginal dehydroepiandrosterone on quality of life and sexual function. *Prz. Menopauzalny*. 2019; 18 (2): 116–122.
- Эстрогены: от синтеза до клинического применения / под ред. В.П. Сметник. М.: Практическая медицина, 2012.
- NAMS Position statement. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27 (9): 976–992.
- Pérez-López F.R., Vieira-Baptista P., Phillips N., et al. Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (8): 740–745.
- Santen R.J., Pinkerton J.V., Liu J.H., et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause*. 2020; 27 (6): 614–624.
- Palma F., Volpe A., Villa P., et al. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016; 83: 40–44.
- Thangarajah F., Hartmann-Wobbe J., Ratiu D., et al. The onset of urinary incontinence in different subgroups and its relation to menopausal status: a hospital-based study. *In Vivo*. 2020; 34 (2): 923–928.
- Nappi R.E., Biglia N., Cagnacci A., et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32 (8): 602–606.
- Palma F., Xholli A., Cagnacci A. as the writing group of the AGATA study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study. *Maturitas*. 2018; 108: 18–23.
- Cagnacci A., Xholli A., Sclauzero M., et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019; 22 (1): 85–89.
- Bachmann G. Menopausal symptoms: continued need for counseling and clinical management. *Menopause*. 2020; 27 (1): 3–4.
- Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H., et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas*. 2015; 82 (3): 308–313.
- Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 150–156.
- Elia D., Gambacciani M., Berreni N., et al. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) and laser VEL: a review. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2020; 41 (1): 20190024.



20. Alimi Y., Iwanaga J., Oskouian R.J., et al. The clinical anatomy of dyspareunia: a review. *Clin. Anat.* 2018; 31 (7): 1013–1017.
21. Ringel N.E., Iglesia C. Common benign chronic vulvar disorders. *Am. Fam. Physician.* 2020; 102 (9): 550–557.
22. Drozdowskyj E.S., Castro E.G., López, E.T., et al. Factors influencing couples' sexuality in the puerperium: a systematic review. *Sex. Med. Rev.* 2020; 8 (1): 38–47.
23. Lagaert L., Weyers S., Van Kerrebroeck H., et al. Postpartum dyspareunia and sexual functioning: a prospective cohort study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2017; 22 (3): 200–206.
24. Manresa M., Pereda A., Bataller E., et al. Incidence of perineal pain and dyspareunia following spontaneous vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30 (6): 853–868.
25. O'Malley D., Higgins A., Begley C., et al. Prevalence of and risk factors associated with sexual health issues in primiparous women at 6 and 12 months postpartum; a longitudinal prospective cohort study (the MAMMI study). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18 (1): 196.
26. Calik-Ksepka A., Grymowicz M., Rudnicka E., et al. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency. *Prz. Menopauzalny.* 2018; 17 (3): 131–134.
27. Yela D.A., Soares P.M., Benetti-Pinto C.L. Influence of sexual function on the social relations and quality of life of women with premature ovarian insufficiency. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2018; 40 (2): 66–71.
28. Doğanay M., Kokanalı D., Kokanalı M.K., et al. Comparison of female sexual function in women who underwent abdominal or vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019; 48 (1): 29–32.
29. Biglia N., Bounous V.E., D'Alonzo M., et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists. *Clin. Breast Cancer.* 2017; 17 (8): 611–617.
30. Biglia N., Bounous V.E., Sgro L.G., et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin. Breast Cancer.* 2015; 15 (6): 413–420.
31. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause.* 2018; 25 (6): 596–608.
32. Sussman T.A., Kruse M.L., Thacker H.L., et al. Managing genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors receiving endocrine therapy. *J. Oncol. Pract.* 2019; 15: 363–370.
33. Lubián López D.M. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: an update. *World J. Clin. Oncol.* 2022; 13 (2): 71–100.
34. Vignozzi L., Maseroli E. Hormones and sex behavior. *Female reproductive dysfunction.* 2020; 1–28.
35. Pardell-Dominguez L., Palmieri P.A., Dominguez-Cancino K.A., et al. The meaning of postpartum sexual health for women living in Spain: a phenomenological inquiry. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21 (1): 92.
36. Caruso S., Rapisarda A.M., Cianci S. Sexuality in menopausal women. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2016; 9: 323–330.
37. Scavello I., Maseroli E., Di Stasi V., et al. Sexual health in menopause. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (9): 559.
38. Nappi R.E., Kingsberg S., Maamari R., et al. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEX and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J. Sex. Med.* 2013; 10 (9): 2232–2241.
39. Kingsberg S.A., Krychman M., Graham S., et al. The women's EMPOWER survey: Identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J. Sex. Med.* 2017; 14 (3): 413–424.
40. Krychman M., Graham S., Bernick B., et al. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J. Sex. Med.* 2017; 14 (3): 425–433.
41. Prairie B.A., Klein-Patel M., Lee M.-J., et al. What midlife women want from gynecologists: a survey of patients in specialty and private practices. *J. Womens Health.* 2014; 23 (6): 513–518.
42. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109–150.
43. Pitkin J. BMS – Consensus statement. *Post Reprod. Health.* 2018; 24 (3): 133–138.
44. Archer D.F., Kimble T.D., Lin F.D.Y., et al. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018; 27 (3): 231–237.
45. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P., et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (8): 746–752.
46. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016; 19 (2): 151–161.
47. Labrie F., Archer D.F., Koltun W., et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2018; 25 (11): 1339–1353.
48. Melisko M.E., Goldman M.E., Hwang J., et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (3): 313–319.
49. Bruyniks N., Biglia N., Palacios S., Mueck A.O. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric.* 2017; 20 (3): 195–204.
50. Shim S., Park K.M., Chung Y.J., et al. Updates on therapeutic alternatives for genitourinary syndrome of menopause: hormonal and non-hormonal managements. *J. Menopausal Med.* 2021; 27 (1): 1–7.



Реклама.



## ГИНОКОМФОРТ®

интимный гель  
pH баланс/восстанавливающий  
с маслом чайного дерева

**Устранение дискомфорта и поддержка pH интимной зоны, в том числе во время и после антибактериальной терапии**

- ✓ **Молочная кислота и лактат натрия**  
способствуют нормализации микрофлоры интимной зоны
- ✓ **Масло чайного дерева**  
проявляет антиоксидантное действие, обладает антимикробной активностью
- ✓ **Пантенол**  
улучшает состояние слизистой, ускоряет регенеративные процессы
- ✓ **Экстракт ромашки и бисаболол**  
оказывают противовоспалительное действие и способствуют восстановлению клеток



## ГИНОКОМФОРТ®

интимный гель  
увлажняющий  
с экстрактом мальвы

**Компенсация недостатка естественной лубрикации на фоне гормональных изменений**

- ✓ **Экстракт мальвы**  
мягко обволакивает поверхность интимной зоны, смягчает и увлажняет
- ✓ **Пантенол**  
улучшает состояние слизистой, ускоряет регенеративные процессы
- ✓ **Экстракт ромашки**  
оказывает противовоспалительное и тонизирующее действие
- ✓ **Бисаболол**  
обладает противомикробными свойствами, уменьшает раздражение

Информация по этим и другим продуктам серии ГИНОКОМФОРТ® на сайте [www.ginokomfort.ru](http://www.ginokomfort.ru)

Производитель: АО «ВЕРТЕКС»  
Горячая линия: 8-800-2000-305  
(звонок по России бесплатный)

**ВЕРТЕКС**  
Фармацевтическая компания

51. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G., et al. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021; 147: 34–40.
52. Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S., et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2018; 178 (5): 681–690.
53. Chatsipirois D., Schmidts-Winkler I.M., Konig L., et al. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment – an open prospective multicenter study. *PLoS One*. 2019; 14 (1): e0210967.
54. Kim Y.H., Park S., Lee M., et al. Effect of a pH-balanced vaginal gel on dyspareunia and sexual function in breast cancer survivors who were premenopausal at diagnosis: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2017; 129 (5): 870–876.
55. Игнатовский А.В., Соколовский Е.В. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009; 58 (1): 56–59.
56. Пустотина О.А., Остроменский В.В. Анализ распространенных стереотипов ведения женщин с выделениями из половых путей. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (26): 26–34.
57. Gandhi J., Chen A., Dagur G., et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215 (6): 704–711.
58. Faubion S.S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92 (12): 1842–1849.
59. Tadir Y., Gaspar A., Lev-Sagie A., et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg. Med.* 2017; 49: 137–159.
60. Vizintin Z., Lukac M., Kazic M., et al. Erbium laser in gynecology. *Climacteric*. 2015; 18 Suppl 1: 4–8.
61. Lukac M., Zorman A., Lukac N., et al. Characteristics of non-ablative resurfacing of soft tissues by repetitive Er:YAG laser pulse irradiation. *Lasers Surg. Med.* 2021; 53 (9): 1266–1278.
62. Gambacciani M., Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017; 24 (3): 316–319.
63. Hillard T.C. Turning the spotlight on lasers. *Climacteric*. 2017; 20: 397–399.
64. Schmitt L., Amann P.M., Marquardt Y., et al. Molecular effects of fractional ablative erbium:YAG laser treatment with multiple stacked pulses on standardized human three-dimensional organotypic skin models. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32 (4): 805–814.
65. Gambacciani M. Laser treatment for vulvovaginal atrophy. F.R. Pérez-López, ed. *Postmenopausal diseases and disorders*. Springer Nature Switzerland AG, 2019; 205–210.
66. Fistonc I., Fistonc N. Laser treatment in female urinary incontinence. F.R. Pérez-López, ed. *Postmenopausal diseases and disorders*. Springer Nature Switzerland AG, 2019; 211–224.
67. Gambacciani M., Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10–15.
68. Gambacciani M., Levancini M., Russo E., et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018; 21 (2): 148–152.
69. Gambacciani M., Albertin E., Torelli M.G., et al. Sexual function after vaginal erbium laser: the results of a large, multicenter, prospective study. *Climacteric*. 2020; 23 (sup1): S24–S27.
70. Gambacciani M., Fidecicchi T. Short-term effects of an erbium/neodymium laser combination in superficial dyspareunia: a pilot study. *Climacteric*. 2022; 25 (2): 208–211.
71. Ogrinc U.B., Sencar S., Luzar B., et al. Efficacy of non-ablative laser therapy for lichen sclerosus: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019; 41 (12): 1717–1725.
72. Пустотина О.А. Современные лазерные технологии в лечении урогенитальных расстройств у женщин. *Фарматека*. 2020; 27 (6): 105–112.

### Urogenital Disorders in Women with Vulvovaginal Atrophy: Problems and Approaches to Therapy (Literature Review)

M.A. Terekhov, O.A. Pustotina, PhD, Prof.

*F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg*

Contact person: Olga A. Pustotina, [pustotina@gmail.com](mailto:pustotina@gmail.com)

*Vulvovaginal atrophy (VVA), occurs in most menopausal women, is caused by estrogen deficiency and is characterized by a progressive course. The article presents data on the prevalence of urogenital disorders in VVA, the main causes of their occurrence in young women and postmenopausal women, the association of VVA with sexual behavior disorders and dyspareunia. The causes and factors of low compliance and the need for therapy are analyzed. The review of available effective methods of treatment and prevention of VVA and associated urogenital disorders, with an emphasis on the use of moisturizing hormonal and hormone-free agents, as well as the possibilities of modern laser technologies in reducing urogenital health and quality of life of women in general.*

**Key words:** urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, dyspareunia, vaginal estrogens, moisturizing gels, washing gels, non-ablative erbium laser



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
**UMEDP.RU**

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



<sup>1</sup> Детская городская  
поликлиника № 19,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Первый  
Санкт-  
Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. академика  
И.П. Павлова

<sup>3</sup> Санкт-  
Петербургский  
государственный  
университет

# Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков

Л.Д. Шогирадзе<sup>1</sup>, В.В. Ковалева<sup>2</sup>, Викт.В. Ковалева<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Лаура Джумберовна Шогирадзе, laura-leona@yandex.ru

Для цитирования: Шогирадзе Л.Д., Ковалева В.В., Ковалева В.В. Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-32-36

*В статье рассмотрены классификация патологий, вызванных аномальным маточным кровотечением (АМК), основные причины развития АМК. Отдельно проанализирована роль генетической предрасположенности в патогенезе АМК.*

**Ключевые слова:** гомоцистеин, аномальные маточные кровотечения, девочки-подростки

## Введение

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – кровотечение из матки, характеризующееся патологическими продолжительностью, объемом, частотой и/или регулярностью. Почти 50% гинекологических заболеваний у подростков приходится на АМК [1, 2]. Сложность диагностики заключается в том, что некоторые девочки-подростки не подозревают, что их менструации аномальны. Дело в том, что нерегулярность менструальных циклов в подростковом возрасте принято считать физиологической. Предрасполагающие факторы, играющие роль в патогенезе АМК, равно как и собственно АМК, приводят к отсроченным неблагоприятным последствиям для здоровья, а также социализации и обучения подростков: снижается посещаемость школы, а следовательно, ухудшается успеваемость. Исходя из сказанного, оценка менструального цикла является важной частью сбора анамнеза и должна проводиться при любом посещении девочкой-подростком педиатра.

## Продолжительность цикла и овуляция

Как уже отмечалось, менструальный цикл в подростковом возрасте часто нерегулярен, особенно вариабелен интервал между первым и вторым циклами. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) провели исследование с участием 3073 девушек. Согласно результатам, средняя продолжительность первого цикла после менархе составила 34 дня, причем в 38% случаев продолжительность цикла превысила 40 дней. Вариабельность была широкой: у 10% девочек между первой и второй менструациями прошло свыше 60 дней, а у 7% продолжительность

первого цикла составила 20 дней. У большинства подростков кровотечение во время первой менструации продолжалось от 2 до 7 дней [3–6].

Как показали данные других исследований, менархе обычно манифестирует в возрасте 12–13 лет [7, 8]. Нормальный цикл девочки-подростка составляет 21–45 дней, от 2 до 7 дней данного цикла приходится на менструальные кровотечения [9–11]. Прослеживается также связь между более поздним менархе и частотой менструаций: чем более позднее начало менструации, тем выше частота менструальных циклов [10]. Только к третьему году после менархе у 60–80% девочек продолжительность менструальных циклов приближается к взрослой норме – 21–34 дня [11, 12]. Средний объем кровопотери при физиологичном менструальном цикле – 30–40 мл, что требует использования 3–6 прокладок либо тампонов в сутки или 10–15 полностью пропитанных прокладок или тампонов за цикл [13]. Свыше 50% общей менструальной потери составляет трансудат, 30–50% состоят из целых компонентов крови [14]. В случае хронической кровопотери ≥ 80 мл крови имеет место анемизация [15].

Результаты двух крупных исследований, в одном из которых сообщалось о 275 947 циклах у 2702 женщин, в другом – о 31 645 циклах у 656 женщин, подтвердили, что менструальные циклы у девочек и подростков обычно колеблются от 21 до 45 дней, даже в первый гинекологический год [16, 17].

## Терминология

В 2009 г. члены Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Obstetricians and Gynecologists, FIGO) утвердили термин «ано-



мальные маточные кровотечения», подразумевающий любое маточное кровотечение, не отвечающее возрастным параметрам нормальной менструации. Практическая целесообразность термина обеспечила принятие его к использованию экспертами ВОЗ, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки (NIH), Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG), Европейского колледжа акушеров-гинекологов (ECOG), Новозеландского колледжа акушеров-гинекологов (RANZCOG) [18, 19].

### Классификация

В 2011 г. группа экспертов FIGO предложила классификацию патологий, вызванных АМК, которая облегчила понимание, оценку и лечение этого состояния и позволила провести сравнительный анализ данных научной литературы. Речь идет о классификации PALM-COEIN. Каждая буква этой аббревиатуры означает потенциальный этиологический фактор АМК: P – полип матки, A – аденомиоз, L – лейомиома, M – предвестники и злокачественные поражения тела матки. Последующие пять (COEIN) характеризуют маточное кровотечение, обусловленное функциональными нарушениями: C – коагулопатия, O – овуляторная дисфункция, E – дисфункция эндометрия, I – ятрогенные и N – еще не классифицированные нарушения. Представленная классификация не применяется в тех случаях, когда маточное кровотечение обусловлено беременностью [1].

### Патогенез

Несмотря на то что проведен ряд исследований различных аспектов маточных кровотечений у девочек-подростков, остаются невыясненными многие вопросы этиологии и патогенеза заболевания, отсутствуют данные сравнительной эффективности методов лечения маточных кровотечений в ювенильном возрасте [20, 21].

Основной причиной развития АМК в подростковом возрасте считается незрелость гипоталамо-гипофизо-овариальной оси [22]. Среди других важных причин называют коагулопатию, распространенность которой, по данным исследований, варьируется от 5 до 28% среди госпитализированных подростков с маточными кровотечениями [23–27].

Ожирение, патофизиологически затрагивая все органы и системы, способно приводить к нарушению гормональной регуляции, в частности к нарушению регуляции синтеза эстрогена, и, как следствие, синдрому поликистозных яичников, что также является предрасполагающим фактором АМК как в подростковом, так и в зрелом возрасте.

Органическая патология (миома матки, эндометриальные выступы в шейку матки или влагалище (полипы), разрыхленная ткань эндометрия) становится причиной АМК лишь в 1,3–1,7% случаев [23, 28].

Согласно данным китайских исследований, врожденный дефицит фибриногена (CFD) может ежемесячно вызывать гиперменорею и, вероятно, гемоперитонеум из-за разрыва фолликула или кисты лютеинового тела, что представляет серьезную угрозу здоровью и качеству жизни девочки [29].

В последние годы появились публикации о мутациях гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), косвенным образом влияющих на механизмы системы гемостаза. Наиболее изученной считается мутация, в которой нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация C677T [3, 30].

У лиц, гомозиготных по данной мутации, нарушается распределение фолатов в эритроцитах, что сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. В то же время изменения в последовательности ДНК, которые могут быть следствием мутации в гене MTHFR, влияют на функцию белков, регулирующих баланс между протромботическим и антитромботическим факторами в свертывающем каскаде. С учетом сложных взаимодействий, необходимых для модуляции тромботических и антитромботических процессов, для функционального контроля свертывания имеет значение генетический полиморфизм MTHFR, способный видоизменить структуру белков ключевых рецепторов, ферментов и кофакторов. Нарушение взаимодействия между антитромботическим комплексом (АТIII – протеин S – протеин C) и факторами свертывания приводит к нерегулируемому каскаду свертывания и избыточному тромбообразованию с последующей активацией фибринолиза. Это может стать одной из причин развития маточного кровотечения [20, 31, 32].

Аллель 677T широко распространен в популяции. Частота гомозиготности достигает 10–12%, гетерозиготности – 40% у представительниц европейской расы, что может объяснить разницу данных в отношении частоты АМК [33, 34]. Результаты исследований показали, что у женщин с генотипом 677T повышается риск развития невынашивания беременности и преэклампсии. Это коррелирует с данными о влиянии высоких концентраций гомоцистеина в крови на риск развития преэклампсии у беременных.

Сочетание аллеля 677T с другими факторами риска ассоциируется с вероятностью повышения риска развития эндотелиальной дисфункции и избыточного тромбообразования с последующей активацией фибринолиза и возникновением кровотечения [33]. Учитывая представленные данные, можно предположить общность патогенеза развития эндотелиальной дисфункции как при преэклампсии, привычном невынашивании беременности, так и при АМК.

Остается неясным, почему, если основной причиной АМК являются гормональные нарушения, нормализация менструального цикла после отмены гормональных препаратов происходит лишь в половине случаев? Высокая частота рецидивов АМК свидетельствует

о несовершенстве предлагаемых методов лечения или об отсутствии дифференцированных показаний к их применению. Это обосновывает необходимость поиска новых методов профилактики и лечения АМК, а также уточнения ряда аспектов патогенеза.

### **Роль генетической предрасположенности в патогенезе АМК**

Мутации гена МТНFR косвенно влияют на механизмы системы гемостаза. Наиболее изученной мутацией является С677Т [35, 36]. Наличие этой мутации сопровождается гипергомоцистеинемией.

Как показали результаты ретроспективного изучения 700 историй течения беременности и родов, а также анамнеза женщин, родивших девочек в 1990–1996 гг., и оценки состояния здоровья этих девочек по данным профилактических и гинекологических осмотров за 2010–2016 гг., мутация С677Т гена МТНFR играет определенную роль и в развитии маточного кровотечения.

Прямых доказательств влияния мутации С677Т гена МТНFR на развитие маточного кровотечения в литературе не обнаружено. Тем не менее доказано, что данная мутация, с одной стороны, вызывает склонность к образованию тромбозов, с другой – нарушает взаимодействие между антитромботическим комплексом (АТIII-протеин S-протеин С) и факторами каскада свертывания крови. Как следствие – избыточное тромбообразование с дальнейшей активацией фибринолиза, что может послужить пусковым механизмом для развития кровотечения.

Тот факт, что мутация С677Т гена МТНFR приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышает риск преэклампсии и привычного невынашивания беременности с последующим развитием острого или хронического ДВС-синдрома, при котором гиперкоагуляция сменяется фазой гипокоагуляции с развитием кровотечения, также считается доказанным [37–40].

Основываясь на данных этих исследований, можно предположить, что наличие мутации С677Т гена МТНFR является возможным генетическим фактором, приводящим к развитию маточного кровотечения [41]. Однако средняя длительность АМК у девочек с мутацией С677Т гена МТНFR, по данным различных исследований, составляет  $9,6 \pm 4,8$  дня, у девочек с кровотечением без мутации –  $10,4 \pm 7,2$  дня.

Достоверных различий в отношении среднего периода задержки менструации до начала маточного кровотечения у девушек с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR не выявлено ( $p < 0,95$ ) [41]. Не установлено и достоверных различий между объемами теряемой крови при маточном кровотечении у девушек с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR.

В рандомизированном контролируемом исследовании изучали концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови (мкмоль/л) у девочек с АМК и их матерей, а также девочек контрольной группы и их матерей ( $n = 90$ ). Как продемонстрировал анализ полученных данных, уровень гомоцистеина в сыворотке крови у всех обследуемых девочек и их матерей не отличался

от физиологической нормы (для детей – 5–7 мкмоль/л, для взрослых – 9–11 мкмоль/л). Не обнаружено и достоверных различий по уровню гомоцистеина в сыворотке крови у девочек и их матерей с мутацией С677Т гена МТНFR и девочек и их матерей без данной мутации. Достоверных отличий в концентрации гомоцистеина в сыворотке крови у девочек с АМК, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности или преэклампсией в анамнезе, и девочек с АМК, рожденных от беременностей, протекавших без осложнений, не зарегистрировано. Кроме того, не выявлено достоверных различий между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови пациенток с АМК и здоровых девочек. Сопоставляя полученные результаты с гипотезой о влиянии мутации С677Т гена МТНFR на патогенез маточного кровотечения, исследователи пришли к выводу, что уровень гомоцистеина у участников исследования сохранялся в пределах нормы за счет отсутствия декомпенсации в фоллатном пути метаболизма. Вместе с тем ученые предположили, что уровень гомоцистеина будет повышаться у девочек и девушек с АМК в анамнезе в момент наступления беременности или, наоборот, не будет иметь тенденции к снижению во время беременности, как и должно быть в норме [41]. Подобное предположение требует дальнейшего углубленного изучения репродуктивного здоровья, а также течения будущих беременностей и родов у девочек и девушек с АМК и мутацией С677Т гена МТНFR.

Результаты одного из исследований позволяют говорить об отсутствии достоверно значимых различий и в показателях свертывающей и противосвертывающей систем периферической крови девочек и девушек как с АМК, так и без них.

Были проведены клинические анализы менструальной крови у девочек и девушек с АМК с наличием или отсутствием мутации С677Т гена МТНFR, а также у девочек контрольной группы ( $n = 90$ ). Проанализировав полученные данные, исследователи сделали заключение, что достоверных различий в показателях клинического анализа менструальной крови у девочек с АМК с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR при сравнении между собой и со здоровыми девочками контрольной группы нет. Основные показатели тромбоцитарного звена менструальной крови стабильны и достоверно не различаются у девочек с АМК как с мутацией С677Т гена МТНFR, так и без нее при сравнении между собой, а также с девочками контрольной группы. Не выявлено и достоверных различий в показателях тромбоцитов периферической и менструальной крови как у девочек с АМК, так и у здоровых девочек. Провести сравнительную оценку этих данных с данными других исследований не представляется возможным из-за отсутствия результатов в доступной литературе. Было высказано предположение о разнице в ответе на гормональную терапию АМК у пациенток с наличием и отсутствием упомянутой выше мутации. Результаты лечения с использованием гормонального препарата (Марвелон по 1/2 таблетки шесть раз в день до прекращения кровотечения с постепенным



снижением дозы до 1/2 таблетки четыре раза в день внутрь в течение десяти дней) также не показали достоверных различий в отношении срока остановки кровотечения как при наличии мутации С677Т гена МТНFR и гиперплазии эндометрия, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, так и при отсутствии данной мутации [41].

Учитывая полученные данные, можно говорить о сопоставимой эффективности гормонального гемостаза АМК у девочек с генетической мутацией и пациенток без нее. Однако при наличии мутации С677Т гена МТНFR, но в отсутствие гиперплазии эндометрия, по данным УЗИ, использование ингибиторов фибринолиза, фолиевой кислоты и витаминов группы В позволяет избежать назначения гормонального гемостаза у 50% обследуемых.

Несмотря на то что во всех описанных исследованиях достоверных различий в системе гемостаза, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и ответе на гормональную терапию не выявлено, прослеживается корреляция между возникновением рецидивов АМК: у девочек с мутацией С677Т гена МТНFR рецидивы регистрируются достоверно чаще (80%), чем у девочек без данной мутации (20%). Эти данные подтверждаются результатами исследований данной на-

учной группы. В течение года под наблюдением находилось 39 пациенток, частота рецидивов АМК у всех обследуемых составляла 7,8% (20 девочек). Из 20 девочек с рецидивами АМК у 12 (60%) лабораторно подтверждено наличие мутации С677Т гена МТНFR в гетеро- или гомозиготном варианте. Из 12 девочек с рецидивами АМК и мутацией С677Т гена МТНFR 8 (66,7%) имели вариант гомозиготной мутации С677Т гена МТНFR, 4 (33,3%) – гетерозиготный вариант мутации. Процент рецидивов АМК при доказанном отсутствии мутации С677Т гена МТНFR составил 9,4% (3 девочки из 32 с отсутствием мутации С677Т гена МТНFR). У матерей девочек с рецидивами АМК и наличием мутации С677Т гена МТНFR в 100% случаев была выявлена данная мутация гена.

### Заключение

Несмотря на то что исследователи постоянно возвращаются к изучению различных аспектов маточных кровотечений у девочек-подростков, ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза заболевания, остается невыясненным. Кроме того, отсутствуют данные сравнительной эффективности методов лечения маточных кровотечений в ювенильном возрасте. Это требует дальнейших исследований в данном направлении. ❀

### Литература

1. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S., FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 113 (1): 3–13.
2. Caufriez A. Menstrual disorders in adolescence: pathophysiology and treatment. *Horm. Res.* 1991; 36 (3–4): 156–159.
3. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (5): 1323–1328.
4. Flug D., Largo R.H., Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann. Hum. Biol.* 1984; 11 (6): 495–508.
5. Widhom O., Kantero R.L. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1971; 14 (suppl 14): 1–36.
6. Zacharias L., Rand W.M., Wurtman R.J. A prospective study of sexual development and growth in American girls: the statistics of menarche. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1976; 31 (4): 325–337.
7. Finer L.B., Philbin J.M. Trends in ages at key reproductive transitions in the United States, 1951–2010. *Womens Health Issues.* 2014; 24 (3): e271–e279.
8. Esen İ., Oğuz B., Serin H.M. Menstrual characteristics of pubertal girls: a questionnaire-based study in Turkey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016; 8 (2): 192–196.
9. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J. Adolesc. Health Care.* 1986; 7 (4): 236–244.
10. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9 (5): 493–504.
11. Bennett A.R., Gray S.H. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26 (4): 413–419.
12. Fraser I.S., Warner P., Marantos P.A. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98 (5 Pt 1): 806–814.
13. ACOG Committee Opinion No. 651: menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126 (6): e143–e146.
14. Treloar A.E., Boynton R.E., Behn B.G., Brown B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.* 1967; 12: 77–126.
15. Vollman R.F. The menstrual cycle. *Major Probl. Obstet. Gynecol.* 1977; 7: 1–193.
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» // [www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70252632/](http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70252632/)



17. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (1): 197–206.
18. Bayer S. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA. J. Am. Med. Assoc.* 1993; 269 (14): 1823.
19. Herman-Giddens M., Slora E., Wasserman R., et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics.* 1997; 99 (4): 505–512.
20. Pecchioli Y., Oyewumi L., Allen L.M., Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017; 30 (2): 239–242.
21. Claessens E.A., Cowell C.A. Acute adolescent menorrhagia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 139 (3): 277–280.
22. Başaran H.O., Akgül S., Kanbur N.O., et al. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls and evaluation of their response to treatment. *Turk. J. Pediatr.* 2013; 55 (2): 186–189.
23. Smith Y.R., Quint E.H., Hertzberg R.B. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1998; 11 (1): 13–15.
24. Oral E., Çağdaş A., Gezer A., et al. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002; 266 (2): 72–74.
25. Falcone T., Desjardins C., Bourque J., et al. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J. Reprod. Med.* 1994; 39 (10): 761–764.
26. Wang Y., Zhao L., Feng X., et al. Two-pronged treatment of hemoperitoneum and abnormal uterine bleeding in an adolescent girl with congenital fibrinogen deficiency. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 181.
27. Khrouf M., Terras K. Diagnosis and management of formerly called dysfunctional uterine bleeding according to PALMCOEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2014; 64 (6): 388–393.
28. Lemarchand-Beraud T., Zufferey M.M., Reymond M., Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54 (2): 241–246.
29. Lemarchand-Béraud T., Zufferey M., Reymond M., Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1982; 37 (9): 588–591.
30. Apter D., Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57 (1): 82–86.
31. Fraser I., McCarron G., Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 149 (7): 788–793.
32. Jayasinghe Y., Moore P., Donath S., et al. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 45 (5): 439–443.
33. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Генетические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода. *Проблемы репродукции.* 2016; 22 (5): 86–92.
34. Chandeying P., Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015.
35. Weisberg I.S., Jacques P.F., Selhub J., et al. The 1298A>C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis.* 2001; 156 (2): 409–415.
36. Lange L.A., Croteau-Chonka D.C., Marvelle A.F., et al. Genome-wide association study of homocysteine levels in Filipinos provides evidence for CPS1 in women and a stronger MTHFR effect. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (10): 2050–2058.
37. Altomare I., Adler A., Aledort L.M. 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb. J.* 2007; 5: 17.
38. Unfried G., Griesmacher A., Weismüller W., et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99 (4): 614–619.
39. Hessmer M.J., Luhm R.A., Pearson S.L., et al. Prevalence of prothrombin G20210A factor, FV G1691A (Leiden) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different population determined by multiplex allele-specific risk. *Tromb. Haemost.* 1999; 81 (5): 733.
40. Malhotra H. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent. *Apollo Medicine.* 2006; 3 (1): 95–101.
41. Quint E., Smith Y. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J. Midwifery Womens Health.* 2003; 48 (3): 186–191.

### The Role of Homocysteine in the Pathogenesis of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescent Girls

L.D. Shogiradze<sup>1</sup>, V.V. Kovaleva<sup>2</sup>, Vikt.V. Kovaleva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Children's City Polyclinic № 19, St. Petersburg

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>3</sup> St. Petersburg State University

Contact person: Laura D. Shogiradze, laura-leona@yandex.ru

*The article discusses the classification of pathologies caused by abnormal uterine bleeding (AMC), the main causes of AMC development. The role of genetic predisposition in the pathogenesis of AMC is analyzed separately.*

**Key words:** homocysteine, abnormal uterine bleeding, teenage girls

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



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

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Выращивание собственных тканей влагалища с помощью тканевой инженерии

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>2, 3</sup>,  
Ю.А. Кириллова<sup>1, 2</sup>, П.Ф. Курбанова<sup>3</sup>, А.В. Никишина<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Парвин Фаилевна Курбанова, par0502@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Кириллова Ю.А. и др. Выращивание собственных тканей влагалища с помощью тканевой инженерии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 38–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-38-41

*Аплазия влагалища – врожденный порок развития, обусловленный различными патологиями, в том числе синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. При этом заболевании применяют консервативную и хирургическую коррекцию. Терапией первой линии является кольпоэлонгация. При ее неэффективности возможно применение хирургических методик (методы Vecchietty, Wallwiener, Abbe – McIndoe, Давыдова, Williams в модификации Creastas и др.). В настоящее время единого хирургического способа не существует. Однако можно использовать новые способы гинекологической реконструкции с помощью тканевой инженерии, сочетающей клеточную терапию, разные виды каркасов и мезенхимальных стволовых клеток. В статье представлены данные клинических исследований, продемонстрировавшие успешное формирование функционального неовлагалища по анатомическим и гистологическим свойствам за счет культивирования аутологичных клеток на биоразлагаемые каркасы. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.*

**Ключевые слова:** *аплазия влагалища, синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, кольпопоз, тканевая инженерия*

## Введение

Аплазия влагалища является врожденным пороком развития, характеризующимся отсутствием влагалища. Подобное состояние может быть обусловлено различными патологиями, в том числе синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ), клоакальной мальформацией, эндокринными заболеваниями, такими как врожденная дисфункция коры головного мозга. Вторичными причинами могут быть травма и рак, приводящие к повреждению стенок влагалища с последующей хирургической резекцией. СМРКХ относится к одним из наиболее частых заболеваний, характеризующихся аплазией влагалища. Данная патология диагностируется у одной

из 4500–5000 новорожденных девочек [1] и является второй по распространенности причиной первичной аменореи. Большинство подобных аномалий диагностируется в подростковом возрасте.

Терапией первой линии является кольпоэлонгация. При ее неэффективности применяют хирургические методики. В гинекологической реконструкции также возможно создание неовлагалища с помощью тканевой инженерии, предполагающей использование каркаса и мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

## Лечение

СМРКХ возникает в результате нарушения внутриутробного развития мюллеровых протоков



и характеризуется тотальной аплазией влагалища и матки. Дополнительными клиническими проявлениями могут быть пороки развития мочевыделительной системы (подковообразная почка, дистопия почки, аплазия почки, удвоение мочеточников), пороки развития опорно-двигательной системы (сколиоз, асимметричные позвонки, деформированные или отсутствующие ребра).

В настоящее время широко применяется кольпопоз – создание искусственного влагалища. К основным методам относят кольпоэлонгацию (бескровный кольпопоз) и оперативное вмешательство, которые позволяют пациенткам вести полноценную половую жизнь. Терапией первой линии формирования неовлагалища считается кольпоэлонгация (метод Франка, Ингрэма, Шерстнева и его модификация Уваровой). Кольпопоз формируется в результате растяжения тканей влагалищной ямки за задней спайкой малых половых губ. Первая процедура выполняется один раз в сутки в течение 20 минут под контролем болевых ощущений пациентки. Впоследствии продолжительность процедуры увеличивают до 30–40 минут по два раза в сутки. Один курс кольпоэлонгации состоит из 15–20 процедур. Обычно проводят до трех курсов с интервалом два-три месяца. В большинстве случаев удается добиться положительного эффекта – формирования хорошо растяжимой неовагины, пропускающей два поперечных пальца на глубину не менее 10 см [2]. В промежутках между курсами рекомендуется обрабатывать зону задней спайки малых половых губ и кожи сформированного неовлагалища кремом с эстриолом. Во время процедур важно учитывать психоэмоциональные особенности пациенток и их заинтересованность в терапии. Успех лечения также зависит от анатомических особенностей и тканевых свойств промежности. Лучшие результаты достигаются при наличии эластичной кожи промежности, дисплазии соединительной ткани, отсутствии гимена и ригидных стенок входа во влагалище.

Среди преимуществ кольпоэлонгации следует отметить консервативность метода, отсутствие необходимости начинать половую жизнь сразу после ее прекращения, возможность выполнения процедур в домашних условиях под самоконтролем пациенток, отсутствие госпитализации и связанных с ней затрат на лечение. Однако имеются и недостатки: возможный дискомфорт во время процедуры (из-за низкого порога болевой чувствительности и повышенной нервной возбудимости), повышенный риск вагинального пролапса, потенциальный эпизод кровотечения при растяжении и время, необходимое для создания функционального влагалища достаточной глубины [3].

При неэффективности консервативного лечения, наличии определенных анатомических особенностей (рубцовые изменения на промежности и наружных половых органах, кольцевидная плотная девственная плева, ригидная кожа промежности) показана хирургическая коррекция как резервный метод терапии.

В настоящее время единого хирургического подхода к лечению данной патологии не существует. Хирургические методики подразделяют на тяговые (метод Vecchietty, Wallwiener) и трансплантационные. Среди последних выделяют методы Abbe – McIndoe, Давыдова, кишечную вагинопластику, Williams в модификации Creastas. Метод сигмоидального кольпопоза представляет лишь исторический интерес ввиду высокого процента осложнений как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде [1].

Для реконструкции влагалища, проводимой с помощью открытых, лапароскопических и роботизированных методик, могут успешно использоваться различные материалы. Наиболее распространенный хирургический подход предполагает создание канала путем иссечения потенциального неовагинального пространства и последующего выравнивания тазового дна трансплантатом [4]. Для выравнивания используются кожные трансплантаты, целлюлоза, брюшина, децеллюляризованные матриксы, полученные из кожи или слизистой оболочки кишечника, слизистая оболочка щеки и эпителий влагалища [5]. Влагалище состоит из нескольких слоев, включающих эпителий, мышцы и матрицу, содержащую различные структурные белки – коллаген, эластин и микрофибриллы. Трансплантаты не имеют в своем составе всех структурных элементов физиологического влагалища. Они способны привести к адекватному функционированию и регенерации эпителия, однако могут иметь отсутствующий или аномальный мышечный слой. В результате у некоторых пациентов могут развиваться хронический стеноз и/или контрактура трансплантата, требующие периодического бужирования. Таким образом, данная терапия представляет собой длительный и инвазивный процесс с возможными повторными операциями.

### Методы тканевой инженерии

Новые хирургические реконструктивные подходы к замене тканей функционально эквивалентными призваны улучшить результаты операций и качество жизни пациенток. Для этого в качестве альтернативного метода рассматривают тканевую инженерию, сочетающую клеточную терапию и использование каркасов. При этом важен правильный выбор каркасов для обеспечения функциональности ткани и адекватной анатомии.

В ряде исследований применяли трансплантат из тканеинженерного биоматериала в гинекологической реконструкции. Так, в исследовании A.M. Raya-Rivera и соавт. было успешно создано неовлагалище путем культивирования собственных клеток вульвы на биоразлагаемые каркасы [5]. После кольпопоза отдаленных осложнений не наблюдалось. Кроме того, ежегодное изучение образцов биопсии показало сходный фенотипический и гистологический состав с нативной тканью. Согласно утвержденному опроснику индекса женской сексуальной функции,



переменные находятся в пределах нормы во всех тестируемых областях. Исследователи пришли к заключению, что влагалище, созданное из аутологичных клеток, имеет нормальные структурные и функциональные свойства при наблюдении за пациентками в течение восьми лет.

В другом исследовании выполняли вагинопластику по модифицированной методике Abbe – McIndoe с использованием аутологичной культивированной *in vitro* вагинальной ткани [6]. После биопсии слизистой оболочки преддверия влагалища и процесса экстракции клеток выделенные клетки подвергались ферментативной диссоциации. В дальнейшем они переносились на пластины, покрытые коллагеном IV типа, и культивировались в течение двух-трех недель. В послеоперационном периоде пациентки находились под диспансерным наблюдением. Установлено, что во всех случаях влагалище имело нормальную длину и глубину, а биопсия показала физиологичную вагинальную ткань. Суммарный балл заполненных анкет индекса женской сексуальной функции через 12 месяцев после операции свидетельствовал об удовлетворительном качестве половой жизни пациенток. Авторы сделали вывод, что модифицированная методика Abbe – McIndoe с использованием аутологичной вагинальной ткани безопасна и эффективна. В долгосрочной перспективе, основываясь на опросниках, данная операция также показала удовлетворенность пациенток половой жизнью и улучшение качества их жизни [7].

Большинство стратегий тканевой инженерии включают разработку новых каркасов. В состав разных полимерных каркасов входят альгинат, полигликолевая кислота, коллаген, полимолочно-когликолевая кислота (PLGA) и т.д. Одной из потенциальных считается комбинация PLGA с биосовместимыми характеристиками и полиизопрена с сильными ангиогенными свойствами (PLGA/PIерох) [8]. Процедура эпоксидирования (ерох) – важный процесс в органическом синтезе, направленный на увеличение гидрофильности каучука. Выбор каркаса имеет основополагающее значение для успеха регенеративной терапии (клетки прикрепляются в большем количестве и лучше фиксируются в ткани хозяина).

Комбинация каркаса и клеточной терапии, в частности применение МСК, может стать перспективным терапевтическим подходом. МСК не экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в распознавании антигена иммунной системой, поэтому не распознаются как чужеродные клетки и не вызывают реакцию отторжения при трансплантации [9]. Хотя разные типы МСК имеют общие свойства стволовых клеток, они различаются по численности [10]. Источниками МСК могут служить костный мозг, жировая ткань, ткань зубной пульпы, периферическая кровь и т.д. Получение стволовых клеток костного мозга происходит

путем аспирации костного мозга, что считается высокоинвазивной и болезненной процедурой. МСК составляют всего от 0,001 до 0,01% общей популяции клеток [11]. МСК тканей зубной пульпы расположены внутри зубной коронки, в нише, в которой находится соединительная ткань. Данная группа клеток имеет морфологию, подобную фибробластам, и способна дифференцироваться в нейральные эктодермальные клетки и адипоциты, одонтобласты, остеобласты, хондроциты и миобластные клетки мезодермального происхождения [12]. Имеют место и другие сложности, связанные с забором клеток и их ограниченным пулом. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, выделяют из подкожной жировой клетчатки. Это достаточно простой метод получения. МСК жировой ткани – основной источник стволовых клеток. Их распространенность составляет около 2% в стромально-васкулярной фракции, что считается самым высоким содержанием пула по сравнению с МСК иного происхождения [13]. Кроме того, МСК жировой ткани сохраняют способность дифференцироваться в клетки мезодермального происхождения, обладают низкой иммуногенностью, модуляторным и паракринным действием. В отличие от других МСК данные клетки секретируют большое количество проангиогенных молекул, таких как компоненты внеклеточного матрикса и металлопротеиназы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти функции подтверждают их преимущество перед другими популяциями в терапевтических подходах, зависящих от ангиогенеза [14].

Таким образом, современные подходы к клеточной терапии могут существенно повлиять на регенеративную медицину. Сказанное в большей степени касается использования МСК. МСК способны мигрировать в поврежденную ткань и высвободить паракринные факторы, уменьшающие воспаление и стимулирующие иммуномодуляцию. В результате возможно антиапоптотическое действие за счет продукции и секреции цитокинов.

## Заключение

Аплазия влагалища считается редкой патологией. При этом заболевании используются разные терапевтические методики, в частности консервативная (кольпоэлонгация) и хирургическая коррекция (методики Vecchietty, Wallwiener, Abbe – McIndoe, Давыдова, кишечная вагинопластика, Williams в модификации Creastas). Возможна также терапия, сочетающая применение стволовых клеток и каркасов.

Гинекологическая реконструкция с помощью тканевой инженерии, направленная на создание функционального по анатомическим и гистологическим свойствам неовлагалища, показала свою эффективность. Вероятно, данное направление является новой попыткой лечения поврежденных тканей и органов и требует дальнейшего изучения. ❧



## Литература

1. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131 (1): e35–e42.
2. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатова М.В., Уварова Е.В. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: современные методики лечения, психологические и социальные аспекты (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018; 14 (3): 58–73.
3. Callens N., de Cuypere G., de Sutter P., et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20 (5): 775–801.
4. McQuillan S.K., Grover S.R. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2014; 25 (3): 299–311.
5. Raya-Rivera A.M., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014; 384 (9940): 329–336.
6. Panici P.B., Maffucci D., Ceccarelli S., et al. Autologous in vitro cultured vaginal tissue for vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: anatomic and functional results. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (2): 205–211.
7. Sabatucci I., Palaia I., Marchese C., et al. Treatment of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with autologous in vitro cultured vaginal tissue: descriptive study of long-term results and patient outcomes. *BJOG.* 2019; 126 (1): 123–127.
8. Guerra N.B., Cassel J.B., Henckes N.A.C., et al. Chemical and in vitro characterization of epoxidized natural rubber blends for biomedical applications. *J. Polym. Res.* 2018; 25 (8): 172.
9. Cherian D.S., Bhuvan T., Meagher L., Heng T.S.P. Biological considerations in scaling up therapeutic cell manufacturing. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 654.
10. Mazini L., Rochette L., Amine M., Malka G. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (10): 2523.
11. Henckes N.A.C., Faleiro D., Chuang L.C., Cirne-Lima E.O. Scaffold strategies combined with mesenchymal stem cells in vaginal construction: a review. *Cell Regen.* 2021; 10: 26.
12. Mattei V., Martellucci S., Pulcini F., et al. Regenerative potential of DPSCs and revascularization: direct, paracrine or autocrine effect? *Stem. Cell Rev. Rep.* 2021; 17 (5): 1635–1646.
13. Ntege E., Sunami H., Shimizu Y. Advances in regenerative therapy: a review of the literature and future directions. *Reg. Ther.* 2020; 14: 136–153.
14. Costa L.A., Eiro N., Fraile M., et al. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells from natural niches to culture conditions: implications for further clinical uses. *Cell Mol. Life Sci.* 2021; 78 (2): 447–467.

### The Cultivation of Autologous Vaginal Tissue by Tissue Engineering

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>2,3</sup>, Yu.A. Kirillova<sup>1,2</sup>, P.F. Kurbanova<sup>3</sup>, A.V. Nikishina<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Parvin F. Kurbanova, par0502@yandex.ru

*Vaginal aplasia is a congenital malformation that can be caused by various disorders, including Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Therapeutic approaches to the treatment of this pathology are divided into methods of conservative and surgical correction. The first-line therapy is colpoelongation, with the ineffectiveness of which it is possible to use surgical techniques (methods of Vecchietty, Wallwiener, Abbe-McIndoe, Davydov, Williams in the Creastas modification, etc.). Currently, there is no single surgical approach. However, it is possible to use new methods of gynecological reconstruction based on tissue engineering using cell therapy, different types of scaffolds and the potential use of mesenchymal stem cells. The data of clinical trials are presented, which have shown the successful formation of a functional neovaginal space by anatomical and histological properties by culturing autologous cells on biodegradable scaffolds. Further research in this area and a detailed study of the issue are needed.*

**Key words:** vaginal aplasia, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, colpoepoiesis, tissue engineering

<sup>1</sup> Российская детская  
клиническая  
больница ФГАОУ  
ВО «Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова»

<sup>2</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

## Мозаичный вариант синдрома Тернера

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Ю.А. Кириллова<sup>1</sup>, Д.Ю. Грипас<sup>2</sup>, С.К. Имшенецкая<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Васильевна Караченцова, 5053104@list.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Кириллова Ю.А. и др. Мозаичный вариант синдрома Тернера. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 42–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-42-45

*Представлен клинический случай мозаичного варианта синдрома Тернера, а также краткий обзор научной литературы, посвященной сравнительной характеристике полной формы заболевания с мозаичным типом синдрома Тернера. В ряде случаев мозаичный вариант поздно диагностируется ввиду менее выраженной клинической картины по сравнению с полной формой заболевания. Врачи-педиатры должны обращать внимание на массо-ростовые показатели больных, сравнивать эти результаты с аналогичными показателями родителей и в случае снижения темпа роста направлять пациентов на консультацию эндокринолога, гинеколога и генетика.*

**Ключевые слова:** синдром Тернера, низкорослость, задержка полового созревания, мозаичный кариотип, гормональная заместительная терапия

### Введение

Синдром Тернера (СТ) – наиболее частая хромосомная аномалия, встречающаяся у одной из 2000 живорожденных девочек. СТ ассоциирован с полной или частичной потерей X-хромосомы. Основные признаки заболевания – низкий рост и задержка полового созревания. В 40–50% случаев имеет место полная форма синдрома – моносомия 45,X. При полной форме заболевание протекает в более тяжелой форме по сравнению с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX, встречающимся в 15–25% случаев. У девочек с мозаицизмом реже распространены и менее выражены врожденные аномалии сердца и лимфатические отеки; мозаицизм 45,X/47,XXX характеризуется более мягким фенотипом. В 10–12% случаев может присутствовать Y-хромосома 45,X/46,XY (Y-хромосома обнаружена лишь в некоторых клетках, поскольку наличие Y-хромосомы во всех клетках исключает СТ); в 3% случаев может встречаться мозаицизм трисомии 45,X/47,XXX или 45,X/46,XX/47,XXX. Кроме того, в X-хромосоме иногда обнаруживают следующие дефекты:

- ✓ частичная или полная делеция длинного или короткого плеча X-хромосомы;
- ✓ две копии длинного плеча X-хромосомы с полным или частичным отсутствием короткого;
- ✓ кольцевая X-хромосома при потере частей короткого и длинного плечей X-хромосомы.

Согласно зарубежной статистике, у пациенток с мозаичной формой СТ менархе могут наступать в 57–67% случаев, проблемы с фертильностью возникают у 14%, низкий рост имеют 64,3%.

Клинически данный синдром характеризуется задержкой роста, гипергонадотропным гипогонадизмом и такими аномалиями, как крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, микрогнатия, ротированные ушные раковины. При данном заболевании наблюдается ряд аномалий различных органов и систем: коарктация аорты, аневризма/расширение аорты, подковообразная почка, аномальная позиция/дубликация почечной лоханки, мочеточников или сосудов, аутоиммунные заболевания.

На современном этапе у большинства девочек с СТ при своевременно начатой гормональной терапии (гормон роста и заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами) наблюдается приближенное к возрастной норме половое созревание. Впоследствии такие пациентки могут планировать беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий с донорскими программами.

Особого внимания заслуживает мозаичный вариант кариотипа СТ, который часто поздно диагностируется из-за скудной клинической картины. Распространенность спонтанного менархе для 45,X составляет 6–30%, мозаичных вариантов – 54–67%. Пациентки-мозаики характеризуются низким ростом лишь в 64,3% случаев, в то время как при полной форме заболевания более чем в 90% случаев отмечается замедление темпов роста [1–8]. В статье R. Tang и соавт. представлен клинический случай пациентки с СТ, у которой имел место гипотиреоз аутоиммунного генеза. Только в от-





существовании менструаций в пубертатном возрасте было проведено кариотипическое исследование (обнаружено 47,XXX/45,X), подтвердившее наличие СТ [9]. В отличие от моносомии для мозаичного кариотипа характерна более высокая частота наступления спонтанной беременности. Например, в иностранной литературе можно встретить описание наступления спонтанной беременности у девушки с СТ, у которой в пятилетнем возрасте выявили мозаичный кариотип. Беременность протекала без особенностей, на 38-й неделе беременности с помощью операции кесарева сечения родилась здоровая девочка – 46,XX [10].

### Клинический случай

Пациентка Н., 11 лет, в марте 2022 г. направлена в хирургическое гинекологическое отделение ОСП «Российская детская клиническая больница» (РДКБ) ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в связи с жалобами на низкий рост и задержку полового развития.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза на 5–10-й неделях. На 21-й неделе развилась фетоплацентарная недостаточность, на 31-й неделе – угроза преждевременных родов. Роды произошли на 39-й неделе, без осложнений, масса новорожденной – 3550 г, рост – 52 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Аллергоанамнез не отягощен, генеалогический анамнез без особенностей, привита согласно календарному плану. Девочка росла и развивалась своевременно, соответственно полу и возрасту. Перенесла острое респираторное заболевание и аденоидит. В настоящее время состоит на учете у онколога по поводу меланоформного невуса кожи передней поверхности шеи справа, у эндокринолога и генетика по поводу синдрома Тернера.

Впервые задержка в физическом развитии была выявлена в ходе профилактического осмотра в детском дошкольном учреждении в апреле 2016 г. Проводилось систематическое амбулаторное наблюдение педиатром по месту жительства, эндокринологом в консультативно-диагностической поликлинике. Ребенок получал амбулаторное обследование и лечение – левокарнитин, калия йодид – без эффекта. Ранее (с 8 февраля 2021 г. по 17 февраля 2022 г.) пациентка Н. получала лечение в РДКБ по поводу синдрома Тернера. Цитогенетическое исследование от 12 февраля 2021 г. выявило мозаичный вариант кариотипа, состоящий из клона клеток с моносомией X и трисомией X – mos 45,X (21)/47,XXX (3); исследовано 30 метафаз. SRY-ген отрицательный. Ребенок был приглашен на плановую госпитализацию в хирургическое отделение 15 марта 2022 г. Из семейного анамнеза известно, что у матери подтвержден синдром Тернера, мозаичный тип, кариотип 45,X0 (3 46,XX (10)) (исследование проводилось по месту жительства). Мать пациентки узнала о своем диагнозе только после обследования в РДКБ в 2021 г. Менструации у матери с 15 лет, регулярные; две беремен-

ности, двое родов. Имеет тернероидный фенотип, рост – 148 см; рост отца – 183 см. Первый ребенок – девочка (14 лет), рост на текущий момент – 161 см, менархе в 12 лет, генетических и хромосомных патологий не выявлено; второй ребенок – девочка (11 лет), СТ.



Рис. 1. Внешний вид пациентки Н.

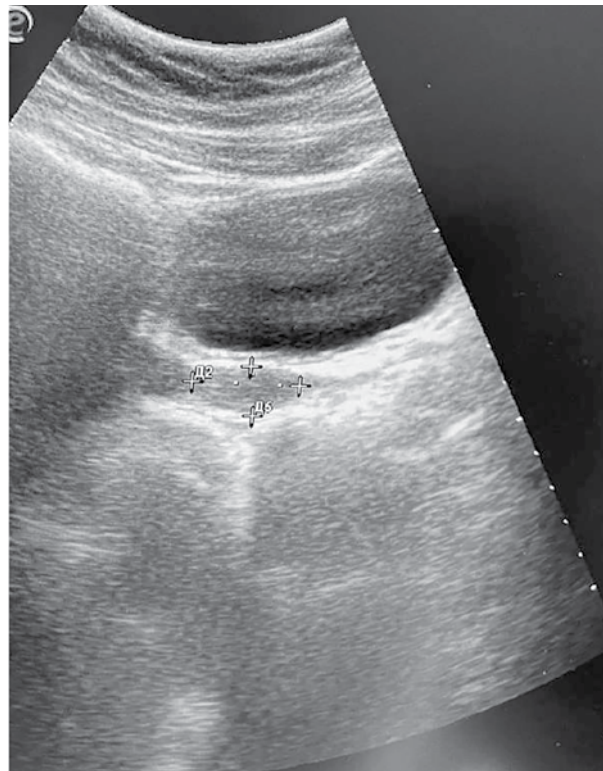


Рис. 2. Ультразвуковое исследование органов малого таза пациентки Н.



Состояние пациентки Н. при поступлении удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение тернероидное. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное из-за роста. Рост – 135 см, масса тела – 44 кг, индекс массы тела – 24,1 кг/м<sup>2</sup>.

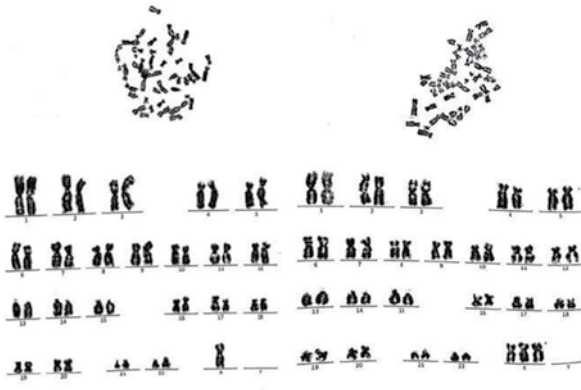


Рис. 3. Результаты цитогенетического исследования пациентки Н.



Рис. 4. Результаты цитогенетического исследования матери пациентки Н.

### Результаты гормонального исследования

Показатель	Значение	Единицы измерения	Норма
Тиреотропный гормон	2,956	мЕд/л	0,47–4,13
Тироксин свободный	11,36	пмоль/л	10,04–16,91
Трийодтиронин свободный	5,4	пмоль/л	3,42–6,48
Антитела к тиреопероксидазе	1,63	МЕ/мл	0–5,61
Лютеинизирующий гормон	2,59	МЕ/л	0–4,3
Фолликулостимулирующий гормон	11,1	МЕ/л	0,3–7,8
Пролактин	380,19	мМЕ/л	109–557
Тестостерон	0,62	нмоль/л	0–0,98
Эстрадиол	123,75	пмоль/л	0–345
Дегидроэпиандростерон-сульфат	2,77	мкмоль/л	0,9–7,3
Соматотропный гормон	0,14	нг/мл	1–10
Прогестерон	0,3	нмоль/л	0–3
Хорионический гонадотропин человека	0,42	МЕ/л	0–4,7

Пациентка Н. имеет следующие врожденные стигмы:

- диспластические ушные раковины;
- низкий рост волос на голове;
- гипертелоризм;
- высокое небо;
- эпикантус;
- короткая шея;
- поперечная ладонная складка;
- другие пороки развития.

За год рост девочки увеличился на 6–7 см, вес – на 6 кг (рис. 1). Состояние ребенка удовлетворительное. Подкожно-жировой слой развит избыточно, стрий нет. Кожные покровы чистые, умеренно влажные. На правой щеке невус 0,5 × 0,5 см, множественные невусы по всему телу. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые и влажные. Отеков нет. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, узлы не определяются. Признаков нарушения функции паращитовидных желез нет. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Перкуторные границы сердца в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка при пальпации не увеличены. Стул регулярный, оформленный, мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Гинекологический статус: менструаций нет, выделений нет, оволосение по женскому типу, лобковое и подмышечное оволосение, наружные половые органы развиты правильно, клитор не увеличен, гимен бахромчатый, не гиперемирован, эстрогенизирован. При осмотре слизистая вульвы розовая.

Двуручное исследование: матка в срединном положении, не увеличена, плотная, подвижная, безболезненная. Придатки с обеих сторон не определяются, их область безболезненна.

Формула полового развития: Ах3, Ма3, Рb3, Ме нет. В молочных железах пальпируется железистая ткань без очаговых уплотнений, сосок пигментирован.

Данные ультразвукового исследования органов малого таза (рис. 2): тело матки – 23 × 14 × 23 мм, М-эхо линейное, шейка матки – 22 × 9 мм, правый яичник – 26 × 13 мм без выраженного фолликулярного аппарата, левый яичник – 26 × 14 мм с единичным фолликулом 13 мм. Размеры матки и яичников не соответствуют возрастной норме.

На рентгенограмме кисти в прямой проекции определяются точки окостенения в дистальном эпифизе лучевой кости, эпифизах фаланг и пястных костей, костях запястья – головчатой, крючковидной, трехгранной, полулунной, ладьевидной, большой и малой многоугольных костях, дистальном эпифизе локтевой кости, шиловидном отростке локтевой кости, гороховидной кости, наличие сесамовидной кости 1-го пястно-фалангового сустава.

Таким образом, костный возраст пациентки Н. соответствует 11 годам.

Результаты цитогенетического исследования: мозаичный вариант кариотипа, состоящий из клона клеток с моносомией X и трисомией X (рис. 3).



На основании результатов цитогенетического исследования матери выявлена моносомия по X-хромосоме, мозаичный вариант (рис. 4).


В лабораторных анализах – увеличение фолликулостимулирующего гормона – 11,1 МЕ/л (0,3–7,8 МЕ/л) и уменьшение соматотропного гормона – 0,14 нг/мл (1–10 нг/мл) (таблица).

Пациентке была назначена витаминотерапия. В силу возраста заместительная гормонотерапия не проводилась. Повторная госпитализация для дальнейшего наблюдения и рассмотрения вопроса гормонотерапии планируется через год.

### Заключение

Данный клинический случай подтверждает необходимость тщательного сбора анамнеза, выяснения низкорослости и высокорослости в семье, соотно-

шения массо-ростовых показателей ребенка и родителей при плановых педиатрических осмотрах и осмотрах других специалистов. При подозрении синдрома Тернера и обнаружении фенотипических проявлений данной хромосомной аномалии (крыловидные складки на шее, низкая граница роста волос на затылке, низкопосаженные ушные раковины, отек стоп) больных следует отправлять на консультацию детского гинеколога, эндокринолога, генетика.

Своевременная диагностика заболевания и вовремя начатая заместительная гормональная терапия позволяют улучшить качество жизни пациентки, нормализовать их социальную адаптацию, а также подготовить к реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. 

### Литература

1. Солнцева А.В., Песковская Н.А. Синдром Шерешевского – Тернера у детей: современные рекомендации и нерешенные вопросы. Педиатрия. Восточная Европа. 2018; 6 (2): 308–321.
2. Cui X., Cui Y., Shi L., et al. A basic understanding of Turner syndrome: incidence, complications, diagnosis, and treatment. Intractable Rare Dis. Res. 2018; 7 (4): 223–228.
3. Viuff M., Skakkebaek A., Nielsen M.M., et al. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2019; 181 (1): 68–75.
4. Shah S., Nguyen H.H., Vinsent A.J. Care of the adult woman with Turner syndrome. Climacteric. 2018; 21 (5): 428–436.
5. Cadoret F., Parinaud J., Bettiol C., et al. Pregnancy outcome in Turner syndrome: a French multi-center study after the 2009 guidelines. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 229: 20–25.
6. Redel J.M., Backeljauw P.F. Turner syndrome: diagnostic and management considerations for perinatal clinicians. Clin. Perinatol. 2018; 45 (1): 119–128.
7. Gravholt C.H., Viuff M.H., Brun S., et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat. Rev. Endocrinol. 2019; 15 (10): 601–614.
8. Dabrowski E., Jensen R., Johnson E.K., et al. Turner syndrome systematic review: spontaneous thelarche and menarche stratified by karyotype. Horm. Res. Paediatr. 2019; 92 (3): 143–149.
9. Tang R., Lin L., Guo Z., et al. Ovarian reserve evaluation in a woman with 45,X/47,XXX mosaicism: a case report and a review of literature. Mol. Genet. Genomic Med. 2019; 7 (7): e00732.
10. Mavridi A., Ntali G., Theodora M., et al. A spontaneous pregnancy in a patient with Turner syndrome with 45,X/47,XXX mosaicism: a case report and review of the literature. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2018; 31 (6): 651–654.

### Mosaic Variant of Turner Syndrome

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>1</sup>, Yu.A. Kirillova<sup>1</sup>, D.Yu. Gripas<sup>2</sup>, S.K. Imshenetskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Irina V. Karachentsova, 5053104@list.ru

*The article describes a clinical case of a mosaic variant of Turner syndrome, and also provides a brief review of the scientific literature on the comparative characteristics of the full form of the disease with the mosaic type of Turner syndrome. It is important to note that the mosaic variant is often diagnosed late due to unexpressed symptoms compared to the full form of the disease. It is important for pediatricians to pay attention to the anthropometric indicators of patients and compare them with the mass-growth indicators of parents, in case of a decrease in the growth rate, refer them to an endocrinologist, gynecologist and geneticist.*

**Key words:** Turner syndrome, stunting, delayed puberty, mosaic karyotype, hormone replacement therapy

## Заболевания шейки матки, вирус папилломы человека, неоплазии – управление рисками. Клинический практикум

В Екатеринбурге 29 июня 2022 г. в президентском центре Б.Н. Ельцина прошла Школа практического врача – лаборатория женского здоровья «Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища: от диагностики до современных методов лечения». В ходе мероприятия под руководством доцента кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Ольги Евгеньевны СЕМИОШИНОЙ состоялся клинический практикум, посвященный современным методам диагностики и лечения заболеваний шейки матки, а также поиску эффективных методов профилактики развития предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки.

Как отметила в начале выступления О.Е. Семиошина, несмотря на возможности современной лекарственной терапии, рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов и основной причиной смерти женщин молодого возраста. По данным статистики, за последние десять лет отмечается уверенный рост показателей заболеваемости РШМ и смертности от него<sup>1</sup>. Несмотря на визуальную локализацию опухоли и наличие современных методов ранней диагностики, в большинстве случаев злокачественные новообразования шейки матки диагностируются на поздних стадиях. Ежедневно в России от РШМ умирает 18 женщин, ежегодно – свыше шести тысяч. К основным причинам высокой заболеваемости и поздней диагностики РШМ прежде всего можно отнести трудности и ошибки при ведении пациенток.

Как известно, в клинической практике используют методы ранней диагностики РШМ, такие как кольпоскопия и цитология. Однако начинать обследование необходимо с цитологического исследования, поскольку в нашей стране именно онкоцитология считается основным скрининговым методом для обнаружения атипичных клеток, выявления

предраковых и раковых процессов шейки матки.

В то же время нельзя недооценивать возможности кольпоскопии. В ряде случаев расширенная кольпоскопия позволяет выявить критические участки на шейке матки – зоны трансформации. О.Е. Семиошина на наглядных примерах продемонстрировала способы определения ацетобелого эпителия и типов зоны трансформации. Она напомнила, что в ходе расширенной кольпоскопии для уточнения визуальных характеристик (зона трансформации, атипичные сосуды) поверхность шейки матки обрабатывают сначала слабым раствором уксусной кислоты, а затем раствором йода (Люголя).

Эффективным методом тестирования наличия предракового состояния или РШМ считается биопсия. К наиболее распространенным и малоинвазивным способам относятся прицельная биопсия. Одним из самых щадящих методов биопсии признается радиоволновая биопсия шейки матки (электроэксцизия, петлевая биопсия).

Забор патологических тканей матки для их последующего цитологического изучения необходимо осуществлять в зонах, в которых чаще всего происходят неопластические процессы. Необходимо помнить, что на стыке разных видов эпителия

чаще развиваются дисплазии. Особое внимание необходимо обращать на правильную технику забора материала и приготовление гистологических препаратов. От их качества во многом зависит успех цитологических исследований.

Можно безупречно проводить кольпоскопию, цитологическое исследование, биопсию, но жизненно важную для пациентки информацию потерять на этапе приготовления мазка. Приходится констатировать, что в ряде случаев поздняя диагностика рака шейки матки обусловлена ошибками ведения пациентки на определенном этапе встречи с врачом. Не случайно сегодня актуальными остаются вопросы профилактики РШМ.

Первичная профилактика, направленная на снижение риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), включает санитарно-просветительскую работу, барьерную контрацепцию, своевременное выявление и адекватное лечение инфекций, передаваемых половым путем, противовирусную вакцинацию. Вторичная профилактика РШМ предполагает своевременное активное выявление и адекватное квалифицированное лечение больных с предраковыми заболеваниями шейки матки.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Цер-

<sup>1</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.



## Школа практического врача – лаборатория женского здоровья «Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища: от диагностики до современных методов лечения»

викальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», обновленными в 2020 г., цервикальный скрининг начинается для пациенток с 21 года, конец скрининга – с 65 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга в течение десяти лет и отсутствия в течение 20 лет цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II стадии и выше). В возрастной группе женщин 21–29 лет проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки не реже одного раза в три года, в группе 30–65 лет – цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тест не реже одного раза в пять лет. Важно, что наличие в анамнезе положительного теста на ВПЧ увеличивает риск развития CIN II (истинного предрака), даже если текущий результат отрицателен. В отечественных клинических рекомендациях сказано, что цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточно высокую чувствительность метода для выявления CIN II+. При этом следует учитывать низкую воспроизводимость результатов повторных мазков, взятых в течение полутора месяцев после первичных. Рекомендуется пересмотр аномальных мазков. Гинекологические мазки не следует брать во время менструации, после вагинального исследования или спринцевания, ранее 48 часов после использования лубрикантов и полового контакта, в период лечения других генитальных инфекций. Для получения материала используют специальные щетки для цитологического скрининга. Для традиционной цитологии адекватным считается мазок, содержащий 8–12 тыс. клеток многослойного плоского эпителия, включая клетки метаплазированного эпителия, для жидкостной цитологии – 5 тыс. клеток. Для обоих методов количество клеток эндоцервикального и/или метаплазированного эпителия (из зоны трансформации) должно быть не менее десяти (оди-

ночных или в кластерах). Если более 75% клеток многослойного плоского эпителия покрыто эритроцитами, лейкоцитами, качество мазка считается неудовлетворительным.

По мнению экспертов, показаниями к проведению кольпоскопии являются наличие подозрительных визуальных образований, аномальные результаты цитологического исследования на фоне носительства ВПЧ высокого канцерогенного риска, а также инфицирование 16-м или 18-м типом ВПЧ независимо от результатов цитологии. Кольпоскопию выполняют с целью выбора места и метода биопсии шейки матки для верификации диагноза.

Кольпоскопические признаки CIN неспецифичны и наблюдаются как при истинной неоплазии, так и при незрелой метаплазии и реактивных изменениях эпителия. Кольпоскопические признаки, на которых акцентируют внимание при обследовании для определения наличия CIN: цвет (интенсивность и плотность побеления), рельеф изучаемого участка, края укусно-белого поражения, сосудистый рисунок, реакция на обработку Люголем. В свою очередь при интерпретации результатов цитологического метода исследования оценивают размеры и форму ядра клеток, увеличение плотности ядерной окраски, ядерный полиморфизм, митоз, наличие атипичных митозов, нарушение и отсутствие созревания клеток. Подобные клеточные изменения являются цитологическими критериями интраэпителиальных неоплазий. При оценке результатов цитологии необходимо учитывать, что воспалительный процесс имитирует картину неоплазии.

О.Е. Семиошина прокомментировала клинический случай пациентки 32 лет с цитограммой воспаления и аномальной кольпоскопией первой степени. Докладчик отметила, что задачами медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки, в том числе вагинитах смешанной этиологии, являются быстрая эрадикация возбудителей, устранение симптомов, восстановление нарушенного

равновесия микрофлоры влагалища. Состояние нормоценоза влагалища характеризуется наличием постоянной (облигатной) микрофлоры, на 95–98% состоящей из бактерий семейства *Lactobacillus* spp. Только 2–5% микрофлоры относится к транзитной. Бактерии семейства *Lactobacillus* обладают выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В процессе метаболизма лактобактерии образуют молочную кислоту и перекись водорода, поддерживают pH влагалища < 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий.

Пациентке был назначен препарат Гайномакс, представляющий собой комбинацию противомикробного и противопротозойного средства и противогрибкового препарата – тинидазола и тиоконазола. Трех- и семидневный режимы применения комбинированного препарата Гайномакс в свечах при вагинитах характеризуются сопоставимой эффективностью. В качестве средства для восстановления естественной микрофлоры влагалища пациентке назначили препарат Лактожиналь, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Препарат обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, улучшает местные обменные процессы, восстанавливает микрофлору и нормализует pH влагалища, а также способствует восстановлению местного иммунитета. Таким образом, применение препарата Лактожиналь показано для восстановления нормальной микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе с первого дня антибактериальной терапии или сразу после ее завершения, при подготовке к проведению плановых гинекологических операций и других патологиях.

Итак, алгоритм ведения пациентки включал эрадикацию возбудителей воспалительного процесса, восстановление нарушенного равновесия микрофлоры влагалища. По словам О.Е. Семиошиной, после лечения пациентке было проведено кольпо-



Школа практического врача – лаборатория женского здоровья  
«Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища:  
от диагностики до современных методов лечения»

скопическое обследование шейки матки, продемонстрировавшее значительное улучшение состояния эпителиального покрова шейки матки, отсутствие аномальных зон.

Результаты современных исследований свидетельствуют о терапевтической эффективности Гайномакса у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. По данным метаанализа, терапия препаратом Гайномакс значительно повышает шансы излечения от вульвовагинального кандидоза. Установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым снижением патологических вагинальных выделений и симптомов воспаления в ходе лечения<sup>2</sup>.

Препарат Лактожиналь эффективен в целях профилактики рецидивов бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Назначение Лактожиналя на втором этапе лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза позволяет снизить риск рецидива заболевания до нуля. Препарат Лактожиналь может применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

О.Е. Семиошина подчеркнула, что, согласно современным рекомендациям, у молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени» (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) с признаками ВПЧ-инфекции, койлоцитозом, CIN I предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев.

Докладчик акцентировала внимание слушателей на проблеме влияния хронического патологического процесса на состояние органов женской репродуктивной системы. Хронический патологический процесс приводит прежде всего к эпигенетическим нарушениям, закреплению

хронизации патологии на генетическом уровне и, как следствие, нарушению физиологии органов. Как известно, соотношение метаболитов эстрогенов определяет степень пролиферации клеток. Эстрадиол в клетке метаболизируется в эстрон, а последний – в 16-альфа-гидроксиэстрон, ответственный за подавление апоптоза и активацию пролиферации клеток, и 2-гидроксиэстрон, который, наоборот, контролирует апоптоз, уменьшает пролиферацию. В ВПЧ-инфицированных клетках конверсия агрессивного 16-альфа-гидроксиэстрогена в десятки раз выше, чем в норме. Это неблагоприятно сказывается и на соседних неинфицированных клетках. Соответственно в практике ведения пациенток с хронической патологией, в частности ВПЧ-инфекцией, необходимо средство, снижающее пролиферацию, вызывающее активацию апоптоза, способствующее восстановлению нормального соотношения метаболитов эстрадиола. Дииндолилметан (ДИМ) способен блокировать множественные молекулярные механизмы, приводящие к патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонзависимых тканях, в том числе в ВПЧ-инфицированных тканях цервикального эпителия. Препарат Цервикон-ДИМ в качестве действующего вещества содержит ДИМ, который, действуя локально, проникает внутрь вирус-инфицированных и уже трансформированных клеток. Через активацию молекулярно-генетических механизмов запускается процесс их физиологической гибели – апоптоз. Препарат Цервикон-ДИМ – единственный на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки. На фоне применения препарата ускоряется элиминация ВПЧ-инфицированных клеток. Цервикон-ДИМ обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток, значительно

повышает вероятность наступления регрессии дисплазии шейки матки. Установлено, что на фоне лечения в течение 12 месяцев препаратом Цервикон-ДИМ регрессия CIN I отмечается у 91,7% пациенток.

Перед использованием Цервикон-ДИМ следует убедиться в отсутствии у пациентки инфекций мочеполовой системы в фазе активного воспаления (за исключением ВПЧ) либо провести соответствующее лечение. Таким образом, препарат Цервикон-ДИМ служит эффективным инструментом управления риском неоплазии, персистенции и прогрессирования патологических процессов в шейке матки.

С целью профилактики прогрессирования при сохранении поражения, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение. Деструкция проводится только у молодых пациенток (до 35 лет) с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований. В остальных случаях и при сохранении CIN I даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. По мнению европейских экспертов, эксцизия наиболее предпочтительна в связи с лучшей гистологической оценкой материала. Кроме того, женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации из-за риска синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска. При подозрении на High SIL (CIN II, CIN III) рекомендуется проводить хирургическое лечение – электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса.

<sup>2</sup> Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 214–222.



Школа практического врача – лаборатория женского здоровья  
«Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища:  
от диагностики до современных методов лечения»

В настоящее время руководствуются принципами иссечения патологического участка на шейке матки. При CIN II, CIN III канал шейки матки обычно поражен на глубину 1–15 см от наружного зева. Если высота удаленного конуса шейки матки составляет от 1,5 см, вероятность отсутствия опухолевых клеток в краях резекции достигает 99%. Гистологическое заключение должно содержать информацию о размере образца и статусе его краев.

О.Е. Семиошина рассмотрела клинический случай ведения пациентки 18 лет, которая обратилась к специалисту по поводу контрацепции. У пациентки прошло шесть месяцев от начала половой жизни. Жалоб на момент приема не предъявляла. При бактериоскопии – лейкоциты 5–10 в поле зрения, флора смешанная. Цитология – умеренно выраженный воспалительный компонент, косвенные признаки папилломавирусной инфекции. Наличие подозрительных аномальных образований послужило поводом для проведения расширенной кольпоскопии. Обнаружен метаплазированный эпителий, определен третий тип зоны трансформации. Аномальная картина кольпоскопии первой степени.

При наличии смешанной микрофлоры и косвенных признаков ВПЧ пациентке необходимо назначить терапию, направленную на нормализацию вагинальной микрофлоры. Исследования по изучению микрофлоры влагалища и наличие ВПЧ-инфекции методом секвенирования нового поколения выявили у ВПЧ-позитивных женщин более выраженное разнообразие патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища в отличие от ВПЧ-негативных женщин. С таким сообществом связана более высокая вероятность прогрессирования инфекции.

Более тяжелые поражения шейки матки чаще протекают на фоне дисбиоза влагалища.

По данным метаанализа, у женщин с бактериальным вагинозом в 1,5 раза повышается относительный риск ВПЧ-инфекции, а следовательно, и неоплазии шейки матки<sup>3</sup>. Согласно зарубежным рекомендациям, в первой линии терапии комбинированным вагиноза используют метронидазол и миконазол. Комбинированный препарат Нео-Пенотран, содержащий метронидазол и миконазол, оказывает противогрибковое, противопротозойное и антибактериальное действие. Таким образом, комбинация компонентов в препарате перекрывает спектр потенциальных возбудителей вагинальных инфекций. Применение комбинации метронидазола и миконазола позволяет купировать симптомы вагинита у 97% пациентов и снизить их выраженность у оставшихся 3%. Общий показатель клинического излечения для смешанных инфекций достигает 92%.

О.Е. Симеошина подчеркнула, что метронидазол характеризуется наилучшим профилем безопасности для лактобактерий среди всех представленных вагинальных форм действующих веществ. Лактобациллы и бифидобактерии имеют внутренний механизм сниженной чувствительности к метронидазолу. Нео-Пенотран Форте Л содержит миконазол с противогрибковым эффектом, метронидазол, оказывающий антибактериальное и антитрихомонадное действие, а также лидокаин, обеспечивающий местный анестезирующий эффект. Нео-Пенотран Форте Л быстро устраняет симптомы, уничтожает максимум возбудителей генитальных инфекций и предотвращает рецидивирование вагинальных инфекций. Важно, что в состав вагинальных суппозиториев входит

основа Витепсол, которая обеспечивает большую дисперсность и высвобождение увлажняющих веществ, интенсивное увлажнение слизистых оболочек и лучшую адгезию компонентов. Кроме того, физиологичная форма суппозиториев обеспечивает максимальную площадь соприкосновения и равномерное распределение действующих веществ по слизистой оболочке, комфортное введение.

Продолжив рассмотрение клинического случая, О.Е. Семиошина отметила необходимость назначения пациентке на первом этапе лечения препарата Нео-Пенотран, на втором – вагинальных капсул, содержащих лактобактерии. Лактобактерии (*L. casei rhamnosus*) в составе препарата Лактожиналь способны вырабатывать молочную кислоту в шесть раз сильнее, чем обычные лактобактерии<sup>4</sup>.

Штамм *L. casei rhamnosus* в составе препарата Лактожиналь демонстрирует резистентность в отношении ряда антибактериальных препаратов, а также феномен потенцирования действия антибиотиков. В связи с этим препарат Лактожиналь можно назначать не только на втором этапе терапии, но и одновременно с антибактериальным препаратом. Использование интравагинальной пробиотической терапии препаратом Лактожиналь улучшает исходы ВПЧ-инфекции<sup>5</sup>.

В заключение О.Е. Семиошина еще раз подчеркнула необходимость своевременного назначения препарата Цервикон-ДИМ для эффективной профилактики и лечения дисплазии шейки матки. Она подчеркнула, что одной из важных задач гинекологической практики является рациональный выбор методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний шейки матки в соответствии с современными клиническими рекомендациями. ❁

<sup>3</sup> Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 10.

<sup>4</sup> Nivoliez A., Camares O., Paquet-Gachinat M., et al. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35°. J. Biotechnol. 2012; 160 (3–4): 236–241.

<sup>5</sup> Олейник В.В., Кремлева Е.А., Семенов А.В., Сгибнев А.В. Интравагинальная пробиотическая терапия как способ управления ВПЧ-инфекцией женских гениталий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (3): 37–41.

# Лечение вагинальных инфекций: какие опции?

Вагинальные инфекции по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой вследствие широкой распространенности и негативного влияния на репродуктивную функцию и качество жизни женщин. Современным аспектам противомикробной терапии вагинальных инфекций было посвящено выступление профессора Евгении Валерьевны ШИХ, д.м.н., заведующей кафедрой фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, прозвучавшее в рамках XVI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 7–10 сентября 2022 г.).



В настоящее время для противомикробного лечения вагинальных инфекций используются противопрозоидные препараты с антибактериальной активностью (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол), антибиотики (клиндамицин) и антисептики (хлоргексидин, повидон-йод, деквалиния хлорид). С появлением антибиотикорезистентности все более актуальным становится применение препаратов, в состав которых вместо антибиотика входит антисептик с широким спектром антимикробной активности, не вызывающий привыкания при длительном использовании. Антисептик хлоргексидин не влияет на устойчивость к антибактериальным средствам. За 60 лет применения антисептика и оценки его свойств в ряде научных исследований не выявлено достоверных доказательств возникновения хлоргексидин-резистентных микроорганиз-

мов. Хлоргексидин эффективно элиминирует не только грамположительные и грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы, но и специфические инфекты (*Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, вирусы герпеса). Вместе с тем хлоргексидин не нарушает функциональную активность лактобацилл – основной части нормального вагинального биотопа<sup>1</sup>.

В гинекологии хлоргексидин в разных лекарственных формах применяется давно. Установлено, что внедрение стандартной подготовки к гинекологической операции с использованием раствора хлоргексидина снижает частоту хирургических раневых инфекций и повторных госпитализаций после операции. Анализ результатов интравагинального применения геля с хлоргексидином, клотримазола, метронидазола и комбинированной терапии при вагинальных инфекциях

показал, что гель с хлоргексидином из всех видов монотерапии эффективнее комбинированной терапии<sup>2</sup>.

Вульвовагинальные инфекции зачастую обусловлены наличием полимикробных ассоциаций, что предполагает применение комбинированных препаратов с входящими в их состав антисептиками с высокой эффективностью, каковым является хлоргексидин. По спектру действия антисептики сопоставимы с антибиотиками, поэтому выбор в пользу антисептиков можно рассматривать как стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью. Например, антисептик хлоргексидин разрушает биопленку, не угнетает лактофлору и благодаря хорошему профилю безопасности разрешен к применению у беременных.

Сегодня в арсенале врачей-гинекологов имеется комбинированный препарат Депантол, в состав которого входят ан-

<sup>1</sup> Ohlsson A., Shah V.S., Stade B.C., et al. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 12: CD003520.

<sup>2</sup> Mirzaeei S., Zangeneh M., Veisi F., et al. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. J. Med. Life. 2021; 14 (2): 250–256.

## XVI Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы»

тисептик хлоргексидин (16 мг) и декспантенол (100 мг) в качестве репаранта. Препарат Депантол предназначен для лечения острого и хронического вагинитов, бактериального вагиноза, экзо- и эндоцервицитов, истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии). Кроме того, Депантол применяется для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений перед оперативным лечением, родоразрешением, прерыванием беременности, внутриматочными обследованиями, установкой внутриматочного контрацептива. Поскольку входящий в состав препарата компонент декспантенол способен стимулировать репаративные процессы и восстановление целостности слизистой оболочки влагалища и шейки матки, Депантол назначается для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после деструктирующих методов лечения в послеоперационном и послеродовом периодах. Согласно инструкции по медицинскому применению, Депантол (суппозитории вагиналь-

ные) разрешен к использованию на любом сроке беременности и в периоде грудного вскармливания. Схема приема: по одному суппозиторию интравагинально два раза в сутки в течение 7–10 дней. При необходимости курс можно продлить до 20 дней<sup>3</sup>. В клинических рекомендациях Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС, 2020) сказано, что применение суппозиториев на основе декспантенола с хлоргексидином и молочной кислоты эффективно при остром вагините у женщин репродуктивного возраста. Большинство микроорганизмов, ассоциированных с вагинальными инфекциями, чувствительны к компонентам препарата Депантол. Результаты микробиологического исследования продемонстрировали 100-процентную чувствительность анаэробов, грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, грибов рода *Candida* к компоненту препарата хлоргексидину, что подтверждает его антибактериальную активность в отношении большинства возбудителей вагинальных инфекций.

Важно также, что Депантол оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Он благоприятно влияет на параметры местного иммунитета за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и увеличения уровня интерферонов<sup>4</sup>. На фоне применения комбинации хлоргексидина и декспантенола уровень интерлейкина 1-бета снижается в четыре раза, интерлейкина 6 – в пять раз, содержание секреторного иммуноглобулина А повышается в три раза, интерферона альфа – в 2,5 раза.

Депантол представляет собой уникальный комплекс современного антисептика и репаранта с тройным действием для лечения вагинита и цервицита различной этиологии. Он оказывает антисептическое действие на простейшие, грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, дерматофиты без негативного влияния на пул лактобактерий. Препарат демонстрирует метаболический эффект, нормализуя клеточный метаболизм и усиливая митоз. Депантенол оказывает регенерирующее действие: ускоряет регенерацию слизистой оболочки влагалища и шейки матки, восстанавливая ее целостность, снижает риск рецидивов, повышает защитные свойства эпителия влагалища за счет восстановления его целостности и сохранения лактобацилл<sup>5</sup>.

Несмотря на большое разнообразие препаратов для лечения инфекций нижних отделов половых путей, большинство из них не могут применяться во время беременности. Идеальный препарат должен соответствовать ряду требований. Речь,

Депантол представляет собой уникальный комплекс современного антисептика и репаранта с тройным действием для лечения вагинита и цервицита различной этиологии. Он оказывает антисептическое действие на простейшие, грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, дерматофиты без негативного влияния на пул лактобактерий. Препарат демонстрирует метаболический эффект, нормализуя клеточный метаболизм и усиливая митоз. Депантенол оказывает регенерирующее действие: ускоряет регенерацию слизистой оболочки влагалища и шейки матки, восстанавливая ее целостность

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Депантол ЛСР-003902/07.

<sup>4</sup> Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 86–89.

<sup>5</sup> Роговская С.И., Тербенева Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов Депантол и Лавомакс. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 95–101.



в частности, идет об отсутствии в его составе антибиотиков при наличии максимально широкого спектра противомикробного действия, сохранении функциональной активности лактобацилл и их биологического цикла, применении во всех триместрах беременности, сохранении эффективности в присутствии таких биологических сред, как кровь и гной. Всем перечисленным требованиям соответствует Депаптол, что позволяет считать его препаратом выбора при лечении вагинальных инфекций в репродуктивном периоде, а также во время беременности и лактации. Депаптол № 20 предназначен на курс лечения вагинальных инфекций, Депаптол № 10 назначается с целью профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний перед оперативным лечением, родоразрешением, прерыванием беременности, внутриматочным обследованием.

Лечение вагинальной инфекции проводится в два этапа. Вначале осуществляется эрадикация патогенных микроорганизмов и/или анаэробов, затем восстановление микробиоценоза влагалища. С целью восстановления микробиоценоза и профилактики рецидивов рационально использовать препараты молочной кислоты. Молочная кислота обладает рядом фармакологических эффектов, таких как сохранение биоценоза влагалища, бактерицидное действие, влияние на протективные вязко-эластические показатели слизи, иммунологическая активность. В данном аспекте особого внимания заслуживает Лактодепан-

тол, ранее выпускавшийся под торговым названием Фемилекс и сохранивший его состав. Профессор Е.В. Ших перечислила преимущества препарата Лактодепантол, применяемого на втором этапе терапии вагинальных инфекций:

- ✓ способствует восстановлению собственных лактобактерий;
- ✓ обладает собственной противомикробной активностью в отношении условно-патогенных микробов, в том числе грибов рода *Candida*;
- ✓ характеризуется собственным противовирусным и местным иммуностимулирующим эффектами;
- ✓ полиэтиленоксидная свечная основа усиливает антимикробное действие и способность разрушения микробной биопленки;
- ✓ можно применять на разных сроках беременности после оценки потенциальной пользы для матери и риска для плода и консультации с лечащим врачом<sup>6-8</sup>.

Данные клинического исследования двухэтапной терапии острого вагинита схемой «Депаптол + Лактодепантол» показали высокую оценку врачами такого терапевтического подхода: 91% из них оценили на «отлично» клинический эффект применения указанной схемы при неспецифическом вагините, 92% врачей – при смешанном вагините.

В исследовании эффективности схемы двухэтапной терапии острого вагинита аэробной и смешанной этиологии у женщин репродуктивного возраста имело место последовательное

применение препаратов Депаптол – в течение семи дней, Лактодепантол (Фемилекс) – в течение десяти дней<sup>9</sup>. После терапии острого вагинита схемой из двух препаратов нормоценоз был достигнут у 95% женщин: в 96% случаев после лечения аэробного вагинита, в 94% – после терапии смешанного вагинита.

В клинических рекомендациях МАРС также сказано, что Фемилекс (Лактодепантол) в составе комплексной терапии бактериального вагиноза обеспечивает лучший клинический эффект и способствует нормализации вагинального микробиома. Препарат позволяет снизить риск рецидивов в течение двух лет.

Завершая выступление, профессор Е.В. Ших констатировала, что эволюция лечения вагинитов началась с местного спринцевания антисептиками с последующим переходом на системную терапию антибиотиками, что оказалось чревато развитием резистентности патогенной флоры. В сложившейся ситуации на первое место выходит местная терапия комбинированными лекарственными средствами. Особого внимания заслуживает комбинированный препарат, содержащий антисептик хлоргексидин и репарат декспантенол с доказанной высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Применение молочной кислоты после проведенной терапии способствует более быстрому восстановлению нормоценоза влагалища и профилактике рецидивов. ❧

<sup>6</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Лактодепантол ЛП-№(000078)-(PT-RU).

<sup>7</sup> Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О. Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. Акушерство и гинекология. 2017; 11: 84–91.

<sup>8</sup> Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2012; 7.

<sup>9</sup> Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 150–159.

# ДЕПАНТОЛ®

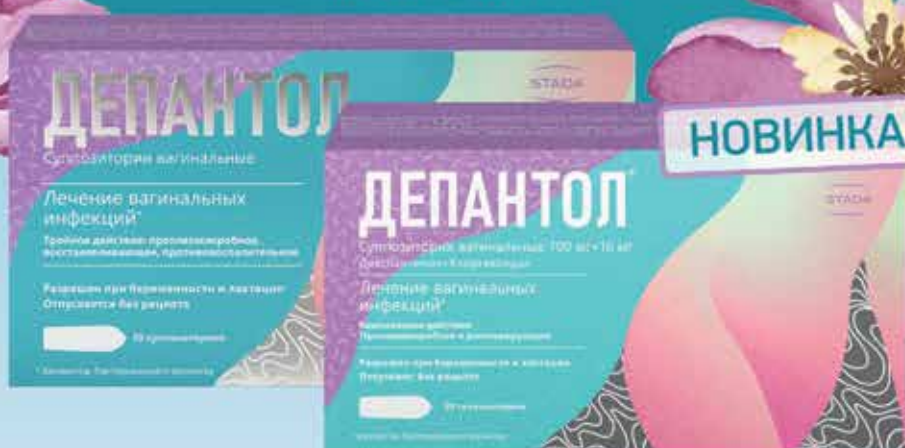
(хлоргексидин+декспантенол)

Борется с большинством  
видов вагинальных инфекций  
без гормонов и антибиотиков

Тройное действие:

- 1 Противомикробное
- 2 Регенерирующее
- 3 Противовоспалительное

Профилактика инфекционно-  
воспалительных осложнений



Разрешен во время  
беременности и лактации

На курс лечения  
вагинальных инфекций

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Депантол (хлоргексидин+декспантенол). Форма выпуска: суппозитории вагинальные 16 мг+100 мг. Показания к применению: Для лечения острых и хронических вагинитов, бактериального вагиноза, эндо-/экзоцервицитов, истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии). Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии: перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родоразрешением, перед медицинским прерыванием беременности, перед внутриматочными обследованиями (в т.ч. гистероскопией, гистеросальпингографией), перед установкой внутриматочного контрацептива. Для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки: после деструктивных методов лечения (в т.ч. диатермокоагуляция, криодеструкция, лазеродеструкция), в послеоперационном периоде, в послеродовом периоде. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: Интравагинально. Вводить по 1 суппозиторию 2 раза/сут в течение 7-10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней. Побочные действия: возможны сыпь, зуд, в очень редких случаях (<0.0001%) - реакции повышенной чувствительности, включая тяжелые аллергические реакции и анафилактику, возможно жжение. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: без рецепта. Рег. номер: ЛСР-003902/07. За дополнительной информацией обращаться: АО «НИИФАРМ», 603950 Нижний Новгород, ул. Саганская, д. 7, тел.: +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru.

STADA

Заботимся  
о здоровье людей

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



## Антибиотики в практике гинеколога

В семинаре «Здоровье женщины и болезни: факторы риска, профилактика, лечение и реабилитация», который состоялся 29 сентября 2022 г., приняла участие руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии, д.м.н. Инна Анатольевна АПОЛИХИНА. Она подробно рассмотрела вопросы эффективности и безопасности применения антибактериальной терапии в практике гинеколога, в частности с использованием антибиотика из тетрациклиновой группы Минолексина (ОАО «АВВА РУС», Россия), который демонстрирует наибольшую эффективность в борьбе с инфекциями урогенитального тракта у женщин.



Сегодня в мире наблюдается глобальный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов. По данным Всемирной организации здравоохранения, из-за возрастающей антибиотикорезистентности лечение и профилактика многих заболеваний находятся под угрозой. Проблема антибиотикорезистентности давно вышла за рамки медицины и стала проблемой мирового масштаба. Во многом эта проблема обусловлена широким и часто нерациональным использованием антибактериальных препаратов.

Для снижения роста антибиотикорезистентности необходимо придерживаться принципа рационального применения антибиотиков в клинической практике с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей.

В Международную классификацию болезней (МКБ) 11-го пересмотра введено отсутствовавшее в МКБ 10-го пересмотра кодирование данных по антимикробной резистентности для их регистрации и анализа в соответствии с Глобальной системой по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). Подобное нововведение позволит регистрировать случаи резистентности микроорганизмов к терапии и пересматривать программы по использованию антибиотиков.

В мире продолжается поиск рациональных подходов к терапии инфекционных заболеваний. Одним из перспективных направлений в борьбе с антибиотикорезистентностью является использование антибактериальных препаратов с доказанной чувствительностью микроорганизмов. По словам докладчика, на фармацевтическом рынке представлена новая молекула из группы тетрациклинов – миноциклин. Данная молекула одобрена FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США). Миноциклин включен в европейские, американские, китайские и японские клинические рекомендации по терапии различной патологии. Он обладает широким спектром антибактериальной активности, активен в отношении аэробных микроорганизмов, как грамположительных, таких как *Staphylococcus aureus*, так и грамотрицательных, в частности *Escherichia coli*. Кроме того, миноциклин высокоэффективен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* и др. Учитывая широкий спектр действия, миноциклин можно рассматривать как препарат выбора во многих клинических ситуациях в гинекологической практике, в частности при воспалительных заболеваниях органов

малого таза, вагините, цервиците, эндометрите, сальпингоофорите.

Доказана способность миноциклина подавлять воспалительную реакцию – ингибировать пролиферацию, апоптоз, оксидативный стресс, снижать продукцию свободных радикалов. Миноциклин тормозит активацию и пролиферацию иммунных клеток и энзимов. Молекула миноциклина обладает разнообразными механизмами противовоспалительного действия за счет снижения интерлейкина 6 на 25%, подавления фактора некроза опухоли на 50%. Миноциклин ингибирует фосфолипазу A2 в шесть раз активнее, чем доксициклин<sup>1</sup>.

Липофильность миноциклина в пять раз превышает таковую доксициклина. Миноциклин в большем количестве всасывается в желудочно-кишечном тракте и лучше проникает через увеличенный липидный слой мембран микроорганизмов, обеспечивая высокий антибактериальный эффект. На фоне миноциклина практически не формируется светочувствительность кожи, а также не повышается уровень мочевой кислоты в отличие от доксициклина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень абсорбции миноциклина<sup>2,3</sup>.

Миноциклин быстро всасывается из пищеварительного тракта пропорционально принятой дозе. Максимальная плазменная концентрация миноциклина

<sup>1</sup> Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. Br. J. Pharmacol. 2013; 169 (2): 337–352.

<sup>2</sup> Baldwin H. Oral antibiotic treatment options for acne vulgaris. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2020; 13 (9): 26–32.

<sup>3</sup> Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 74 (5): 945–973.

# Минолексин®

МНН миноциклин  
группа тетрациклина

- Широкий спектр действия и высокая активность в элиминации возбудителей ИППП<sup>1</sup>:  
*Chlamydia trachomatis*  
*Ureaplasma urealyticum*  
*Mycoplasma genitalium*<sup>6</sup>  
*Neisseria gonorrhoeae*
- Низкая резистентность у микроорганизмов и отсутствие перекрестной резистентности с другими тетрациклинами<sup>1,2</sup>
- Высокая биодоступность независимо от приема пищи<sup>1,2</sup>
- Одобрен FDA, включен в клинические рекомендации<sup>3,5</sup>
- Противовоспалительное действие<sup>4</sup>
- Минимальная фоточувствительность среди всех тетрациклинов<sup>1,2,4</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин. 2. Torok H.M. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013. 6(7): 19–22. 3. Leyden J.J., Del Rosso J.O. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011. 4(2): 40–7 4. Jung G.W., Tse J.E., Guiha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J. Cutan. Med. Surg. 2013. 17(2): 114–22 5. N Garrido-Mesa, A Zarzuelo, and J Gálvez, Minocycline: far beyond an antibiotic. Br J Pharmacol. 2013 May; 169(2): 337–352 6.Jørgen Skov Jensen, Marco Cusini, Mikhail Gomborg, Harald Moi, Janet Wilson, Magnus Unemo. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections.



АО «АВВА РУС»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9

Тел.: +7 (495) 956-75-54

avva-rus.ru

minoleksin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ





после приема внутрь 200 мг составляет 3,5 мг/л и достигается через 2–4 часа. В отличие от доксициклина у миноциклина отсутствует перекрестная резистентность с другими препаратами тетрациклиновой группы.

Преимуществом применения миноциклина в гинекологической практике является его высокая активность в отношении инфекции *S. trachomatis*, которая является распространенной причиной воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и бесплодия.

Препарат Минолексин® – единственный представитель молекулы миноциклина в России. Препарат выпускается в форме капсул в дозах 50 и 100 мг. Минолексин® оказывает бактериостатическое действие на клетки чувствительных штаммов микроорганизмов за счет обратимого ингибирования синтеза белка на уровне 30S субъединиц рибосом. Характеризуется широким спектром антибактериальной активности.

В гинекологической практике показаниями к применению препарата Минолексин® являются хламидийная, уреоплазменная и микоплазменная инфекции (*M. genitalium*), гонорея, острая стадия ВЗОМТ<sup>4</sup>.

Решение о назначении антибиотиков должно быть обоснованным. Так, выявление у пациентки *Ureaplasma urealyticum* в отсутствие клинической картины и осложнений не является показанием к назначению антибактериальной терапии. Подход к лечению антибактериальными препаратами должен быть индивидуальным и рациональным, с учетом риска и пользы для пациента.

Курс лечения препаратом Минолексин® при хламидийных и уреоплазменных инфекциях составляет 7–10 дней, при инфекции, вызванной *M. genitalium*, – 14 дней по 100 мг два раза в сутки. При гонорее Минолексин® назначают по 100 мг два раза в сутки или однократно 300 мг в течение четырех-пяти дней,

при острой стадии ВЗОМТ – по 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней. При осложнениях ВЗОМТ дополнительно присоединяют цефалоспорины.

Миноциклин эффективно работает даже при наличии бактериальных пленок. Он уничтожает как молодые, так и старые биопленки, образованные различными микроорганизмами (метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), *Candida albicans* и другими микроорганизмами).

Миноциклин включен в европейские клинические рекомендации по лечению заболеваний, вызванных *M. genitalium*. Эксперты Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI, The International Union against Sexually Transmitted Infections) в 2021 г. дополнили схему лечения инфекции *M. genitalium* миноциклином в дозе 100 мг два раза в день.

В последней версии рекомендаций по лечению урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества дерматовенерологов и косметологов миноциклин также включен в алгоритм лечения в дозе 100 мг два раза в день в течение 14 дней.

В клинических исследованиях миноциклин продемонстрировал эффективность в отношении урогенитальных инфекций у женщин. Так, в сравнительном исследовании миноциклин (Минолексин®) обеспечил клиническое выздоровление у 100% пациенток с хламидийной инфекцией, доксициклин – только у 78% больных<sup>5</sup>.

G.T. Kovacs и соавт. отмечали сопоставимую эффективность миноциклина и доксициклина у женщин с хламидийной и микоплазменной инфекциями. На фоне применения препаратов удалось добиться уничтожения микоплазм более чем в 80% случаев. Миноциклин имел преимущество перед доксициклином в отношении скорости разреше-

ния гинекологических симптомов, связанных с хламидийной инфекцией<sup>6</sup>.

Эффективность миноциклина и доксициклина оценивали у пациенток с негонококковым уретритом и слизистогнойным цервицитом. Миноциклин в дозе 100 мг в сутки так же эффективен, как и доксициклин в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней. При этом побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта чаще регистрировались при использовании доксициклина<sup>7</sup>.

Q.-Y. Wang и соавт. оценивали распространенность и чувствительность к противомикробным препаратам *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* среди амбулаторных пациенток, получавших лечение по поводу генитальной инфекции. Показана высокая чувствительность этих микроорганизмов к миноциклину<sup>8</sup>. Анализ данных клинического исследования 2021 г. продемонстрировал, что миноциклин в дозе 100 мг два раза в день в течение 14 дней эффективнее при инфекции, вызванной *M. genitalium*, которая не реагировала на доксициклин и проявляла резистентность как к макролидам, так и хинолонам<sup>9</sup>.

На прошедшем в этом году в Москве сентябрьском съезде Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) в рамках круглого стола экспертами Российского общества акушеров-гинекологов и РОДВК коллегиально было принято решение о включении миноциклина в клинические рекомендации по лечению хламидийной и микоплазменной инфекций.

Подводя итог, профессор И.А. Аполихина отметила, что Минолексин® (миноциклин) – системный антибиотик группы тетрациклина с доказанной эффективностью для лечения пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза. В силу высокой эффективности и уникальных свойств препарат считается перспективным для дальнейшего изучения и применения. ♡

<sup>4</sup> Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации РООАГ. М., 2021.

<sup>5</sup> Снарская Е.С., Олисова О.Ю., Шнахова Л.М., Каюмова Л.Н. Опыт применения миноциклина в лечении хламидийной инфекции. Инфекционные болезни. 2018; 16 (3): 93–100.

<sup>6</sup> Kovacs G.T., Westcott M., Rusden J., et al. A prospective single-blind trial of minocycline and doxycycline in the treatment of genital Chlamydia trachomatis infection in women. Med. J. Aust. 1989; 150 (9): 483–485.

<sup>7</sup> Romanowski B., Talbot H., Stadnyk M., et al. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. Ann. Intern. Med. 1993; 119 (1): 16–22.

<sup>8</sup> Wang Q.-Y., Li R.-H., Zheng L.-Q., Shang X.-H. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in female outpatients, 2009–2013. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2016; 49 (3): 359–362.

<sup>9</sup> Harish S. Sexually transmitted infection by *Mycoplasma genitalium*: a short review. J. Skin Sex. Transm. Dis. 2021; 3 (1): 46–50.

# 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)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



**Диалог**  
с экспертом



**1000+**  
онлайн-участников



**Изображения в 2 окнах**  
(презентация, спикер)



**700+**  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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)



# Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза. Листаем клинические рекомендации

Вульвовагинальный кандидоз занимает важное место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости в силу широкой распространенности и негативного влияния на женское здоровье. Современным подходам к терапии вульвовагинального кандидоза было посвящено выступление Натальи Алексеевны ЩУКИНОЙ, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.



Первое упоминание о кандидозных поражениях встречается в работах Гиппократов от 377 г. до нашей эры. С тех пор проблема не утратила своей актуальности. В настоящее время кандидозный вульвовагинит (КВВ) считается одной из наиболее популярных причин обращения пациенток к гинекологу. Около 75% женщин хотя бы один раз в течение жизни имеют эпизод КВВ, 40–45% пациенток – два и более эпизода. В 10–20% случаев заболевание приобретает осложненное, часто рецидивирующее течение, у беременных колонизация грибами может достигать 40%<sup>1</sup>. Однако истинная частота КВВ неизвестна из-за высокого процента самолечения.

Кандидозный вульвовагинит половым путем не передается, поэтому частота рецидивов урогенитального кандидоза у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров. Обследование

и при необходимости лечение партнера целесообразны только при развитии у него явлений кандидозного уретрита и баланопостита.

Кандидозный вульвовагинит вызывается грибами рода *Candida*. В подавляющем большинстве случаев возбудителем кандидоза является *Candida albicans*. Между тем существенной проблемой последнего десятилетия считается увеличение распространенности штаммов *C. non-albicans*, среди которых клиническое значение имеют *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. parapsilosis*<sup>2</sup>.

К провоцирующим (триггерным) факторам развития КВВ относят:

- гормональные воздействия (беременность, менструация, менопауза); заболевания эндокринной системы (сахарный диабет) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- стресс;
- продолжительную депрессию;
- истощение;

- переохлаждение и перегревание;
- аллергию на средства личной гигиены, белье из синтетической ткани;
- беспорядочные половые контакты;
- нарушение правил личной гигиены или чрезмерную чистоплотность;
- продолжительный прием лекарственных средств, эстроген-гестагенных препаратов, антибиотиков.
- Клинически КВВ проявляется белыми или желтоватыми творожистыми, густыми или сливкообразными выделениями из половых путей, дискомфортом, зудом и/или жжением кожи и слизистой оболочки вульвы, аногенитальной области, порой нестерпимым, диспареунией и болью при любых влажных манипуляциях. При хроническом (рецидивирующем) КВВ наблюдаются трещины кожных покровов и слизистой оболочки вульвы, задней стенки влагалища и перианальной области,

<sup>1</sup> Пестрикова Т.Ю., Юрасова Г.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя. 2017; 25 (26): 1965–1970.

<sup>2</sup> Рахматуллина 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: 159–165.

Научно-практическая конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья» в рамках очного форума «Мать и дитя»

а также сухость, атрофия, инфильтрация, лихенификации в области поражения (исключение – дерматит/экзема вульвы и другие кожные заболевания).

Традиционно КВВ подразделяют на острый и хронический, или рецидивирующий (четыре и более эпизода симптоматической инфекции в год)<sup>3</sup>. По вариантам течения выделяют неосложненный и осложненный КВВ. Для неосложненного кандидоза характерны наличие не более трех эпизодов КВВ, легкое течение, инфицирование *C. albicans*. Эффективность терапии достигается в течение первых 1–3 дней применения. При осложненном кандидозе имеют место четыре и более эпизода симптоматической инфекции в год, тяжелое течение с выраженной симптоматикой, инфицирование *C. non-albicans*, фоновые заболевания, а также наличие изъязвлений, трещин слизистых оболочек и кожи перианальной области. Эффективность лечения достигается за более длительный период времени с использованием системной или комбинированной терапии.

Диагностика КВВ проста и предполагает проведение микроскопического исследования, чувствительность которого достигает 68–85%, специфичность – 100%. Культуральное исследование выполняется при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания, а также при рецидивирующем течении КВВ для видовой идентификации возбудителя или в случае неудачи проведенной терапии.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных урогенитальным кан-

дидозом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2020), показанием к назначению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза. Воспалительный синдром – ключевой фактор, отличающий манифестную форму от колонизации. Выявление элементов *Candida spp.* в отсутствие воспалительных симптомов заболевания не считается показанием для лечения. 10–20% женщин являются бессимптомными носителями *Candida spp.*

На современном этапе отмечается тенденция к росту резистентности возбудителей, которые ранее были чувствительны к азолам. В исследовании Е.Т. Мальбаховой и соавт. (2012) было продемонстрировано, что за период 2008–2010 гг. по сравнению с периодом 1999–2000 гг. чувствительность выделенных из влагалища изолятов *Candida spp.* к флуконазолу снизилась в 2,2 раза, к итраконазолу – в 2,7 раза, к клотримазолу – в 1,9 раза, к итраконазолу – в 1,7 раза<sup>4</sup>. В то же время чувствительность к полиеновому макролиду натамицину возросла в 3,4 раза.

Исследование М.Р. Рахматуллиной и соавт. (2020) показало, что за период с 2010 по 2020 г. чувствительность штаммов *C. albicans* к флуконазолу снизилась до 73,4%, к миконазолу – до 79,2%<sup>5</sup>. Самый высокий уровень резистентности *Candida spp.* выявлен к итраконазолу: число нечувствительных к нему штаммов *C. albicans* увеличилось до 52,9%, *C. krusei* – до 37,5%, *C. parapsilosis* – до 60%.

Выявлены штаммы *Candida spp.* с перекрестной резистентностью

к итраконазолу, кетоконазолу, флуконазолу, клотримазолу<sup>5</sup>.

Отсутствие резистентности грибковой инфекции к полиеновому макролиду натамицину делает его препаратом выбора при КВВ. Натамицин связывается с эргостеролом грибковой мембраны, что приводит к нарушению ее целостности, образованию пор, потере содержимого клетки, цитоплазмы и ее гибели.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК (2020), в связи с ростом устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотикам при остром КВВ предпочтительно назначать местнодействующие лекарственные средства и только при невозможности их использования – системные.

В качестве препарата первого ряда для интравагинальной терапии КВВ указан натамицин в форме суппозитория, который применяют в дозе 100 мг в сутки в течение шести дней. При выраженных объективных симптомах КВВ рекомендуется увеличить продолжительность местной терапии до 10–12 дней.

Натамицин рекомендован в качестве первой линии терапии при рецидивах КВВ, вызванных *C. non-albicans*. Эффективность натамицина в лечении отдельного эпизода рецидивирующего КВВ достигает 88–94%. Продолжение местной терапии натамицином в супрессивном режиме (100 мг один раз в неделю на курс до шести месяцев) позволяет добиться профилактики рецидивов в 98% случаев<sup>6</sup>.

Ведущую роль в развитии рецидивирующих форм урогенитального кандидоза играют локальные иммунные нарушения<sup>7</sup>. Более

<sup>3</sup> Papas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2016; 62 (4): 409–417.

<sup>4</sup> Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (3): 56–62.

<sup>5</sup> Cross E.V., Park S., Perlin D.S. Cross-resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. Microb. Drug. Resist. 2000; 6 (2): 155–161.

<sup>6</sup> Дикке Г.Б. Выбор рациональной терапии кандидозного вульвовагинита, вызванного резистентными штаммами *Candida spp.* РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (3): 187–193.

<sup>7</sup> Будзиловская О.В., Шипицина Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (2): 24–32.



90% вагинальной микрофлоры составляют лактобактерии, которые обеспечивают основной естественный иммунный механизм защиты. Поэтому снижение количества лактобацилл при КВВ, особенно рецидивирующем, сегодня рассматривается как еще одна значимая проблема.

В данном аспекте особый интерес представляет препарат Экофуцин, содержащий инновационную комбинацию натамицина и лактулозы. Натамицин – антибиотик с выраженным фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*. Лактулоза – единственный пребиотик, вошедший в европейскую фармакопею, дисахарид, синтетический структурный изомер молочного сахара – лактозы. Пребиотическое действие лактулозы состоит в увеличении количества собственных лактобактерий во влагалище.

Установлено, что грибы *Candida* spp. не метаболизируют лактулозу. Она не является для них источником питания и не способствует их росту<sup>8</sup>. Лактулозу в качестве питательного субстрата используют собственные лактобактерии, что приводит к увеличению их количества, то есть к росту генетически «родных» лактобактерий, чья генетическая структура не является чужеродной. Восстановление *Lactobacillus* spp. до уровня выше 90% происходит в течение 48 часов. Восстановление кислотности влагалища связано с синтезом молочной кислоты, без резкого закисления влагалища и обострений КВВ. Лактулоза не стимулирует рост анаэробных бактерий или *S. albicans*.

Профессор Н.А. Щукина акцентировала внимание коллег на схемах применения Экофуцина. При остром течении КВВ препарат Экофуцин назначают по одному суппозиторию один

раз в сутки в течение шести дней. При тяжелом течении КВВ, рецидивирующем, а также при КВВ, вызванном *S. non-albicans*, Экофуцин используют по одному суппозиторию в сутки в течение 12 дней. После основного курса лечения рекомендуется продолжать прием Экофуцина по одному суппозиторию один раз в неделю в качестве поддерживающей терапии в течение шести месяцев.

Лечение КВВ у беременных – задача сложная. Между тем КВВ при беременности повышает риск акушерских осложнений (преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, низкая масса тела ребенка при рождении и др.). Безусловно, лекарственное средство, используемое для лечения беременных, с одной стороны, не должно оказывать воздействия на плод, с другой – должно обеспечивать быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную эрадикацию грибов в отсутствие рецидива.

Какой препарат предпочтительнее? Миконазол, в соответствии с инструкцией по применению, противопоказан к применению при беременности. Следует также избегать назначения флуконазола и итраконазола, с осторожностью использовать бутконазол. Применение клотримазола при беременности и лактации допускается только в том случае, если потенциальная польза от применения крема для матери превышает возможный риск для плода.

Сегодня клинические рекомендации считаются обязательным документом для врачей при оказании медицинской помощи. Они становятся основой для разработки критериев оценки медицинской помощи, используемых при

экспертизе ее качества. В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) и клинических рекомендациях РОДВК сказано, что в первом триместре беременности разрешен к применению только натамицин интравагинально.

С учетом того что сниженное количество лактобактерий в период беременности может быть чревато развитием рецидива, назначение препарата Экофуцин беременным с КВВ считается наиболее оптимальным. Экофуцин (натамицин + лактулоза) способствует повышению собственных лактобактерий, что предотвращает развитие рецидивов КВВ. Экофуцин не проникает через слизистые оболочки и, следовательно, не оказывает системного действия, поэтому он безопасен и разрешен к применению у беременных с первого триместра и кормящих женщин.

Экофуцин назначают по одному суппозиторию один раз в сутки в течение 6–12 недель для лечения острого течения КВВ у беременных, ранее не получавших терапию. Беременным с эндокринными нарушениями (сахарный диабет) и частыми рецидивами КВВ рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Экофуцин – по одному суппозиторию один раз в неделю сроком до шести месяцев. Это позволяет избежать тяжелых осложнений беременности и развития кандидоза у новорожденных впоследствии.

Экофуцин, содержащий комбинацию натамицина и пребиотика, экономически выгоден: при лечении КВВ этим препаратом нет необходимости в покупке пре- или пробиотиков для коррекции биоценоза влагалища. 🍀

<sup>8</sup> Daisley B.A., Trinder M., McDowell T.W., et al. Microbiota-mediated modulation of organophosphate insecticide toxicity by species-dependent interactions with Lactobacilli in a *Drosophila melanogaster* insect model. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84 (9): e02820–e02917.



# ЭКОФУЦИН®

суппозитории вагинальные

противогрибковый препарат с пребиотиком для лечения вульвовагинального кандидоза

## НАТАМИЦИН

способствует элиминации грибов рода *Candida*

## ПРЕБИОТИК\*

способствует восстановлению физиологической микрофлоры



- Активен в отношении *C. albicans* и *C. non-albicans* <sup>4</sup>
- Способствует увеличению количества лактобактерий во влагалище и помогает предотвратить развитие рецидивов кандидоза <sup>4</sup>
- Входит в Федеральные клинические рекомендации <sup>5</sup>
- Минимальный риск развития резистентности возбудителя <sup>1, 2, 3</sup>
- Разрешен с первого триместра беременности и в период лактации <sup>6</sup>

\*. Вспомогательное вещество, лактулоза.

1. Мальбахова Е.Т., Аруменян В.Г., Комиссарова Г.М., Балин О.Р. Н-п. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; т. 11, №3, с. 11-17.

2. Златкина А.Р., Иваша В.А., Ухаринов И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, и колопроктологии. 2001. №6. С. 33-38.

3. Милова И.О., Петрухин Д.Д., Натанькин - противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами, 2015. №11. Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №3. С. 161-160.

4. Инструкция по применению лекарственного препарата Экофуцин®

5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом // РОДВК, РОАГ / Москва, 2015.

6. Тетюшник В.Л., Кан Н.Е., Лысова Н.А., Конова Д.Н. Эффективность и безопасность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности // РМЖ. Мать и дитя №203, 2018.



АО «АВВА РУС»

ул. Крылатское Холмы, д. 30, стр.9,

Москва, Россия, 121614

+7 (495) 956-75-54

avva-rus.ru

ecofucin.ru



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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







# 2022

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте [rnmot.ru](http://rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14а, с.1  
Телефон +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС





# ИННОВАЦИОННАЯ ШКОЛА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва | 2023

16-17  
ФЕВРАЛЯ

## СЕССИЯ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- Липофилинг
- Липосакция

## СЕССИЯ ПО КОСМЕТОЛОГИИ

- Зарубежные спикеры с инновациями своих стран
- Инновации в косметологии

МАСТЕР-  
КЛАССЫ

ПАНЕЛЬНЫЕ  
ДИСКУССИИ

Операции в режиме  
LIFE-SURGERY

ПРЕМИЯ **ИННОВАЦИИ 2023**

☎ 8 800 600-73-51



isam-moscow.ru



rrscongress

☎ Viber/WhatsApp

📧 russianschool

+7 (909) 794-05-28

✉ info@russchool.org

+7 (906) 238-32-56

Реклама

НАУЧНЫЕ  
ПАРТНЕРЫ



Институт  
пластической хирургии  
и косметологии

ОРГАНИЗАТОР  
КОНГРЕССА

**RUSSIAN  
SCHOOL**

23–25 ноября 2022 года



ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА

МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество неонатологов
- Ассоциация анестезиологов и реаниматологов

## Руководители конгресса:

**Г.Т. Сухих** – директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.

**Д.Н. Дегтярев** – заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

**А.В. Пырегов** – директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

**Е.Н. Байбарина** – профессор, д.м.н.

\* Заявка по мероприятию представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО).



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент»  
+7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru  
Подробнее на сайте [medievent.ru](http://medievent.ru)



## Организационный комитет

### Неонатология:

**Дегтярев Дмитрий Николаевич**  
d\_degtiarev@oparina4.ru

### Анестезиология:

**Пырегов Алексей Викторович**  
a\_pyregov@oparina4.ru

### Регистрация участников и получение тезисов

**Скибин Николай**  
reg@medievent.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
+7 (929) 646-51-66

### По вопросам участия в выставке:

**Князева Анастасия**  
Менеджер проекта  
knyazeva@medievent.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)  
+7 (926) 611-23-94

### Бронирование гостиниц, заказ

**авиа и ж/д билетов, экскурсии**  
**Лазарева Елена**  
hotel@medievent.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
+7 (926) 095-29-02

### Аккредитация СМИ:

**Пронина Ирина**  
Менеджер по рекламе и PR  
pr@medievent.ru  
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)  
+7 (926) 611-23-59



# ЦЕРВИКОН®-ДИМ

суппозитории вагинальные



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

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



## ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ВАШИХ РУКАХ!

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН®-ДИМ.** Регистрационное удостоверение: ЛП-004939-290121. Торговое наименование: ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Международное непатентованное или группировочное наименование: диндопилметан. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: один суппозиторий содержит действующее вещество – диндопилметан 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые препараты. Код АТХ: C01XX. Показания к применению: лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Противопоказания: индивидуальная непереносимость любого из компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и рекомендуемые дозы. Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится пациентами. В некоторых случаях могут возникать обычно обратимые нежелательные явления: нарушения со стороны иммунной системы – крапивница, зуд; нарушения со стороны сердца – укорочение атриовентрикулярного проведения; нарушения со стороны сосудов – повышение артериального давления; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея. Условия отпуска: по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению Цервикон®-ДИМ РУ № ЛП-004939-290121 от 29.01.2021. 2. Сухих ГТ, и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе диндопилметана у пациенток с цервикальной неоплазией (CIN I-II). Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91–98. 3. Адаптировано из источника: <https://girs.roslimdrav.ru/girs.asp?x=Диндопилметан&t=mlp> на день обращения 26.05.2021. Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939-290121

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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



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