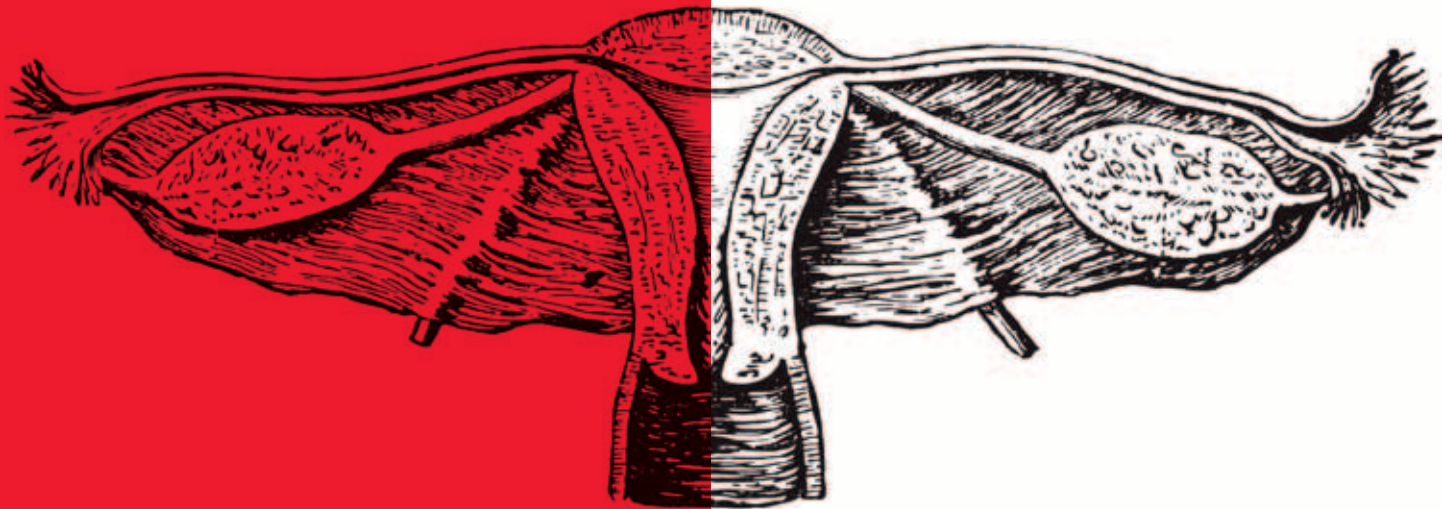


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

акушерство и гинекология №4, 2017



№

44

Дефицит магния  
во время беременности:  
осложнения и способы  
коррекции

16

Лубриканты  
как местные средства  
при сухости влагалища

26

Профилактика и лечение  
рака молочной железы

34



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



Сокращенная информация по применению

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

**ДЮФАСТОН®** таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг. МНН: дидрогестерон. Регистрационный номер: П N011987/01 Показания к применению: Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы; угрожающий выкидыш; привычный выкидыш; предменструальный синдром; дисменорея; нерегулярные менструации; вторичная аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройством, обусловленным естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. Противопоказания: повышенная чувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. Диагностированные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома). Кровотечения из влагалища неясной этиологии. Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени). Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. Период грудного вскармливания. Порфирия, в настоящее время или в анамнезе. Возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет. Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При комбинации с эстрогенами: При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Нелеченная гиперплазия эндометрия. Артериальные и венозные тромбозы, тромбозомболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения по геморрагическому и ишемическому типу). Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). С осторожностью: депрессия, в настоящее время или в анамнезе; состояния, ранее появившиеся или обострившиеся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как: холестатическая желтуха, герпес во время беременности, тяжелый кожный зуд, отосклероз. При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромبوэмболических состояний, таких как: стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию; с эндометриозом, миомой матки; наличием гиперплазии эндометрия в анамнезе; злокачественной опухолью печени; сахарным диабетом с наличием или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигренью или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, родственниц 1-ой линии родства с раком молочной железы). Применение во время беременности и в период грудного вскармливания\*. Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Грудное вскармливание во время приема препарата Дюфастон® не рекомендуется. Способ применения и дозы\*: Препарат принимают внутрь. Эндометриоз: по 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы): по 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше. Угрожающий выкидыш: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный выкидыш: по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисменорея: по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла. Нерегулярные менструации: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Вторичная аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон® 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): по 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: При непрерывном последовательном режиме - по 10 мг дидрогестерона в день в течение 14-ти последовательных дней в ультразвуковое исследование свидетельствуют о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять, как можно раньше, в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность «прыжкового» кровотечения или «мажущих» кровянистых выделений. Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции: По 10 мг 3 раза в сутки, начиная со дня забора яйцеклетки и до 10 недели беременности (в случае, если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила прием таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше и проконсультироваться с врачом. Применение дидрогестерона до менархе не показано. Безопасность и эффективность дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют давать рекомендации по режиму дозирования у пациенток данной возрастной группы. Побочное действие\*: головная боль/мигрень, тошнота, нарушение менструального цикла, болезненность/чувствительность молочных желез. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка\*: Данные о случаях передозировки препаратом ограничены. Теоретически возможны клинические проявления передозировки препарата: тошнота, рвота, головокружение и сонливость. Специфический антитокс отсутствует, лечение должно быть симптоматическим. Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*: Метаболизм дидрогестерона и ДГД может ускоряться при совместном применении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные препараты (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противовирусные препараты (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) и препараты растительного происхождения, содержащие, например, зверобой продырявленный, Ритонавир и нелфинавир, известные как сильные ингибиторы ферментов системы цитохрома, при совместном применении со стероидами, напротив, обладают ферментиндуцирующими свойствами. С клинической точки зрения, усиление метаболизма дидрогестерона может снизить его эффективность. Результаты исследований *in vitro* показывают, что дидрогестерон и ДГД в клинически значимых концентрациях не ингибируют или не индуцируют ферменты системы цитохрома, которые метаболизируют лекарственные препараты. Особые указания\*: Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуется периодические осмотры врача-гинеколога, частота которых устанавливается индивидуально, но не реже 1-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальных маточных кровотечений могут возникать «прыжковые» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прыжковые» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов. Срок годности\*: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. \*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 06.09.2011 на основании ИМП от 26.07.2017



ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1.  
Тел.: 8-495-258-42-80, факс: 8-495-258-42-81 www.abbott-russia.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



# XII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

16–19 января 2018 года

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского Государственного медико-стоматологического университета
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:  
**MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU**

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР  
**МЭ МЕДИ Экспо**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4



## РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА

- Г.Т. Сухих, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Л.В. Адамян, академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

## СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

	СТОИМОСТЬ, ПРИ ОПЛАТЕ:
ВИД ВЗНОСА	с 06.12.17 по 09.01.18 (и на месте)
Общий Регистрационный взнос делегата	6 500 Р
Для членов ОРМХ*, РАЭ**	4 500 Р
Однодневное посещение (без портфеля, без сертификата)	2 500 Р
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно
Публикация тезиса	бесплатно

\* Общество по репродуктивной медицине и хирургии

\*\* Российская ассоциация эндометриоза

Все цены включают НДС 18%

## В РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС ВХОДИТ:

- Посещение пленарных заседаний, научных сессий и сателлитных симпозиумов
- Портфель с (научно-информационными) материалами конгресса
- Сертификат участника научного конгресса
- Публикация тезисов

## В научной программе:

1. Профилактика материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, репродуктивных потерь, ведение беременных с экстрагенитальной патологией и высоким риском акушерских осложнений, сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях, медицинские и социальные аспекты здоровья в переходном и пожилом возрасте.
2. Вспомогательные репродуктивные технологии; сохранение репродуктивного потенциала при эндометриозе и онкологических заболеваниях; вопросы мужского репродуктивного здоровья; проблемы молочной железы в практике гинеколога; сексуальная медицина, эстетическая гинекология.
3. Пленарное заседание: взгляд экспертов.
4. Совещание с участием главных специалистов, посвященное организационным аспектам здравоохранения и обсуждению новых клинических рекомендаций и профессионального стандарта «врач акушер-гинеколог». Все участники конгресса получают экземпляры клинических рекомендаций.
5. Прямая трансляция операций.
6. Мастер-классы и школы по минимально-инвазивным технологиям.
7. Конкурс молодых ученых.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады, Японии, Индии, Швеции и других стран: Д. Адамсон, Ж. Аму, Б. Арабин, С. Андерссон, Э. Бен Рафаэль, А. Ваттвез, Д. Вальский, В. Гомель, А.Грациоттин, Я. Депрест, Д. Де Циглер, А. Дженаззани, Ж. Ди Ренцо, Ж. Донне, Г. Кекштейн, К. Келлер, Ш. Кол, Ф. Конинкс, В. Кюпкер, Э.Левлан, А.Лучиано, М. Мальцони, С. Мехснер, М. Минц, И. Ота, Й. Ота, А. Пеллисера, Ш. Пунтамбеккар, Х. Ремохи, Ш. Реннер, Ди Ренцо, В. Сеникас, А.Сетубал, М. Теланг, Х.-Р. Тиннеберг, Р. Тоцци, А. Уссиа, М. Фридман, Р. Фридман, В.Чела, М.Чичероне, Дж. Шенкер, Дж. Шьярра, А. Эберт и др.

Заявка по Конгрессу представляется в Комиссию по оценке НМО.

## КОНТАКТЫ

### ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ

— МЕНЕДЖЕР ПРОЕКТА  
Князева Анастасия  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)  
моб.: +7 (926) 611-23-94  
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

— РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ  
И ЗАГРУЗКА ТЕЗИСОВ  
Сизова Мария  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66  
e-mail: reg@mediexpo.ru

— БРОНИРОВАНИЕ ГОСТИНИЦ,  
АВИА И Ж/Д БИЛЕТОВ  
Елена ЛАЗАРЕВА  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
моб.: +7 (926) 095-29-02  
e-mail: hotel@medievent.ru

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ  
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

## «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3 –5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА



### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр  
(площадь Европы, д. 2)

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

### ПРИ УЧАСТИИ:

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)
- Европейского общества гинекологов

#### По вопросам научной программы проф. Прилепская В.Н.

e-mail: v.prilepская@inbox.ru  
тел.: +7 (495) 438-69-34

#### Отели, заказ авиа- и ж/д билетов

e-mail: hotel@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)  
моб.: +7 (926) 095-29-02



Подробнее: [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

#### Участие в выставке Терен Виолетта

e-mail: teren@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)  
моб.: +7 (926) 611-23-75

#### Регистрация участников Сизова Мария

e-mail: reg@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (926) 095-29-02

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборт: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменноэндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

Эффективная  
фармакотерапия. 44/2017.  
Акушерство  
и гинекология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

**«Акушерство и гинекология»**

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА,

В.Е. БАЛАН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,

О.А. ГРОМОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,

С.А. ЛЕВАКОВ, И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,

В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Н.А. ТАТАРОВА,

А.Л. ТИХОМИРОВ, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (e.koneva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 20 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

# Содержание

## Клинические исследования

- И.В. КУЗНЕЦОВА, Ю.Б. УСПЕНСКАЯ, Д.И. БУРЧАКОВ, Л.В. ОСАДЧЕВА  
Эффективность и безопасность комплексной терапии геморроя  
гомеопатическим средством и растительным препаратом у беременных 6

## Клиническая практика

- Г.Э. СУХАРЕВА  
Беременность и роды у женщин с врожденной патологией  
сердечно-сосудистой системы и катамнез новорожденных 12

## Лекции для врачей

- Д.И. БУРЧАКОВ, И.В. КУЗНЕЦОВА  
Признаки дефицита магния и повышенного риска акушерских осложнений:  
диагностика и лечение 16

- Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА  
Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний  
гениталий 20

- Н.Н. СТЕНЯЕВА, А.М. КРАСНЫЙ, В.Ю. ГРИГОРЬЕВ  
Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты 26

## Медицинский форум

- Патология молочной железы – перспективы диагностики и лечения 34

Effective Pharmacotherapy. 2017.  
Issue 44. Obstetrics  
and Gynecology. Issue 4

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA,

V.Ye. BALAN, Yu.E. DOBROKHOTOVA,

O.A. GROMOVA, I.V. KUZNETSOVA,

S.A. LEVAKOV, I.B. MANUKHIN,

L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,

T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA,

O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA,

N.A. TATAROVA, A.L. TIKHOMIROV,

Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

Ye. KONEVA

e.koneva@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

- I.V. KUZNECOVA, Yu.B. USPENSKAYA, D.I. BURCHAKOV, L.V. OSADCHEVA  
Efficacy and Safety of Hemorrhoids Treatment with Homeopathic Remedy  
and Herbal Drug in Pregnant Women 6

## Clinical Practice

- G.E. SUKHAREVA  
Pregnancy and Childbirth in Women with Congenital Cardiovascular Anomalies  
and Prospective Follow-Up of Newborns 12

## Clinical Lectures

- D.I. BURCHAKOV, I.V. KUZNETSOVA  
Signs of Magnesium Deficiency and Increased Risk of Obstetric Complications:  
the Diagnosis and Treatment 16

- E.R. DOVLETKHANOVA  
Vaginal Dysbiosis as a Cofactor of the Development  
of Genital Inflammatory Diseases 20

- N.N. STENYAEVA, A.M. KRASNY, V.Yu. GRIGORYEV  
Vaginal Dryness: Molecular Biological and Sexological Aspects 26

## Medical Forum

- Mammary Gland Pathology – Prospects for Diagnosis and Treatment 34



**ЛОТТЕ ОТЕЛЬ МОСКВА**

**25–26 января 2018 г.**



**БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO**

# **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

<sup>2</sup> Сеть семейных  
медицинских центров  
«Клиника семейная»,  
Москва

## Эффективность и безопасность комплексной терапии геморроя гомеопатическим средством и растительным препаратом у беременных

И.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Ю.Б. Успенская<sup>1</sup>, Д.И. Бурчаков<sup>1</sup>, Л.В. Осадчева<sup>2</sup>

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

**Актуальность.** Геморрой – частая проблема у беременных, но возможности терапии заболевания значительно ограничены ввиду вероятного негативного влияния терапии на гестационный процесс и развитие плода.

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости комплексной терапии геморроя гомеопатическим препаратом Венофлебин® и экстрактами трав для местной терапии ПроктоHerbs® у беременных.

**Материал и методы.** В проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование включено 40 беременных с симптомами геморроя. Венофлебин® и ПроктоHerbs® или диосмин и альгинат натрия применялись женщинами в течение четырех недель. Выраженность симптомов геморроя оценивалась при помощи опроса и объективного осмотра.

**Результаты.** В обеих группах отмечено существенное облегчение тяжести симптомов геморроя к концу лечения. На фоне комбинации «Венофлебин® + ПроктоHerbs®» улучшение наступало в более ранние сроки. Нежелательных явлений, потенциально связанных с терапией, в обеих группах не зафиксировано.

**Заключение.** Комплексная терапия «Венофлебин® + ПроктоHerbs®» уменьшает выраженность клинических симптомов геморроя, не вызывает побочных эффектов и может использоваться у беременных.

**Ключевые слова:** геморрой, беременность, гомеопатия, растительные лекарственные средства

Геморрой – заболевание, возникающее в результате нарушения кровообращения в сосудах геморроидальных сплетений нижнего отдела прямой кишки, которое сопровождается варикозным расширением и тромбозом вен и часто осложняется кровотечением [1, 2]. Геморрой классифицируют по происхождению как первичный и вторичный,

по локализации – как внутренний, наружный и смешанный, по течению – как острый и хронический. Во время беременности венозная система испытывает значительное напряжение [3]. За период гестации объем циркулирующей крови возрастает на 20–30%, это увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему в целом. Растущая матка становится фак-

тором компрессии нижней полой и подвздошных вен, что приводит к возрастанию давления в нижележащих отделах венозной системы. Рост концентрации прогестерона, обладающего свойствами вазодилататора, приводит к снижению тонуса стенок вен и расширению их просвета. Замедление кровотока в венах создает предпосылки для формирования тромботических масс, что еще более усугубляется повышением концентрации эстрадиола. Ухудшение течения варикозной болезни вен и геморроя в такой ситуации практически неизбежно [4]. Вследствие перечисленных особенностей геморрой обнаруживается у 25–30% беременных [3].

Вне зависимости от характеристик исходного статуса пациента, фармакотерапия геморроя в первую очередь направлена на устранение симптомов, характерных для острого течения заболевания: кровотечения из прямой кишки, дискомфорта, зуда, боли и жжения в области заднего прохода [5, 6]. Среди других целей лечения геморроя – предотвращение осложнений, профилактики обострений при хроническом течении, что особенно важно для беременных, поскольку частота первичной манифестации и обострений геморроя после родов очень высока.

Терапия складывается из применения топических и системных средств. Топические средства на фармацевтическом рынке широко представлены в виде мазей, эмульсий, ректальных свечей и растворов для приготовления ванночек, которые содержат обезболивающие, противовоспалительные,





тромболитические и кровоостанавливающие компоненты, ферменты и др. По мнению некоторых исследователей, местные средства при геморрое оказывают на пациента больше психологическое, нежели лечебное воздействие, так как наносятся непосредственно на болезненную область. Исключительно локальная терапия не всегда эффективна, поэтому ее необходимо комбинировать с приемом флебо- и лимфотропных препаратов.

Исходя из сосудистой теории патогенеза геморроя, основу системной фармакотерапии заболевания составляют лекарственные средства, которые улучшают микроциркуляцию в системе геморроидальных сосудистых сплетений и анальных кавернозных клубочков [1, 2]. На этом основании в терапии геморроя используются флебо- и лимфотропные препараты: Детралекс, Цикло 3 форт, Эндотелон, трибенозид, троксерутин, Эскузан и др. Однако большинство из них беременным противопоказаны. В отличие от них отечественный комплексный гомеопатический препарат Венофлебин®, рекомендованный к применению у больных с патологией вен нижних конечностей и пациентов с геморроем, не запрещен к приему во время беременности.

Основоположник гомеопатии немецкий врач и химик Самуил Ганеман считал симптомы болезни не следствием безболезненного фактора, а защитной ответной реакцией организма на неблагоприятные воздействия. Он предложил основывать подбор препаратов на сопоставлении комплекса симптомов болезни и клинической картины, наблюдаемой при употреблении препарата в высоких дозах (*homiois* – подобный, *pathos* – болезнь). Основное действие гомеопатических лекарств направлено на стимуляцию защитно-приспособительных реакций, восстановление адаптационных механизмов путем наименьшего раздражения определенных рецепторов, реагирующих на это воздействие [7]. Эффект реализуется через психическую, нервно-вегетативную, эндокринную, метаболическую и иммунную системы.

Гомеопатические средства в противоположность аллопатическим применяются в малых дозах и готовятся по особой (жидко- и твердофазной) технологии. Сырьем для гомеопатических препаратов служат вещества растительного, животного, минерального происхождения и аллопатические лекарства. За последние годы возможности гомеопатического метода расширились благодаря созданию официальных комплексов, позволяющих получить желаемый терапевтический эффект при конкретных заболеваниях/состояниях. Комплексная гомеопатия, в отличие от классической, использует общепринятую медицинскую терминологию и основывается не на гомеопатическом, а на обычном клиническом диагнозе [8]. Гомеопатические препараты назначаются при геморрое, и наблюдательные исследования демонстрируют их положительный эффект в отношении симптомов этого заболевания [9].

Лекарственное средство Венофлебин® изготавливается по гомеопатической технологии и имеет следующий состав:

- экстракт из пчелы медоносной (*Apis mellifica*) D4 и D10;
- баранник горный (*Arnica montana*) D3;
- безвременник (*Colchicum autumnale*) D4;
- гамamelис виргинский (*Hamamelis virginica*) D6;
- рута пахучая (*Ruta graveolens*) D4;
- яд гадюки обыкновенной (*Vipera berus*) D15.

Препарат Венофлебин® показан при варикозной болезни вен нижних конечностей, хронической венозной недостаточности первой-второй стадии, геморрое. Все активные компоненты препарата внесены в Номенклатуру однокомпонентных (простых) гомеопатических средств, разрешенных к медицинскому применению на территории Российской Федерации, и не имеют противопоказаний к назначению во время беременности.

Препарат Венофлебин® содержит шесть известных гомеопатических монопрепаратов, которые хорошо дополняют друг друга и в совокупности эффективно воздействуют на многие симптомы, наблюдаемые

при венозной и лимфатической патологии [9]. Как показали клинические испытания, проведенные в Государственном научном центре колопроктологии, острый геморрой, наряду с различными проявлениями осложнений варикозной болезни нижних конечностей, – обоснованное показание к назначению препарата Венофлебин®. По терапевтической эффективности препарат Венофлебин®, согласно полученным данным, не уступает комплексному применению препаратов Эскузан® перорально и Постеризан® местно. Дополнением к оральному приему препарата Венофлебин® может служить растительное средство для местного применения ПроктоHerbs®, которое содержит натуральные экстракты ромашки, коры дуба, хвоща и эфирное масло лаванды, широко используемые при геморрое [2]. Экстракт ромашки оказывает универсальное противовоспалительное, антисептическое, противоотечное, мягкое спазмолитическое и успокаивающее действие. Экстракт коры дуба обладает вяжущим, дубящим, гемостатическим и антисептическим действием, предохраняет ткани от местного раздражения, уменьшает воспаление и боль. Экстракт хвоща – натуральным анальгетик с сильным противовоспалительным свойством, обладает успокаивающим эффектом и стимулирует репаративные процессы. Эфирное масло лаванды характеризуется успокаивающим, спазмолитическим, антисептическим свойством, улучшает кровообращение и способствует восстановлению и заживлению поврежденных тканей.

### Цель исследования

Несмотря на то что компоненты препарата Венофлебин® и средства ПроктоHerbs® разрешены к применению у беременных, существует необходимость оценки эффективности и безопасности их применения в комплексе. В связи с этим было проведено исследование с целью оценки клинической эффективности, безопасности и переносимости комплексной терапии геморроя у беременных комбинацией «Венофлебин® + ПроктоHerbs®».

**Материал и методы**

На базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и сети медицинских центров «Клиника семейная» было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование с участием 40 пациенток.

Критерии включения: беременные 18–45 лет, установленный диагноз геморроя в стадии обострения, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, нежелательные явления на фоне терапии, необходимость назначения лекарственных средств, влияющих на свертывание крови и сосудистую стенку, в том числе антикоагулянтов, антиагрегантов, стероидных гормонов, необходимость оперативного родоразрешения в период проведения исследования, анамнестические указания на повышенную чувствительность к компонентам препаратов.

Пациентки были рандомизированы на две группы. Средний возраст пациенток основной группы составил  $32,6 \pm 9,7$  года, группы сравнения –  $29,6 \pm 4,6$  года. По возрастным, социально-демографическим и основным клиническим параметрам группы существенно не различались.

Пациентки основной группы ( $n = 20$ ) получали Венофлебин® по восемь гранул три раза в день под язык до полного растворения за 15 минут до еды в течение четырех недель и ПроктоHerbs® – два колпачка средства на 10 литров теплой воды в виде сидячей ванночки в течение 10–15 минут один раз в день в течение четырех недель. Пациентки группы сравнения ( $n = 20$ ) принимали диосмин 600 мг внутрь во время еды три раза в день в течение семи дней, далее один раз в день утром натощак в течение трех недель. В качестве средства для местной терапии использовался альгинат натрия.

Контроль клинических показателей проводился еженедельно. Регистрировались жалобы пациентки, данные осмотра перианальной области и пальцевого ректального исследо-

вания. Учитывались показатели, измеряемые в процессе рутинного наблюдения беременных. Определялась динамика таких симптомов, как нарушение стула, боль в заднем проходе, ощущение жжения в заднем проходе, зуд. Выраженность кровотечения из геморроидальных узлов оценивалась по следующим критериям: отсутствие кровотечения, эпизодическое кровотечение, ежедневное кровотечение. При опросе и осмотре устанавливалась степень выпадения геморроидальных узлов. Эффект терапии расценивался следующим образом:

- хороший – значительное уменьшение всех симптомов заболевания и улучшение данных осмотра;
- удовлетворительный – незначительное улучшение общего состояния и умеренно положительная динамика объективных данных;
- отсутствие эффекта – отсутствие динамики субъективных и объективных показателей, досрочное прекращение исследования по любым причинам.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows (Stat Soft, США).

**Результаты и их обсуждение**

При клинической оценке локального статуса [1] первая стадия геморроя (внутренние геморроидальные узлы выбухают в просвет анального канала и эпизодически кровоточат при отсутствии боли) не была установлена ни у одной пациентки. У большинства женщин (четыре в основной группе, 16 в группе сравнения) наблюдалась вторая стадия геморроя (внутренние геморроидальные узлы выпадают из анального канала при натуге и дефекации, но вправляются самостоятельно). Среди пациенток с третьей стадией геморроя (внутренние геморроидальные узлы выпадают из анального канала при натуге и дефекации, но вправляются только рукой) 13 распределились в основную группу и четыре в группу сравнения. Все три пациентки с четвертой стадией геморроя (внутренние геморроидальные узлы

находятся постоянно в выпавшем состоянии, и попытка их ручного вправления не приводит к успеху) оказались в основной группе. Таким образом, группа исследования исходно характеризовалась более тяжелым локальным статусом ( $p < 0,05$ ).

Поскольку во время беременности закономерно ухудшаются проявления варикозной болезни [10], установленные стадии не относятся к течению геморроя в целом, а отражают исключительно текущий статус заболевания. По окончании послеродового периода в большинстве случаев ожидаема спонтанная регрессия симптомов и переход на более легкую стадию. Пациентки с четвертой стадией геморроя готовились к повторным родам и в предыдущих беременностях имели аналогичную проблему, но по прошествии послеродового периода заболевание у всех компенсировалось до третьей стадии.

Анализ терапевтического спектра действия препарата Венофлебин® и средства ПроктоHerbs® проводился с учетом динамики всех составляющих острого геморроя. Выраженные симптомы геморроя могут быть результатом более или менее длительно протекавшего периода предвестников с постепенным нарастанием свойственных ему симптомов. Одно из проявлений продромального периода (слабо выраженные зуд, боль, жжение, трактуемые как дискомфорт) может осложниться кровотечением различной силы и периодичности [11]. 14 (35%) женщин указывали на эпизодическое выделение крови из прямой кишки, как правило, при акте дефекации, в виде нескольких капель крови или ее следов на туалетной бумаге. В основной группе оказались восемь (40%) беременных с эпизодическими выделениями крови из заднего прохода, в группе сравнения – шесть (30%) больных. После окончания четырехнедельного лечебного курса эпизодические кровотечения сохранялись у одной (5%) пациентки основной группы, что достоверно меньше по сравнению с исходными данными ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения эпизодические



кровотечения сохранились у двух (10%), что также существенно ( $p < 0,03$ ) меньше по сравнению с исходными данными.

Запоры во время беременности встречаются у 25–40% женщин (это значительно чаще, чем в других популяциях [12]) и являются одним из факторов, провоцирующих обострение геморроя. В исследовании из 40 женщин у 13 (30,25%) наблюдались запоры. Применяемая терапия не оказала влияния на запоры. Дискомфорт в области заднего прохода (боль, жжение, зуд) испытывали 11 (27,5%) пациенток. Боль у беременной всегда вызывает особую настороженность. При возникновении боли в области заднего прохода необходимо определить ее характер и уточнить, как изменяется ее интенсивность при опорожнении кишечника. На болевые ощущения жаловались семь (35%) пациенток основной группы и восемь (40%) пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Через две недели терапии в основной группе не осталось пациенток с жалобами на боль, в группе сравнения их число сократилось до пяти (25%), межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,01$ ). Внутригрупповое снижение количества пациенток с болевой симптоматикой в течение четырехнедельного курса также было достоверным ( $p < 0,01$ ).

Чувство жжения в заднем проходе, как правило, появляется после стула и сохраняется в течение нескольких минут. Чаще это обусловлено возникновением острой анальной трещины при прохождении через анальный канал плотного калового комка [13]. Некоторые пациенты обозначают данный симптом как чувство дискомфорта, так как оно быстро проходит и может смениться чувством тяжести в заднем проходе и желанием повторно опорожнить кишечник. Длительно, до нескольких часов, сохраняющаяся боль и жжение в заднем проходе характерны для хронической анальной трещины. Таких наблюдений среди включенных в исследование пациенток не было. Чувство преходящего жжения в заднем проходе беспокоило трех (15%) пациенток основной группы и пять

(25%) пациенток группы сравнения. После окончания терапии дискомфорт сохранился у одной (5%) женщины основной группы и трех (15%) пациенток группы сравнения. Достоверных отличий в динамике внутри группы и между группами установлено не было.

Анальный зуд при геморрое, предположительно, связан с выпадением геморроидальных узлов и попаданием слизи на кожу [14]. Он может быть также результатом недостаточной гигиены: применение только туалетной бумаги у больных геморроем, особенно при выраженных наружных или выпадающих внутренних узлах, перианальных бахромках сопровождается раздражением кожи промежности в области анодермы. Поэтому пациенткам рекомендовалось использовать вместо туалетной бумаги подмывание водой. Жалобы на зуд предъявляли пять (25%) пациенток основной группы и шесть (30%) пациенток группы сравнения (межгрупповая разница недостоверна). Через неделю терапии в основной группе число пациенток с анальным зудом сократилось до двух (10%), а в группе сравнения увеличилось до семи (35%), межгрупповая разница достоверна ( $p < 0,05$ ). При продолжении терапии положительная динамика наблюдалась и в группе сравнения, в итоге только у одной пациентки основной группы сохранились жалобы на слабое ощущение зуда.

Таким образом, на фоне комбинации «Венофлебин® + ПроктоHerbs®» число пациенток с жалобами на боль, жжение, анальный зуд уменьшилось. Положительный эффект лечения обусловлен повышением венозного тонуса и улучшением микроциркуляции, вследствие чего уменьшается воспалительный процесс и застойный отек перианальных тканей [15]. Немаловажное терапевтическое воздействие оказывает местная терапия, благодаря которой снижается экссуцируемость мелких кровеносных сосудов и стимулируется регенерация [16]. Необходимо отметить, что на фоне комплексной терапии «Венофле-

бин® + ПроктоHerbs®» патологические симптомы уходят раньше, чем при применении диосмина и натальсида.

Итоговая оценка двух методов терапии также выявила небольшое преимущество терапии «Венофлебин® + ПроктоHerbs®». Отличный эффект наблюдался у десяти пациенток основной группы и девяти пациенток группы сравнения, удовлетворительный – у десяти пациенток основной группы и девяти пациенток группы сравнения, эффект отсутствовал у двух пациенток группы сравнения.

Побочных реакций на комплексную терапию «Венофлебин® + ПроктоHerbs®» не отмечалось. Все контролируемые во время беременности показатели сохранялись в пределах референсных значений и не отличались существенно от аналогичных показателей в группе сравнения. В группе сравнения были зарегистрированы два случая нежелательных явлений: боль в эпигастральной области и тошнота, связанные с приемом диосмина утром натощак. Переход на прием диосмина во время еды сопровождался исчезновением побочных реакций.

### Заключение


Проведенное клиническое исследование показывает, что гомеопатический препарат Венофлебин® совместно с комплексом ПроктоHerbs® может успешно применяться в терапии геморроя при различных его стадиях. Наиболее выраженный эффект Венофлебин® и ПроктоHerbs® продемонстрировали при геморроидальных кровотечениях. При боли и анальном зуде эффект в основной группе (Венофлебин® + ПроктоHerbs®) наступал несколько раньше, чем в группе сравнения. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Государственном научном центре колопроктологии, где положительный эффект лечения препаратом Венофлебин® отмечался значительно раньше, чем при приеме препарата Эскузан® и топической терапии.

Полученные результаты расширяют возможности использования гомеопатических препаратов у бе-

ременных с варикозной болезнью и геморроем.

Рекомендованная схема приема препарата Венофлебин® при терапии геморроя у беременных: восемь гранул три раза в день под язык – не вызывает побочных эффектов и безопасна для плода.

Известно, что хронический геморрой часто обостряется в послеродовом периоде [17]. В этой связи, учитывая доказанную безопасность терапии, пациенткам с хроническими формами заболевания можно рекомендовать пролонгированные или повторные про-

филактические курсы препарата Венофлебин® до момента родоразрешения и в послеродовом периоде. При появлении симптомов обострения геморроя целесообразна дополнительная терапия в виде сидячих ванночек с экстрактами трав ПроктоHerbs®. 

## Литература

1. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю.А. Шельгиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
2. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. № 17. P. 2009–2017.
3. Staroselsky A., Nava-Ocampo A.A., Vohra S., Koren G. Hemorrhoids in pregnancy // Can. Fam. Physician. 2008. Vol. 54. № 2. P. 189–190.
4. Peery A.F., Sandler R.S., Galanko J.A. et al. Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 9. ID e0139100.
5. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтерра, 2010.
6. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 31. P. 9245–9252.
7. Свейн Д. Гомеопатический метод и его место в клинической практике и медицинских исследованиях. М., 2007.
8. Слюсар О.И., Абузарова М.Р. Современные гомеопатические препараты: методы анализа // Современные инновации. 2016. № 9. С. 37–39.
9. Das K.D., Ghosh S., Das A.K. et al. Treatment of hemorrhoids with individualized homeopathy: an open observational pilot study // J. Intercult. Ethnopharmacol. 2016. Vol. 5. № 4. P. 335–342.
10. Мурашко А.В., Красилов Н.В. Хроническая венозная недостаточность и беременность // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 17–21.
11. Благодарный Л.А., Костарев И.В. Лечение кровоточащего геморроя первой стадии // Колопроктология. 2008. № 1. С. 17–19.
12. Pohl D., Tutuiian R., Fried M. Pharmacologic treatment of constipation: what is new? // Curr. Opin. Pharmacol. 2008. Vol. 8. № 6. P. 724–728.
13. Beaty J.S., Shashidharan M. Anal fissure // Clin. Colon. Rectal. Surg. 2016. Vol. 29. № 1. P. 30–37.
14. Ansari P. Pruritus ani // Clin. Colon. Rectal. Surg. 2016. Vol. 29. № 1. P. 38–42.
15. Благодарный Л.А. Диагностика и консервативное лечение геморроя в амбулаторных условиях // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011. № 2. С. 34–37.
16. Ривкин В.Л. Амбулаторное лечение геморроя // Стационарзамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2014. № 3–4. С. 35–37.
17. Тютюнник В.Л., Кирсанова Т.В., Михайлова О.И. Геморрой в акушерской практике: этиология, патогенез, клиника, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 4. С. 88–92.

## Efficacy and Safety of Hemorrhoids Treatment with Homeopathic Remedy and Herbal Drug in Pregnant Women

I.V. Kuznecova<sup>1</sup>, Yu.B. Uspenskaya<sup>1</sup>, D.I. Burchakov<sup>1</sup>, L.V. Osadcheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

<sup>2</sup> 'Family Clinic' Network of Family Health Centers, Moscow

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznecova, ms.smith.ivk@gmail.com

**Relevance.** Hemorrhoids is a frequent problem in pregnant women, but the possibility of the disease treatment significantly limited due to the probable negative effects of the therapy on gestational process and the development of a fetus.

**Purpose.** To evaluate the clinical efficacy, safety and tolerability of complex hemorrhoids therapy by homeopathic drug Venoflebin® and herbal extracts for the local therapy named ProctoHerbs® in pregnant women.

**Materials and methods.** In a prospective open comparative randomized study there were included 40 pregnant women with symptoms of hemorrhoids. Venoflebin® and ProctoHerbs® or diosmin and sodium alginate were used by women for four weeks. The severity of hemorrhoids symptoms was assessed by using questioning and objective examination.

**Results.** In both groups significant relief of the hemorrhoids symptoms severity was observed by the end of treatment. When using the complex therapy of Venoflebin® and ProctoHerbs® improvement occurs at earlier terms. Adverse events potentially associated with the use of therapy in both groups were not recorded.

**Conclusion.** Complex therapy by drugs Venoflebin® and ProctoHerbs® reduces the clinical hemorrhoids symptoms, not evokes side effects and can be used for the treatment of pregnant women.

**Key words:** hemorrhoids, pregnancy, homeopathy, herbal medicines

# ВЕНОФЛЕБИН®

Регистрационный номер: ЛС-001211 от 09.06.2011

Реклама

*Алый цветок водяной  
Клювом колибри волнует  
Меж набегающих волн.  
(Идзэн)*

## ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕМОРРОЯ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Беременность и роды у женщин с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы и катамнез новорожденных

Г.Э. Сухарева

Адрес для переписки: Галина Эриковна Сухарева, suchareva@mail.ru

*В настоящее время в связи с улучшением диагностики врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы и оказанием своевременной кардиохирургической помощи увеличивается количество женщин, у которых беременность и роды протекают на фоне прооперированных врожденных пороков сердца. Однако встречаются единичные случаи отказов родителей от операции, и тогда беременность и роды протекают на фоне естественного течения врожденных пороков сердца. В статье представлены два клинических случая течения беременности и родов у женщин с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы.*

*Первый – женщина с врожденным пороком сердца (тетрадой Фалло), второй – женщина с тяжелым нарушением сердечного ритма (аритмогенной дисплазией правого желудочка). Прослежены исходы беременности и родов и катамнез новорожденных. Показано, что недооценка родителями тяжести сердечно-сосудистой патологии у ребенка, невыполнение ими врачебных рекомендаций, отказ от лечения впоследствии становятся предикторами неблагоприятного прогноза для жизни и женщины, и новорожденного.*

*Поэтому все пациентки с врожденной сердечно-сосудистой патологией должны наблюдаться и родоразрешаться в специализированных центрах.*

**Ключевые слова:** беременность, патология сердечно-сосудистой системы, новорожденные

## Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы относятся к одной из наиболее частых патологий, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода. Эти заболевания способствуют дисбалансу звеньев в системе «мать – плацента – плод» и приводят к развитию плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и задержке развития плода [1]. Среди всей экстрагенитальной патологии первое место по показателю материнской смертности занимают заболевания сердечно-

сосудистой системы (80–85%), особенно врожденные пороки сердца (ВПС), которые на протяжении многих лет считались противопоказанием для беременности. В настоящее время в связи с улучшением диагностики врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы и оказанием своевременной кардиохирургической помощи [2] увеличивается количество женщин, у которых беременность и роды протекают на фоне прооперированных ВПС. Однако встречаются единичные случаи отказов родителей девочек от операции, тогда

впоследствии беременность и роды у них протекают на фоне естественного течения ВПС и/или тяжелых нарушений сердечного ритма [3–5]. Анализируя данные литературы [1], можно констатировать, что при беременности происходят следующие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ✓ повышение ударного объема сердца;
- ✓ учащение сердечных сокращений;
- ✓ значительное повышение сердечного выброса;
- ✓ снижение периферического сосудистого сопротивления;
- ✓ рост объема циркулирующей крови, преимущественно за счет плазмы;
- ✓ перераспределение крови;
- ✓ компрессия маткой нижней полой вены (третий триместр);
- ✓ некоторое увеличение полостей сердца;
- ✓ изменение положения сердца в грудной полости;
- ✓ гиперкоагуляция крови (во второй половине беременности);
- ✓ снижение концентрации калия в плазме;
- ✓ увеличение почечного клиренса;
- ✓ небольшой респираторный алкалоз;
- ✓ снижение онкотического давления плазмы;
- ✓ кровопотеря в родах.

Соответственно, беременность может влиять на гемодинамику ВПС: 1) мало или даже благоприятно при ВПС с лево-правым шунтом без легочной гипертензии, митральной и аортальной недостаточности, поскольку в этих случаях происходит снижение системного периферического сопротивления;



2) неблагоприятно:

- при ВПС с право-левым шунтом, так как происходит усиление шунтирования из-за снижения системного сопротивления и повышения венозного возврата к правому предсердию;
- при стенозах и других пороках с обструкцией, так как происходит увеличение градиента давления вследствие значительного повышения минутного объема крови.

Беременность и роды у женщин на фоне прооперированных ВПС и различных нарушений сердечного ритма, как правило, протекают благоприятно для матери и ребенка. Однако на фоне естественного течения некоторых ВПС, а также тяжелых нарушений сердечного ритма беременность и роды представляют риск для здоровья женщины, что иллюстрируют приведенные в статье примеры. Под наблюдением в Республиканской детской клинической больнице и Центре охраны материнства и детства (Симферополь) находились две беременные с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы и впоследствии двое их новорожденных. Одна женщина с ВПС (тетрада Фалло), другая – с аритмогенной дисплазией правого желудочка и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Беременным и новорожденным были проведены общеклиническое и биохимическое обследования, электрокардиография, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, доплер-эхокардиография.

### Клинический пример 1

Беременная П., 33 года, с диагнозом ВПС (тетрада Фалло). Из анамнеза жизни и болезни известно, что диагноз ВПС (тетрада Фалло) был поставлен сразу после рождения. Находилась на диспансерном учете у детского кардиолога. В возрасте трех лет прооперирована в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова (Киев). Выполнен первый этап коррекции ВПС – наложен правосторонний подключично-легочный анастомоз Блелока – Тауссиг. От радикальной коррекции порока роди-

тели категорически отказывались, несмотря на неоднократные настоятельные рекомендации детских кардиологов и кардиохирургов, мотивируя тем, что самочувствие девочки удовлетворительное и жалоб она не предъявляет (рис. 1).

Из акушерского анамнеза: беременность вторая, вторые роды. Во время первой беременности наблюдалась у кардиолога. Первые роды прошли в Национальной детской специализированной больнице ОХМАТДЕТ (Киев). Ребенку в настоящее время девять лет, здоров. Вторая беременность желанная. Во время беременности наблюдалась у кардиолога. Угроза прерывания беременности во втором триместре. Роды преждевременные в 28 недель, быстрые, через естественные родовые пути. Ранний и поздний послеродовые периоды протекали без особенностей. Масса тела при рождении – 2550 г, рост – 50 см, по шкале Апгар – 7–8 баллов, закричал сразу. В настоящее время ребенку 1,5 года, несколько отстает в физическом развитии, состояние на данный момент удовлетворительное.

Больная П. неоднократно направлялась в Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва) для проведения радикальной коррекции ВПС, однако от операции отказалась. Таким образом, у женщины с ВПС (тетрада Фалло, состояние после операции, анастомоз Блелока – Тауссиг) две беременности закончились самостоятельными родами. Дети здоровы. Однако радикальная коррекция ВПС, выполненная в детском воз-

расте, минимизировала бы риски во время беременности и родов.

### Клинический пример 2

Больная В. с тяжелым нарушением сердечного ритма, частыми пресинкопальными, а затем и синкопальными состояниями на протяжении 12 лет (с 9 лет до 21 года) находилась под наблюдением сначала детских, а затем взрослых кардиологов. Диагноз «аритмогенная дисплазия правого желудочка, аритмическая форма с частыми приступами желудочковой тахикардии» был выставлен по одному большому и четырем малым критериям W.J. McKenna и соавт. (рис. 2 и 3) [3].

Семейный анамнез отягощен. В момент первого обследования девочки ее матери было 40 лет, и у нее также было тяжелое нарушение сердечного ритма с частыми пресинкопальными и синкопальными состояниями. В возрасте 30 лет, после эпизода клинической смерти, мать была обследована в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова (Киев), где ей была предложена имплантация электрокардиостимулятора, однако от лечения отказалась. У девочки аритмия индуцировалась физической нагрузкой. При анализе холтеровского мониторирования отмечалось увеличение частоты синусового ритма, предшествующее пароксизму желудочковой тахикардии, как отражение активации симпатoadреналовой системы. Желудочковая тахикардия у пациентки вначале имела электрокардиографическую морфологию блокады левой ножки

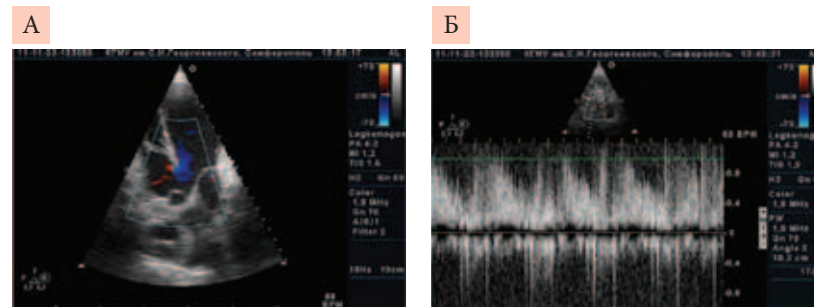


Рис. 1. Допплер-эхокардиография беременной П. в 24 года. ВПС. Тетрада Фалло: А – анастомоз Блелока – Тауссиг, Б – надклапанный стеноз легочной артерии ( $\Delta P = 30-40$  мм рт. ст.)

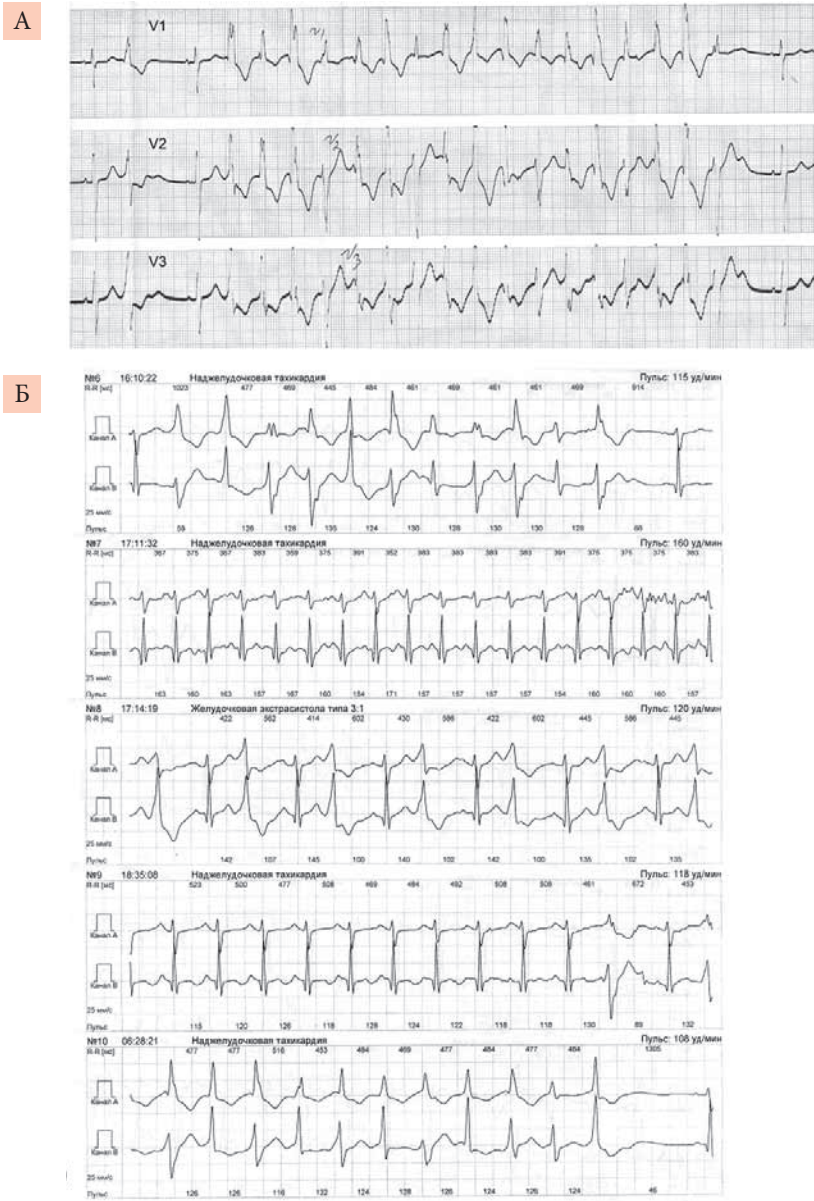


Рис. 2. Пациентка В. с аритмогенной дисплазией правого желудочка. Полиморфная желудочковая тахикардия, частые неустойчивые приступы. Частая полиморфная желудочковая экстрасистолия: А – фрагмент электрокардиограммы в 12 лет, Б – фрагмент холтеровского мониторирования в 14 лет

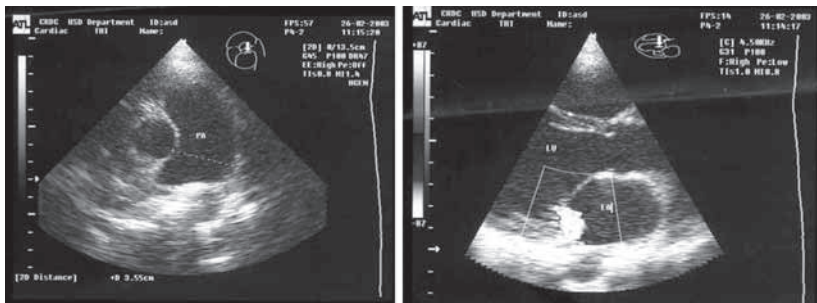


Рис. 3. Допплер-эхокардиограмма пациентки В. в 12 лет: расширение ствола легочной артерии, умеренная дилатация правого и левого желудочка

пучка Гиса, что указывало на происхождение аритмии из миокарда правого желудочка. Однако со временем стали регистрироваться несколько морфологий желудочковой тахикардии, что говорит о формировании множественных аритмогенных очагов. У пациентки В. часто возникали синкопальные состояния, что потребовало имплантации кардиовертера-дефибриллятора, который был установлен ей в возрасте 14 лет в Центре синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России. При проверке работы кардиовертера-дефибриллятора у больной В. на протяжении нескольких лет зарегистрированы частые желудочковые пароксизмы, купирующиеся разрядом дефибриллятора. В возрасте 17 лет вышла замуж и, несмотря на предупреждения врачей о нежелательности беременности, в 18 лет забеременела. На учет встала в 22 недели гестации в Центр охраны материнства и детства (Симферополь), где была проведена эхокардиография сердца плода, которая выявила у него тяжелый ВПС (синдром гипоплазии левых отделов сердца). На консультации в Научно-практическом центре детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины (Киев) помимо ВПС у плода была диагностирована полная атриоventрикулярная блокада с частотой сердечных сокращений плода 40–45 уд/мин (рис. 4). Высокий риск прерывания беременности привел к отказу родителей от данной операции. В сроке 28 недель гестации больная была консультирована заведующим отделением аритмий Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова, которым было проведено перепрограммирование имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, даны рекомендации родоразрешения в специализированном родильном доме № 5 (Киев), так как это был первый и единственный в Украине опыт родов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Роды в срок. На втором часу жизни ребенок





был переведен в Научно-практический центр детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины с диагнозом: «Умеренный клапанный аортальный стеноз (градиент систолического давления 54 мм рт. ст.). Гипоплазия дуги аорты с критической коарктацией аорты. Гипоплазия митрального клапана и левого желудочка. Открытый артериальный проток». В первые сутки ребенку выполнена рентгенэндоваскулярная баллонная ангиопластика критической коарктацией аорты. Результат вмешательства был удовлетворительный, градиент систолического давления снизился. Однако у ребенка усугубилась полная атриовентрикулярная блокада, что на фоне ВПС в течение нескольких суток привело к летальному исходу. Несмотря на все усилия врачей, больная В. умерла в возрасте 21 года из-за категорического от-

каза от замены выработавшего ресурс имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Диагноз аритмогенной дисплазии правого желудочка был подтвержден при патологоанатомическом исследовании. Как показывает клинический пример, игнорирование рекомендаций экспертного совета о нежелательности беременности привело к гибели новорожденного ребенка от тяжелого ВПС с полной поперечной блокадой, а отказ от замены имплантированного кардиовертера-дефибриллятора – к смерти молодой женщины от тяжелого нарушения сердечного ритма.

### Выводы

Недооценка родителями тяжести сердечно-сосудистой патологии у ребенка, невыполнение ими врачебных рекомендаций, отказ от лечения – все эти факторы впо-

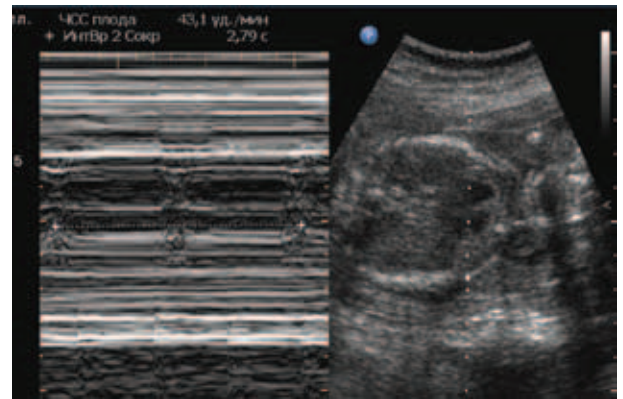


Рис. 4. Допплер-эхокардиография плода пациентки В.: ВПС и полная атриовентрикулярная блокада

следствии становятся предикторами неблагоприятного прогноза как для жизни женщины, так и для новорожденного. Поэтому все пациентки с врожденной сердечно-сосудистой патологией должны наблюдаться и родоразрешаться в специализированных центрах. ❀

### Литература

1. Бухонкина Ю.М. Оптимизация диагностики и лечения беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на всех этапах гестации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
2. Сухарева Г.Э. Результаты и функциональная адаптация сердечно-сосудистой системы после хирургического лечения тетрады Фалло у детей, проживающих в АР Крым // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т. 9. № 2. С. 16–20.
3. Седов В.М., Яшин С.М., Шубик Ю.В. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка // Вестник аритмологии. 2000. № 20. С. 23–30.
4. Сухарева Г.Э., Садовой В.И. Аритмогенная дисплазия правого желудочка – вариант первичной кардиомиопатии // Здоровье ребенка. 2013. № 2. С. 128–133.
5. Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Брыткова Я.В., Шокимова Д.У. Особенности клиники, течения гестации и родов у беременных с нарушениями сердечного ритма // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. Москва, 12–16 апреля 2010. М., 2010. С. 260–261.

## Pregnancy and Childbirth in Women with Congenital Cardiovascular Anomalies and Prospective Follow-Up of Newborns

G.E. Sukhareva

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

Contact person: Galina Erikovna Sukhareva, suchareva@mail.ru

*The article presents two clinical cases of pregnancy and childbirth in women with congenital cardiovascular anomaly: one with CHD (tetralogy of Fallot) and another with severe cardiac rhythm disturbance (arrhythmogenic right ventricular dysplasia), as the number of women becoming pregnant and giving birth to children after surgery for CHD is increasing due to better diagnosis of congenital cardiovascular anomalies and timely cardiac surgery. However, there are sporadic cases of parents' refusal of surgery; then pregnancy and childbirth develop with CHD taking its natural course. The outcomes of pregnancy and childbirth and prospective follow-up of newborns have been studied. The article shows that such factors as parents' underestimation of the severity of cardiovascular pathology in a child, failure to follow doctor's recommendations, refusal of treatment predict unfavourable prognosis for the life of both a young woman and a newborn. Therefore, all patients with congenital cardiovascular anomalies should be managed and give birth to children in specialized clinics.*

**Key words:** pregnancy, cardiovascular anomalies, newborns

# Признаки дефицита магния и повышенного риска акушерских осложнений: диагностика и лечение

Д.И. Бурчаков, И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

*Боль и спазмы в нижних конечностях у беременных нарушают сон и предвещают неблагоприятные перинатальные события: преждевременные роды, преэклампсию и др. В обзоре изложены рекомендации по диагностике и терапии судорог икроножных мышц (крампи). Поскольку крампи возникают на фоне дефицита магния, своевременное лечение позволяет снизить риски преждевременных родов, также ассоциированных с дефицитом магния.*

**Ключевые слова:** беременность, ночные крампи, магний

**П**реждевременные роды – ведущая причина детской смертности в мире. При этом их причины и методы профилактики изучены недостаточно [1]. В этой связи практикующему врачу следует использовать любую обоснованную возможность, чтобы предотвратить преждевременные роды и повысить эффективность терапии.

## Магний и его роль в организме

Магний – это физиологический антагонист кальция. При дефиците магния ионам кальция легче перемещаться через мембрану клетки, что повышает вероятность сокращений гладкой и скелетной мускулатуры. Матка не исключение, что и позволяет сульфату магния в некоторых случаях купировать ее сокращения. Но этим эффекты магния не ограничиваются. На центральном уровне магний способен блокировать стимулирующее влияние кальция на N-метил-D-аспартатный (NMDA) рецептор [2], необходимый для быстрой синаптической передачи сигнала. Он изменяет потоки ионов натрия и калия через соответствующие каналы, передавая сигнал к эффекторным системам. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецептора приводит к судорогам, его ги-

перактивность связана с депрессией. Кроме того, NMDA-рецептор участвует в передаче болевого импульса. Магний как антагонист кальция блокирует эти ионные каналы, благодаря чему снижается вероятность судорог, улучшается настроение, ослабляется боль. Ингибирование NMDA-рецепторов магнием приводит к уменьшению нервной возбудимости практически всех отделов головного мозга, что отражается на поведенческих реакциях и цикле «сон – бодрствование».

## Дефицит магния и акушерские осложнения

Магний необходим для нормального развития плаценты и плода [3], сдерживания роста артериального давления и профилактики судорог. Дефицит магния – один из факторов, способствующих развитию преждевременных родов и влияющих на возможности терапии. В частности, при уровне сывороточного магния менее 0,72 ммоль/л сульфат магния с большой вероятностью не окажет токолитического действия.

Было проведено исследование, в котором сравнили связь хронической боли до беременности с риском преждевременных родов. Оказалось, что женщины, родившие до

срока, испытывали более интенсивные ( $p < 0,001$  для всех групп сравнения) боли в спине, судороги во время менструаций, боли на фоне овуляции. У них была выше сумма баллов по Международной шкале оценки тазовой боли (International Pelvic Pain Assessment Form) [4]. Все эти симптомы ассоциировались с дефицитом магния, скорее всего из-за влияния магния на NMDA-рецептор.

Проспективное исследование показало связь низкого уровня магния с преждевременными родами ( $1,7 \pm 0,384$  мг/дл в группе женщин, родивших досрочно, против  $2,0 \pm 0,184$  мг/дл у женщин, родивших в срок). Кроме того, у большинства женщин, родивших до срока (92 против 54%), были судороги икроножных мышц (крампи). Это объясняется тем, что на фоне дефицита магния матка становится гипервозбудимой и потому активнее реагирует на любые факторы (в том числе центральные), которые провоцируют или предрасполагают к преждевременным родам.

## Клинические симптомы дефицита магния. Крампи

Существующие методы определения магния в крови не всегда точно отражают магниевый статус, поэтому врачу следует опираться также и на клинические признаки. В общей популяции симптомы дефицита магния (головные боли, нарушения сна, постоянная усталость) малоспецифичны. Но у беременных дефицит магния приводит к судорогам икроножных мышц (крампи).

Крампи икроножных мышц – внезапные, непроизвольные болезненные сокращения мышц голени и стоп, длящиеся от нескольких секунд до не-



скольких минут. Сокращение может быть изометрическим или сопровождаться движением конечности. После спазма остается резидуальная боль, которая длится несколько часов, ухудшая качество сна [5]. Международная классификация расстройств сна третьего пересмотра (2014) содержит актуальные и точные диагностические рекомендации [6]. Так, для установления диагноза «крампи» требуется наличие следующих критериев.

А. Возникновение неприятных ощущений в ногах или стопах, ассоциированных с внезапным самопроизвольным уплотнением и напряжением мышцы, свидетельствующем о сильном сокращении.

В. Болезненные мышечные сокращения случаются во время пребывания в постели, хотя могут возникать как в состоянии бодрствования, так и во сне.

С. Боль облегчается усиленным растяжением вовлеченной мышцы, устраняющим сокращение.

В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра судороги икроножных мышц кодируются как G47.62 «Ночные крампи». Код есть не во всех русских справочниках по МКБ, поскольку при переводе с английского исчезла половина расстройств сна [7]. Можно также использовать код R25.2 «Судорога и спазм» безотносительно ночного времени и сна.

Точная причина крампи неизвестна. Кроме дефицита магния их могут спровоцировать дегидратация, мышечное утомление, нарушения периферического кровотока и другие расстройства. В общей популяции крампи эпизодически возникают у 60% людей, но в большинстве случаев не тревожат настолько, чтобы обращаться к врачу. Беременных крампи беспокоят сильнее, причем в течение беременности жалобы усиливаются. В третьем триместре от крампи страдает около 30% женщин [8].

Болевые симптомы чаще всего возникают в вечернее и ночное время и поэтому нарушают качество сна. Беременные дольше не могут уснуть, чаще просыпаются ночью и рано утром [9, 10]. Известно, что длительность и качество сна влияют на длительность родов, баллы

по шкале Апгар и вес новорожденного. Женщины, спавшие восемь часов, чаще рожали естественным путем, а спавшие менее шести часов рожали дольше, им чаще делали кесарево сечение [11, 12]. Хронический дефицит сна во время беременности активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, тем самым повышая риск неблагоприятных исходов [13].

Несмотря на то что мышечные спазмы и боли у беременных чаще всего возникают в икроножных мышцах, они могут появиться и в малом тазу. В результате врач вынужден госпитализировать женщину, чтобы исключить угрозу преждевременных родов. Это оправданная мера, но также и стресс для женщины, и расходы для системы здравоохранения. Именно поэтому крампи можно рассматривать как предвестник более опасных акушерских осложнений.

### Восполнение магниевого дефицита

Если врач-гинеколог вовремя диагностирует крампи и назначит беременной магний, это избавит ее от болевых симптомов, улучшит качество сна, снизит вероятность преждевременных родов и убережет от более серьезных проблем. Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, у женщин, получавших магний во время беременности, реже возникали преэклампсия, задержка развития плода и преждевременные роды [14]. Следовательно, если у женщины есть факторы риска преждевременных родов, следует заранее оценить ее магниевый статус и при необходимости принять меры [15]. В крови содержится менее 1% всего магния в организме, поэтому такой анализ не точно отражает магниевый статус. Если уровень магния в пределах референсных значений, но тяготеет к нижней границе нормы, все равно следует назначить содержащие магний препараты.

Эффективность пероральных препаратов магния для лечения крампи беременных доказана в клинических исследованиях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 73 женщины

с беременностью от 22 до 36 недель (в среднем 29 недель). Оценивали сывороточные уровни магния (атомная абсорбционная спектрофотометрия) и клинические симптомы (длительность и частота судорог с помощью опросника). Интенсивность судорог определяли по Визуальной аналоговой шкале. Пациентки также оценивали эффективность лечения. В результате трехнедельной терапии магний в виде органических солей с высокой достоверностью уменьшал и в ряде случаев полностью купировал судороги икроножных мышц у беременных. Так, в основной группе судороги сохранились у 23 из 34 женщин, а в контрольной – у 33 из 35 ( $p = 0,0002$ ). По оценке самих женщин, магний также имел преимущество перед плацебо [8].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 86 женщин с беременностью от 14 до 34 недель получали магний или плацебо. В основной группе достоверно снизились частота и интенсивность судорог [16].

Согласно результатам систематического обзора P. Sebo и соавт. (2014), различные органические соли магния для перорального приема снижают частоту и интенсивность крампи у беременных [8].

Можно ли экстраполировать исследования одних солей магния на другие? Да, если это органические соли (оротат, цитрат, лактат и т.п.). Их биодоступность в разы выше, чем у неорганических, поскольку органические остатки способны проводить ионы магния в клетку. Органические соли различаются по фармакокинетическим параметрам. Так, молекула оротата магния растворима несколько меньше, чем молекула цитрата, и поэтому диссоциирует не в зоне клеточной мембраны, а уже в самой клетке, упрощая включение ионов магния в энергетические процессы в митохондриях [17]. На рынке РФ оротат магния представлен препаратом Магнерот. Согласно инструкции, при крампи его следует принимать по две-три таблетки в вечернее время, запивая небольшим количеством жидкости. Для длительной дотации магния во время беременности применяется другая

схема: две таблетки три раза в день в течение недели, далее по одной таблетке два-три раза в день.

Достаточно ли для терапии одного магния? К сожалению, во время беременности другие методы терапии либо запрещены (хинин, карбамазепин), либо неэффективны. Так, в одном рандомизированном контролируемом исследовании 126 беременных женщин с крампи получали витамин D, витамин D с кальцием или плацебо. Оба метода лечения не превосходили плаце-

бо по эффективности в течение шести недель терапии [18]. При крампи у беременных дотация магния перорально остается методом выбора.

### Заключение

Симптомы ночных крампи возникают на периферии. При этом они сигнализируют о системном неблагополучии беременной – дефиците магния. Магний активно расходуется во время беременности, и если женщина не прошла адек-

ватную прегравидарную подготовку, у нее повышается риск крампи, преэклампсии и преждевременных родов [19]. Лучший способ профилактики осложнений – качественная прегравидарная подготовка. В ее отсутствие своевременная диагностика и лечение крампи могут избавить беременных от неприятных симптомов и нарушений сна, а также уберечь от нежелательных событий в перинатальном периоде. 🌟

### Литература

1. Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection // *BMJ*. 2015. Vol. 350. ID g6661.
2. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. № 9. P. 8199–8226.
3. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. et al. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality // *Placenta*. 2015. Vol. 36. № 7. P. 750–758.
4. Bayram C., Osmanağaoğlu M.A., Aran T. et al. The effect of chronic pelvic pain scoring on pre-term delivery rate // *J. Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 33. № 1. P. 32–37.
5. Hallegraeff J., de Greef M., Krijnen W. et al. Criteria in diagnosing nocturnal leg cramps: a systematic review // *BMC Fam. Pract.* 2017. Vol. 18. № 1. ID 29.
6. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
7. Полуэктов М.Г., Марковина И.Ю. Перевод терминов третьей версии Международной классификации расстройств сна 2014 года с кодами МКБ-10 // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 53. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 3». С. 72–75.
8. Sebo P., Cerutti B., Haller D.M. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations // *Fam. Pract.* 2014. Vol. 31. № 1. P. 7–19.
9. Vahdat M., Sariri E., Miri S. et al. Prevalence and associated features of restless legs syndrome in a population of Iranian women during pregnancy // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 123. № 1. P. 46–49.
10. Lee K.A., Zaffke M.E., Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron // *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001. Vol. 10. № 4. P. 335–341.
11. Lee K.A., Gay C.L. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. № 6. P. 2041–2046.
12. Zafarghandi N., Hadavand S., Davati A. et al. The effects of sleep quality and duration in late pregnancy on labor and fetal outcome // *J. Matern. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. № 5. P. 535–537.
13. Palagini L., Gemignani A., Banti S. et al. Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: impact on pregnancy outcome // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 8. P. 853–859.
14. Zarean E., Tarjan A. Effect of magnesium supplement on pregnancy outcomes: a randomized control trial // *Adv. Biomed. Res.* 2017. Vol. 31. № 6. ID 109.
15. Uludağ E.Ü., Gözükarar I.Ö., Kucur S.K. et al. Maternal magnesium level effect on preterm labor treatment // *J. Matern. Neonatal. Med.* 2014. Vol. 27. № 14. P. 1449–1453.
16. Supakatisant C., Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial // *Matern. Child Nutr.* 2015. Vol. 11. № 2. P. 139–145.
17. Litwack G. Human biochemistry and disease. Burlington: Elsevier, 2008.
18. Mansouri A., Mirghafourvand M., Charandabi S.A., Najafi M. et al. The effect of vitamin D and calcium plus vitamin D on leg cramps in pregnant women: a randomized controlled trial // *J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 22. ID 24.
19. Громова О.А., Лисицына Е.Ю., Торшин И.Ю., Грачева О.Н. Магниевого тайны библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011. № 5. С. 20–27.

### Signs of Magnesium Deficiency and Increased Risk of Obstetric Complications: the Diagnosis and Treatment

D.I. Burchakov, I.V. Kuznetsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

*Leg pain and cramps during pregnancy disrupt sleep and foretell adverse perinatal events: premature birth, preeclampsia, and others. This review suggests the method to diagnose and treat nocturnal leg cramps. Since they occur in the setting of magnesium deficiency, a timely treatment may also reduce the risks, associated with premature birth.*

**Key words:** pregnancy, nocturnal leg cramps, magnesium

# МАГНЕРОТ®

## НОСИТЕ НА ЗДОРОВЬЕ



- Обеспечивает направленный транспорт магния в миоциты<sup>1</sup>
- Рекомендован для коррекции состояний, вызванных дефицитом магния, в том числе во время беременности<sup>2</sup>
- Может применяться в течение длительного времени<sup>3</sup>



рег. № П No12966/01

Реклама

1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнцева «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.  
2. В. И. Кулаков «Применение Магнерота в акушерской практике». Инструктивное письмо № 97 от 09.06.2006 Российского общества акушеров-гинекологов.  
3. Инструкция по медицинскому применению.

Представительство фирмы  
«Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ»  
117587, Москва,  
Варшавское ш., 125Ж, корп. 6  
Тел: (495)382-85-56,  
Факс: (495) 382-28-01  
[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)



# Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий

Э.Р. Довлетханова

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

*Поражение слизистых оболочек влагалища и шейки матки относится к самым распространенным ранним проявлениям инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий, которые неразрывно связаны с нарушением биоценоза влагалища – системы биологической защиты женского организма. Нарушение микробиоценоза влагалища, выражающееся дефицитом содержания в вагинальной микрофлоре пероксидпродуцирующих лактобактерий, может быть ассоциировано с активацией воспалительного процесса и выступать в качестве кофактора развития различных заболеваний шейки матки, в том числе цервикальных интраэпителиальных неоплазий.*

**Ключевые слова:** патология шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, нарушение микробиоценоза влагалища, пероксидпродуцирующие лактобактерии, Экофемин вагинальные капсулы

**П**оражение слизистых оболочек влагалища и шейки матки – наиболее частое начальное проявление инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в последнее

время неуклонно возрастает. Это способствует развитию патологических процессов нижних отделов гениталий, включая заболевания шейки матки, которые лидируют в структуре патологии женских половых органов [1]. Как правило, они сопровождаются

урогенитальной и/или вирусной инфекцией [2].

Пусковым механизмом развития воспалительных процессов гениталий служит воздействие микробного фактора вследствие активизации условно патогенной флоры влагалища или попадания инфекционного агента извне. При этом большое значение имеет состояние биоценоза влагалища, местного и общего иммунитета. Многие авторы считают, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе [3].

Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий неразрывно связаны с нарушением биоценоза влагалища – системы биологической защиты женского организма. Нарушение микробиоценоза влагалища – дисбиоз представляет собой изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры. Дисбиоз влага-



лища можно рассматривать как первый этап развития бактериального вагиноза (БВ) – инфекционного невоспалительного синдрома полимикробной этиологии, для которого характерны количественное снижение или полное исчезновение лактобацилл, превалирование в микрофлоре влагалища облигатных и факультативных анаэробных условно патогенных микроорганизмов [4]. Частота встречаемости БВ среди женщин, считающих себя здоровыми, – 24%, женщин, предъявляющих жалобы, – 64%, беременных – 37%, беременных группы риска – 68–84%.

Патофизиология БВ ясна не до конца. Наиболее приемлемо предположение о сокращении количества пероксидпродуцирующих лактобактерий во влагалище и чрезмерно быстром росте с высокими концентрациями трех групп бактерий: *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* и анаэробов, которые определяют специфический «рыбный» запах. Возникновение и развитие патологических состояний экзо- и эндоцервикса – сложный и недостаточный изученный процесс. За весь период изучения патологии шейки матки обосновывалось несколько концепций развития заболеваний, в которых на первый план выдвигались воспалительные процессы половых органов, нарушения менструального цикла, травмы (роды, аборт), нарушения местного иммунитета. Впервые отметил значение воспалительных процессов в развитии патологии шейки матки R. Meyer в 1910 г. Исследования по количественному определению соотношений микроорганизмов,

составляющих микробиоценоз влагалища, показали, что нарушение колонизационной резистентности приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище [5, 6].

Воспаление вызывает поражение многослойного плоского эпителия шейки матки с некротическими изменениями, десквамацию с последующим образованием на ней эрозированных участков, заживление которых происходит за счет разрастания из цервикального канала цилиндрического эпителия. В дальнейшем цилиндрический эпителий должен заместиться многослойным плоским эпителием.

На фоне хронического цервицита могут сформироваться дистрофические изменения шейки матки с дальнейшим развитием диспластических процессов. Ряд авторов относят пациенток с хроническим цервицитом специфической и неспецифической этиологии к группе риска в отношении развития рака шейки матки [7, 8]. Цервицит у беременных повышает риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, преждевременного прерывания беременности, осложнений в родах, послеродовом периоде, высокой заболеваемости в раннем неонатальном периоде [9]. Воспалительный процесс в цервикальном канале считается одним из этиологических факторов бесплодия [2, 10].

Основные повреждающие агенты при развитии воспаления – возбудители инфекций. Механизм повреждения тканей может быть различным:

- возбудители входят в контакт или проникают в клетки хозя-

ина и непосредственно вызывают гибель клеток;

- вырабатывающиеся эндо- и экзотоксины приводят к гибели клеток, находящихся рядом с поврежденными клетками;
- направленные против инфекционного агента иммунные клеточные и гуморальные реакции вызывают дополнительные повреждения ткани;
- синтезирующиеся ферменты повреждают кровеносные сосуды и опосредованно вызывают ишемический некроз тканей [7].

Большой интерес представляет взаимосвязь микробиоценоза влагалища и состояния шейки матки. Известно о нарушениях в микробиоценозе влагалища (дисбиозе), дефиците содержания доминирующих представителей нормоценоза у пациенток с различной патологией шейки матки, в том числе с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Обсуждается вклад в генез цервикальной интраэпителиальной неоплазии БВ как состояния, при котором во влагалище практически отсутствуют нормальные лактобациллы и доминируют условно патогенные анаэробные бактерии. Кроме того, рассматривается вопрос о том, что нарушение микробиоценоза (дисбиоз) влагалища может служить кофактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии вследствие изменения восприимчивости клеток влагалищного эпителия к вирусу папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на противоречивость данных литературы по этому вопросу, большинство исследователей признают справедливость гипотезы о том, что БВ каким-то образом ассоциирован с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, то есть является кофактором развития заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [7, 11].

Вероятная взаимосвязь между БВ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией впервые постулирована в 1976 г. W. Josey и D. Lambe. В их работе частота

Лактобактерии штамма LaCN-2 в составе препарата Экофемин вагинальные капсулы аутентичны вагинальной нормофлоре здоровой женщины, что свидетельствует о высокой степени готовности этих бактерий к существованию во влагалищном биотопе

цервикальной атипии (от дисплазии до цервикального рака) составила 13,6% среди пациенток с БВ и 5,7% среди женщин с нормальным биоценозом влагалища [12]. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что выявление ДНК ВПЧ значительно связано с выделением во влагалищном биоценозе *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Bacteroides species* и чрезмерным ростом анаэробов, а атипичная зона трансформации наиболее часто присутствует у женщин с нарушением биоценоза влагалища. Нормальная вагинальная флора с преобладанием лактобактерий достоверно ассоциирована с негативным ВПЧ-тестом.

Клиническое значение дисбиоза влагалища неоспоримо. Дисбиоз влагалища у беременных значительно повышает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов (включая послеродовые), самопроизвольного аборта, преждевременных родов, хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, послеоперационных инфекционных осложнений. К предрасполагающим к развитию дисбиоза влагалища факторам относятся:

- применение антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков;
- прием комбинированных оральных контрацептивов или установка внутриматочной спирали на длительный срок;
- гормональные нарушения, особенно с клиникой гипоменструального синдрома, а также изменения гормонального статуса (беременность, роды, дисменорея и т.д.);
- перенесенные воспалительные заболевания половых органов;
- гинекологические лечебно-диагностические манипуляции;
- эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз);
- смена полового партнера;
- нерациональная интимная гигиена;
- стрессовые ситуации, смена климата;

Ацидофильные пробиотические лактобактерии LaSN-2 способны производить не только молочную кислоту, но и перекись водорода и ряд бактериоцинов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта

- лечение цитостатиками, рентгенотерапия;
- нарушения в системе местного иммунитета.

Подобные ситуации хоть раз, но встречались в жизни каждой женщины. Широкий список провоцирующих факторов, большинства из которых невозможно избежать, объясняет высокую распространенность заболевания. Коррекция микробиоценоза влагалища – важный этап лечения любой патологии нижнего отдела генитального тракта, в том числе заболеваний шейки матки. Широкое использование в комплексном лечении заболеваний шейки матки химиотерапевтических и антибактериальных средств может отрицательно воздействовать на нормальную флору генитального тракта, вызывать или усиливать дисбиотические нарушения и снижать эффективность лечения. Это важно учитывать при выборе средств санации перед деструкцией и эксцизией атипичного эпителия, а также при подборе препаратов для профилактики осложнений после инвазивных вмешательств [8, 9].

Лактобактерии доминируют и определяют защитные свойства эндогенной микрофлоры посредством разных механизмов:

- секреции органических кислот и антимикробных субстанций (перекисей, бактериоцинов и биосурфактантов);
- блокирования рецепторов влагалищного эпителия для патогенных микроорганизмов (адгезии к эпителию);
- конкуренции за питательные вещества;

- участия в индукции иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;
- продукции стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности.

При этом замечено, что, например, перекись водорода, которую во влагалище здоровых женщин продуцируют лактобактерии, не только подавляет рост патогенов, но и является элементом лактобацилл-опосредованной противоопухолевой защиты, влияя на процесс селективного апоптоза в трансформированных клетках. Колонизируя слизистую оболочку влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и тем самым поддерживают гомеостаз макроорганизма [13].

Следует отметить, что основными механизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность вагинального биоценоза, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. Лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляют рост и размножение многих видов бактерий, в частности *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, *Mobiluncus* spp. и анаэробов. Кроме того, лактобактерии синтезируют аминокислоты, лизоцим, антибиотические вещества (бактериоцины), которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры влагалища. Вместе с тем ряд авторов свидетельствуют о том, что при-





существование лактобацилл во влагалищном биотопе не всегда оказывает одинаково благоприятное воздействие на состояние влагалища и шейки матки. Показано, что некоторые виды лактобацилл не образуют перекиси водорода или бактериоцинов, формирующих защиту нижнего отдела гениталий от избыточного роста патогенных микроорганизмов, что в свою очередь может способствовать развитию заболевания, а не предотвращать его.

При подборе источника лактобактерий для коррекции микробиоценоза влагалища, лечения БВ, в том числе у беременных, важен выбор пробиотического препарата, содержащего пероксидпродуцирующие лактобактерии с доказанной эффективностью действия. Таким препаратом является лекарственное средство Экофемин вагинальные капсулы. Входящие в его состав ацидофильные пробиотические лактобактерии LaCN-2 в коли-

честве более  $10^8$  КОЕ на капсулу способны производить не только молочную кислоту, но и перекись водорода и ряд бактериоцинов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта. Пребиотик лактозы моногидрат, также входящий в состав капсул Экофемин, обеспечивает приживаемость и высокий потенциал колонизации интервенцируемых лактобактерий. Следует отметить, что лактобактерии штамма LaCN-2 в составе препарата Экофемин вагинальные капсулы аутентичны вагинальной нормофлоре здоровой женщины, что говорит о высокой степени готовности этих бактерий к существованию во влагалищном биотопе, в отличие от лактобактерий в ряде других препаратов, сходных с теми, что приспособлены для колонизации кишечника. Вагинальные капсулы Экофемин не содер-

жат гормонов, антибиотиков, искусственных красителей, консервантов (потенциальных аллергенов) и разрешены при беременности (включая первый триместр) и лактации.

Ряд исследований подтвердили возможность и приемлемость применения препарата в лечении БВ. Эффективность лечения составила 57% при монотерапии и 93,3% и отсутствие рецидивов в течение одного – трех месяцев при использовании при использовании вагинальных капсул Экофемин в качестве второго этапа комплексной терапии БВ [14, 15]. Вагинальная микрофлора нестабильна у большинства женщин, подвержена почти ежедневным колебаниям в составе и концентрации различных микроорганизмов. Более 30% пациенток с БВ после лечения переживают частые рецидивы. Следовательно, эндогенные факторы могут отвечать за изменения в составе вагинальной флоры.

## ЭКОФЕМИН ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

нормализация микрофлоры влагалища

комплексная терапия бактериального вагиноза, неспецифического вульвовагинита, гормонозависимого кольпита

профилактика восходящего инфицирования в родах в период предродовой подготовки

восстановление микрофлоры влагалища после системной и местной антибиотикотерапии

**ЭКОФЕМИН  
ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ**  
эффективное средство  
местной терапии для коррекции  
микробиоценоза влагалища

- Инновационная желатиновая капсула растворяется полностью и обеспечивает оптимальное распределение действующего вещества.
- Эффективность доказана исследованиями. При монотерапии БВ эффективность применения Экофемин составила 57%<sup>1</sup>. В комплексной терапии БВ с применением Экофемин на 2 этапе эффективность составила 93,3%. Рецидивов через 1-3 месяца не выявлено ни у одной пациентки.<sup>2</sup>

[www.ecofemin.ru](http://www.ecofemin.ru)

1. Мультицентровое исследование «Лечение бактериального вагинита с использованием лактобактерий» Андерс Халлен, MD, PhD, Кони Ярстанд, MD, PhD, Калле Пальсон MSc, Департамент клинической бактериологии Королевского института, госпиталь Худдинг, Стокгольм, Швеция, Департамент Дерматологии и венерологии, Департамент клинической иммунологии и трансфузии, госпиталь Упсала, Швеция. 2. «Изучение эффективности и безопасности препарата Экофемин для восстановления нормальной бактериальной флоры влагалища после лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста», ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова», д.м.н., проф. Сметник В.П., к.м.н. Билак Н.П. Вагинальные капсулы Экофемин, лекарственное средство, рег. № ЛСР-00148808от 14.03.08. Информация для специалистов. Реклама.

ecofemin  
**экофемин**

Деликатная забота о женском здоровье

Лекарственное средство

**Экофемин Вагинальные капсулы** содержит высокое количество (КОЕ  $>10^8$ ) ацидофильных молочнокислых бактерий штамма *Lactobacillus Acidophilus LaCN-2* и пребиотик лактозы моногидрат.



Лечение БВ – важная составляющая акушерско-гинекологической практики. Терапия антибактериальными препаратами имеет неизбежные побочные эффекты, обусловленные гибелью естественной флоры, и не всегда эффективна вследствие высокого разнообразия патогенных организмов и образования определенными разновидностями бактерий бак-

териальных пленок – колоний бактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам и антисептическим мероприятиям. Препараты на основе лактобактерий способны улучшить результаты антибактериальной терапии БВ и существенно сократить количество рецидивов. В целом ряде клинических случаев (например, первый триместр беременнос-

ти) возникает необходимость применения таких препаратов, естественным образом корректирующих биоценоз и поддерживающих колонизационную резистентность генитального тракта. При этом важным остается выбор препарата, содержащего пероксидпродуцирующие лактобактерии с доказанной эффективностью действия. ❁

### Литература

1. Hainer B.L., Gibson M.V. Vaginitis // Am. Fam. Physician. 2011. Vol. 83. № 7. P. 807–815.
2. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. № 1. P. 114–120.
3. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Гинекология. 2000. № 2. С. 57–59.
4. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения // Медицинский совет. 2014. № 17. С. 128–133.
5. Hill G.B. The microbiology of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 169. № 2. Pt. 2. P. 450–454.
6. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // BMC Genomics. 2010. Vol. 11. ID 488.
7. Hillier S., Marrazzo J., Holmes K.K. Bacterial vaginosis // Sexually transmitted diseases / ed. by K. Holmes, P. Sparling, V. Stamm et al. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. P. 737–768.
8. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 1989. Vol. 27. № 2. P. 251–256.
9. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG. 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.
10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K. et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45. № 10. P. 3270–3276.
11. Европейское руководство по ведению больных с патологическими выделениями из влагалища совместно с ВОЗ. М., 2011.
12. Josey W.E., Lambe D.W.Jr. Epidemiologic characteristics of women infected with Corynebacterium vaginale (Haemophilus vaginalis) // J. Am. Vener. Dis. Assoc. 1976. Vol. 3. № 1. P. 9–13.
13. Савичева А.М., Мартикайнен З.М., Селимян Н.К. Оценка действия препарата Тержинан на дрожжеподобные грибы рода Candida и вагинальные лактобациллы in vivo и in vitro // Практикующий врач. 2004. № 3. С. 43–44.
14. Hallén A., Jarstrand C., Pålsson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli // Sex. Transm. Dis. 1992. Vol. 19. № 3. P. 146–148.
15. Билак Н.П., Сметник В.П. Открытое клиническое исследование «Изучение эффективности и безопасности Экофемина для восстановления нормальной бактериальной флоры влагалища после лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста» // Экофемин®. Доказательная медицина: сборник клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотического препарата Экофемин®. М., 2012. С. 19–40.

### Vaginal Dysbiosis as a Cofactor of the Development of Genital Inflammatory Diseases

E.R. Dovletkhanova

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

*The mucous membrane disorders of the vagina and cervix are the most frequent initial manifestations of genitals infectious-inflammatory diseases. Inflammatory diseases of genitals are inseparably linked with the impairments of the vaginal biocenosis is the system of biological protection of the female organism. Vaginal microbiocenosis disorders manifested by shortage of peroxide producing lactobacilli in vaginal microflora may be associated with the inflammatory process activation and to act as a cofactor in the development of cervix various diseases, including cervical intraepithelial neoplasia.*

**Key words:** cervical pathology, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal impaired microbiocenosis, peroxide producing lactobacilli, vaginal capsules Ecofemin



26-28 МАРТА 2018

Санкт-Петербург

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

## ГЕМОСТАЗ, ТРОМБОЗ И РЕПРОДУКЦИЯ: ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

### ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

Очень ранние преждевременные роды и их отдаленные результаты: Достигнут ли консенсус?

### ДИСКУССИОННЫЕ КЛУБЫ

- Хирургическая и медикаментозная остановка кровотечения: доводы за и против.
- Тромботическая микроангиопатия. Дифференцированный подход к диагностике и терапии.
- Вероятный АФС: мнимая или реальная угроза?
- Тромбоцитопения при беременности: мультидисциплинарный подход.
- Тромбофилия и тромбоз: есть ли прямая взаимосвязь?
- Менопауза, заместительная гормональная терапия и тромбоз: есть ли законченные решения?
- Дисфункция плаценты и тромбофилия: прямая или обратная зависимость
- Акушерское дело: классика и современность.
- Персонализированные подходы к антикоагулянтной терапии при беременности.
- Нарушения углеводного обмена и гемостаз: есть ли взаимосвязь?
- Белые пятна в мониторинге гемостаза.

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Российская академия наук
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- ПРОО «Медицинских Работников Санкт-Петербурга»
- Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 им. профессора В.Ф. Снегирева»
- РОО «Врачи Санкт-Петербурга»
- Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга»
- ПРОО «Медицинских Работников Санкт-Петербурга»

### КОНТАКТЫ

Радмила Тихомирова  
+7 (495) 646-01-55 доб. 118  
reprohem@ctogroup.ru



Подробности  
и регистрация:

[www.reprohem.com](http://www.reprohem.com)

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

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

# Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты

Н.Н. Стеняева<sup>1</sup>, А.М. Красный<sup>1</sup>, В.Ю. Григорьев<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Николаевна Стеняева, nataliasten@mail.ru

*В клинической практике у женщин репродуктивного и пре- и постменопаузального возраста широко распространены жалобы, ассоциированные с сухостью влагалища (дискомфорт, ощущения зуда и жжения в области вульвы, диспареуния). В обзоре описаны изученные в последние годы механизмы увлажнения влагалища, эстрогенного контроля водного эпителиального транспорта. Рассмотрены молекулярные транслеточные и парацеллюлярные механизмы секреции вагинальной жидкости, показана роль желез преддверия влагалища в увлажнении половых путей при сексуальном возбуждении, описаны тканеспецифические эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (их влияние на состояние влагалища).*

**Ключевые слова:** сухость влагалища, диспареуния, эстрогены, железы Скина, бартолиновы железы, аквапорины, плотные соединения, тамоксифен, оспемифен

Стенки влагалища в физиологическом состоянии покрыты тонким слоем слизи [1]. При сексуальном возбуждении в гениталиях происходит нейрососудистая реакция, проявляющаяся увеличением клиторального и вагинального кровотока, вазоконгестией, генитальным нагрубанием и любрикацией в виде 3–5 мл влагалищного трансудата [2]. Сухость влагалища – состояние слизистой оболочки влагалища, при котором снижается способ-

ность к нормальному выделению естественного секрета, что сопровождается дискомфортом, болью при половом контакте, зудом и жжением в области вульвы, склонностью к образованию микротрещин и легкой кровоточивости [3, 4].

Среди наиболее распространенных причин вагинальной сухости – гормональный дисбаланс в пре- и постменопаузе, состояние после овариэктомии и других оперативных вмешательств

на органах мочеполовой системы, дерматологические заболевания, инфекции мочевых путей или влагалища, иммунные расстройства, радиационная терапия, химиотерапия, прием некоторых медикаментов, в том числе антиэстрогенных препаратов и антидепрессантов, использование гигиенических средств [5–10].

## Строение стенки влагалища

Стенка влагалища имеет толщину 3–4 мм, структурно состоит из трех слоев: слизистой оболочки (представлена эпителиальным слоем и собственной пластинкой, содержащей кровеносные сосуды), мышечного и адвентициального слоев [1]. Слизистая оболочка влагалища почти на всем протяжении плотно сращена с мышечной, имеет поперечные складки, которые обеспечивают значительную растяжимость. Между слизистой и мышечной оболочками в области поперечных складок залегает тонкая губчатая оболочка (рис. 1). Эпителий слизистой оболочки влагалища – некератизированный многослойный плоский, лишенный желез. Состоит из базального, промежуточного и поверхностного слоев, непрерывно обновляющихся вследствие процессов пролиферации, дифферен-

цировки и созревания, которые регулируются эстрогенами [11, 12].

Обычно вагинальный эпителий увлажнен жидкостью, происходящей из субэпителиальной области стенки влагалища, содержащей плотную сеть капилляров [13]. Основным источником вагинальной жидкости – плазма, которая активно трансфундирует из капилляров [14].

Влагалищный секрет представляет собой сложную биологическую жидкость, состоящую из воды, электролитов, низкомолекулярных органических соединений (глюкозы, липидов и аминокислот), некоторых белков, ферментов, а также клеток (эпителиальных клеток, лейкоцитов и лимфоцитов) [15].

### Механизмы секреции вагинальной жидкости

#### Аквапорины

Существуют два маршрута транспорта секрета в эпителии влагалища: трансклеточный и парацеллюлярный [16–18].

Трансклеточный транспорт жидкости из капилляров во влагалище осуществляется через аквапорины (AQP) (рис. 2) [19]. Аквапорины принадлежат к семейству гидрофобных интегральных мембранных белков, которое включает в себя более 450 белков микроорганизмов, растений и животных [20]. В настоящее время известно 13 человеческих аквапоринов. Одни функционируют как водопроводящие каналы (например, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 и AQP8). Другие, называемые аквалицеропоринами, проницаемы не только для воды, но и для малых нейтральных растворенных веществ, таких как глицерин, оксид углерода, мочевины (например, AQP3, AQP7, AQP9 и AQP10) [20]. Аквапорины находятся во многих тканях, участвуют в трансэпителиальном транспорте жидкости, концентрации мочи, выделении жидкости из желез и т.д. [21, 22]. Хотя аквапорины облегчают трансмембранное проникновение воды и малых нейтральных рас-

творенных веществ, они исключают проведение протонов, обеспечивая быструю диффузию воды по осмотическому градиенту без рассеивания электрохимических потенциалов [23].

S.O. Kim и соавт. с помощью вестерн-блоттинга и иммуногистохимии изучали локализацию и экспрессию аквапоринов в вагинальной ткани у женщин в пременопаузе [17]. Исследование показало, что они распределены неравномерно: в капиллярах и венах влагалища в основном обнаружены AQP1, в цитоплазме эпителия – AQP2. AQP3 был главным образом связан с клеточной мембраной эпителия влагалища, а AQP5 и AQP6 были выражены в цитоплазме всего вагинального эпителия. Не были обнаружены AQP4, AQP7, AQP8 и AQP9. Таким образом, по мнению авторов, аквапорины 1, 2, 3, 5 и 6 могут играть важную роль в процессе вагинальной lubricации.

Известно, что ретиноевая кислота – активный регулятор секреции жидкостей тела человека. Природный метаболит ретинола полностью трансретиноевая кислота (All-Trans Retinoic Acid – ATRA) – важный медиатор биологических процессов в организме (дифференцировки, пролиферации, апоптоза, эмбриогенеза, репродукции), а также иммуноопосредованных противовоспалительных эффектов [24]. ATRA – мощный стимулятор пролиферации кератиноцитов в коже, участвует в дифференцировке и пролиферации вагинального эпителия [25].

H.S. Lee и соавт. изучили влияние ATRA на экспрессию AQP3 в эпителиальных клетках влагалища человека. Они обнаружили, что ATRA увеличивает экспрессию белка и уровни мРНК AQP3 дозозависимым образом. Кроме того, ATRA увеличивает экспрессию белка ATRA-рецептора-альфа [26].

Практически во всех живых клетках, кроме аквапоринов, находятся и хлоридные каналы, играющие важную роль в клеточной



Рис. 1. Строение стенки влагалища

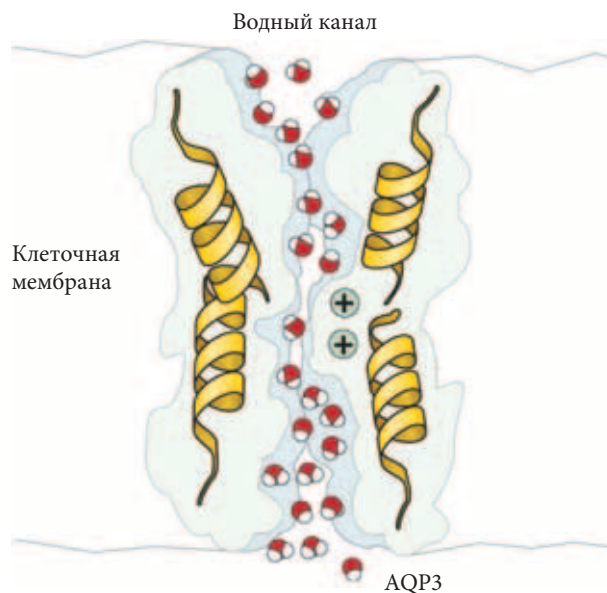


Рис. 2. Аквапорин

пролиферации, миграции и апоптозе [27]. Было выявлено, что аквалицеропорин AQP3 и хлоридные каналы 3 могут образовывать комплексы для регулирования объема клеток [28].

H. Zhang и соавт. исследовали роль AQP3 в их гетерокомплексах. Было установлено, что глицерин поступал в клетки через AQP3 и индуцировал два разных тока ионов хлора: через трансклеточные, зависящие от набухания, и независимые от клеточной поверхности пути. Авторы пришли к выводу, что взаимодействие между AQP3 и хлоридными каналами 3 играет важную роль в регуляции объема клеток и что AQP3 может быть модулятором, который открывает регулируемые

по объему хлоридные каналы [29]. T. Kunovac Kallak, используя масс-спектрометрию, радиоиммунологический анализ, иммуногистохимию, технологию ДНК микрочипов, количественную ПЦР в реальном времени, показала, что эстрадиол повышает экспрессию AQP3, в то время как анастрозол, ингибитор ароматазы, ее уменьшает, что свидетельствует об эстрогенной регуляции AQP3 в вагинальном эпителии [30].

#### Плотные контакты

Внеклеточная проницаемость эпителия также является ключевым фактором lubricации влагалища. Парацеллюлярный перенос жидкости регулируется сопротивлением эпителиальных плотных контактов и эпителиального поперечного межклеточного пространства посредством взаимодействия внеклеточных петель трансцеллюлярных белков [31]. Плотные контакты состоят из сети трансмембранных белков, таких как окклюдин, клаудины и молекулы адгезии [32]. Эти контакты связаны с цитоскелетом белками zonula occludens (ZO), которые служат для них регуляторными белками [33]. Плотные контакты закрывают пространство между соседними эпителиальными клетками и препятствуют свободному движению молекул через парацеллюлярное пространство [34].

Входы плотного соединения имеют относительно высокое сопротивление, которое определяется степенью окклюзии межклеточного пространства посредством взаимодействия внеклеточных петель трансцеллюлярных белков плотного соединения [35]. Трансмембранные белки ограничивают парацеллюлярную диффузию молекул через эпителиальный слой [32].

В работе Н. Schlüter и соавт. было продемонстрировано, что белки плотных контактов (окклюдин, клаудин и ZO-1) экспрессируются в более базальных слоях эпителия, где образуют особые соеди-

нительные структуры клеток [36]. В апикальных слоях вагинального эпителия плотные контакты не обнаружены. Они локализовались в базальном и промежуточном слоях эпителия [33].

В регуляции проницаемости эпителия влагалища важную роль играют эстрогены. В эксперименте с использованием нормальных человеческих эпителиальных вагинально-эктоцервикальных клеток у женщин в пре- и постменопаузе было показано, что общая проницаемость эпителия снижается после менопаузы и приводит к уменьшению трансудации плазмы и снижению содержания вагинального секрета [35]. Эстрогены контролируют трансфузию жидкости, уменьшая сопротивление капилляров, вследствие чего увеличивается кровоток и гидростатический градиент.

#### Железы преддверия влагалища

Наряду с клеточными и внеклеточными механизмами в увлажнении слизистой участвуют большие и малые железы преддверия влагалища.

Парные бартолиновы железы (бульбовагинальные, большие вестибулярные железы) гомологичны бульбоуретральным железам у мужчин, имеют гороховидную форму, до 0,5 см в диаметре, расположены в толще больших половых губ у их основания. Они примыкают к заднему концу луковицы преддверия влагалища – разделенного на две части венозного сплетения [1].

Бартолинова железа имеет трубчато-альвеолярное строение. Выводной проток бартолиновой железы длиной 1,5–2,5 см открывается на внутренней поверхности малой половой губы, на границе средней и задней ее трети. При сексуальном возбуждении бартолиновы железы выделяют прозрачный вязкий, содержащий муцин и полисахариды секрет, поддерживающий увлажненность слизистой оболочки входа во влагалище. Функция бартолиновых желез регулируется эстрогенами, поэтому они наиболее

активны в репродуктивном периоде [37].

Малые вестибулярные железы преддверия влагалища (железы Скина, парауретральные железы) значительно варьируются в размерах, гомологичны предстательной железе мужской репродуктивной системы, расположены в передней стенке влагалища вокруг нижнего конца уретры [38–40]. Выводные протоки желез Скина открываются слева и справа от отверстия уретры. Они окружены кавернозной тканью, представляющей собой часть клитора, простирающейся во влагалище и наполняемой кровью во время полового возбуждения. Считается, что секрет, который вырабатывают железы Скина, обладает антимикробными свойствами и служит для защиты мочевыводящих путей от инфекций.

Железы Скина производят простатический специфический антиген и простатические кислые фосфатазы, идентичные продуцируемым предстательной железой у мужчин. В их секрете также обнаружены человеческий мочевиный белок I (P1) и фермент фосфодиэстераза пятого типа в более низких концентрациях, чем у мужчин [41, 42].

Железы Скина связывают со спорным в настоящее время феноменом «женской эякуляции» [43]. Было продемонстрировано, что при интенсивной вагинальной стимуляции, приводящей к ярко выраженному оргазму, из этих желез может секретироваться большое количество жидкости («струйный оргазм») [44]. Активно ведется дискуссия по поводу характера выделений: есть мнение о том, что это вещество – моча, а само явление не что иное как непроизвольная потеря мочи при оргазме.

G.L. Gravina и соавт. обнаружили прямую и значимую корреляцию между толщиной уретровагинального пространства и вагинальным оргазмом и предложили ультразвуковое исследование как инструмент для изучения анато-

# Монтавит гель

Любовь, радость, страсть

мической изменчивости клитороуретровагинального комплекса, также известного как G-пятно, связывая ее со способностью женщин испытывать вагинально активированный оргазм [45]. В связи с несовершенством использовавшихся технических средств их выводы подвергли критике С. Battaglia и соавт. [39]. Они провели двухмерное, трехмерное ультразвуковое исследование и цветное доплеровское сканирование клитороуретровагинального пространства во время ранней фолликулярной фазы менструального цикла у женщин с наличием и отсутствием вагинального оргазма. Авторы показали, что в уретровагинальном пространстве находится железистая ткань, его объем коррелирует со временем последнего полового акта и уровнем тестостерона в сыроворотке крови.

## Эстроген и его рецепторы

Хорошо известно разнообразное воздействие эстрогенов на урогенитальную ткань у женщин (созревание клеток, поддержание низкого уровня вагинального pH, либрификация, вагинальный кровоток). Эстроген влияет на поддержание плотности гладких мышечных стенок влагалища, морфологию кровеносных сосудов и плотность нервных окончаний в эпителии слизистой [46].

Для защиты от патогенных агентов кроме низкого pH необходимы и другие механизмы барьерной функции эпителия влагалища, например межклеточная адгезия. Элементы межклеточного соединения (десмосомы, соединения сцепления и плотные соединения) преобладают в базальном и промежуточном слоях эпителия, их количество уменьшается в поверхностном эпителиальном слое (рис. 3) [47].

Основной механизм эстрогенного контроля эпителиального транспорта – модуляция проницаемости эпителия за счет регулирования сопротивления межклеточных плотных соединений и бокового межклеточного прост-

## ИНТИМНЫЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ ГЕЛЬ НА ВОДНОЙ ОСНОВЕ

в тубах 20 и 50 г многоразового использования

- ✓ Не содержит добавок – максимально нейтрален и безопасен
- ✓ Легко смывается, не оставляет пятен
- ✓ Совместим с презервативами, не содержит жиров
- ✓ Не содержит гормонов
- ✓ Производственный контроль бактериологической чистоты

**Устраняет сухость слизистой влагалища и проявления:** зуд, жжение, дискомфорт

**Формирует защитный барьер,** способствуя восстановлению слизистой

**Профилактика посткоитальных циститов и уретритов,** в том числе ввиду анатомических особенностей\*

## ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ СУХОСТИ СЛИЗИСТОЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ:

- ✓ Менопауза
- ✓ Стрессовые ситуации (вагинизм)
- ✓ После операций на матке и яичниках
- ✓ При проведении гинекологических вмешательств, связанных с введением инструментов

\* Цыбуля О.А., Зайцев А.В., Гвоздев М.Ю.  
«Особенности ведения послеоперационного периода после урогинекологических операций»



ранства. Эстроген уменьшает сопротивление плотных контактов, вызывая деградацию внеклеточных петель белка окклюдина [48]. K.J. Oh и соавт. изучили влияние эстрогена на локализацию плотных контактов и модуляцию экспрессии ZO-1, окклюдина и клаудина 1 в эпителии влагалища крысы иммуногистохимическим методом и вестерн-блоттингом [49]. 45 самок были разделены на три группы: первой (контрольной) группе была проведена ложная операция, второй – двусторонняя овариэктомия, третьей – двусторонняя овариэктомия с дальнейшим ежедневным подкожным введением 17-бета-эстрадиола (50 мкг/кг/сут). Исследование показало диффузную экспрессию ZO-1 во всех группах, причем наибольшая интенсивность выявлена в поверхностном эпителии в контрольной группе. Окклюдин был локализован в промежуточном и базальном эпителии, а клаудин 1 был наиболее интенсивным в поверхностном слое вагинального эпителия в контрольной группе. Экспрессия ZO-1, окклюдина и клаудина 1 значительно уменьшилась после овариэктомии и была восстановлена до уровня контроля после замещения эстрогена. Таким образом, депривация эстрогена приводила к существенному

снижению регуляции экспрессии плотных контактов, а замещение эстрогена у крыс с удаленными яичниками – к активации белков плотного соединения до контрольного уровня, что убедительно демонстрирует важную роль эстрогена в модуляции экспрессии плотного соединения.

Синтез половых стероидов контролируется несколькими ферментами, катализирующими синтез андрогенов (17-альфа-гидроксилаз цитохрома P450) и эстрогенов (ароматаза цитохрома P450). В ряде исследований обнаружена экспрессия ферментов стероидогенеза в вагинальной ткани, что предполагает локальный синтез половых стероидов [50]. A.C. Dos Santos и соавт. с помощью иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга на животной модели установили, что экспрессия половых стероидогенных ферментов в эпителии влагалища изменяется в зависимости от стадии эстрального цикла. При этом изменяется как уровень клеток, проявляющих экспрессию, так и их типы. Таким образом, по мнению авторов, изменения в пролиферации вагинальных эпителиальных клеток и дифференциация слизистой оболочки могут зависеть от местного синтеза стероидов, а также от циркулирующих андрогенов и эстрогенов [50].

Эффекты эстрогенов и других половых стероидов опосредуются рецепторами, которые относятся к ядерному суперсемейству. Оно включает 18 рецепторов, разделенных на два класса. Рецепторы эстрогена альфа и бета, рецепторы прогестерона А и Б, рецептор андрогена А относятся к классу I рецепторов ядерного ядра [51]. Эти рецепторы – индуцибельные транскрипционные факторы. Когда половые стероиды диффундируют через клеточную мембрану и соединяются с рецепторами, происходит выделение тепловой энергии и образование шоковых белков, которые генерируют сигнал транслокации ядра, помогая гормон-рецепторному

комплексу транслоцироваться в ядро. Стероидный гормон-рецепторный комплекс вместе с коактиваторами и/или супрессорами действуют на ДНК, влияя на транскрипцию мРНК, определяя последующую экспрессию гена и клеточный ответ [52]. Стероидные гормоны взаимодействуют и с неядерными рецепторами, такими как G-белок рецептора эстрогена, который локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, и мембранный компонент прогестеронового рецептора 1. Они частично отвечают за быстрое негеномное действие эстрадиола и прогестерона, внося вклад в комплексные эффекты стероидных гормонов на ткани-мишени [53].

Толщина промежуточного и поверхностного слоев эпителия зависит от процессов пролиферации. Высокий уровень пролиферации, который отражает высокая экспрессия маркера Ki 67, совпадает с высоким уровнем эстрогена в сыворотке крови [54].

### Тканеспецифические эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов: влияние на состояние влагалища

Тамоксифен, селективный модулятор рецептора эстрогена, обладающий эстрогенной и антиэстрогенной активностью, широко используется в качестве адъювантной терапии у больных раком молочной железы. Лечение тамоксифеном ассоциируется с сексуальными побочными эффектами, такими как увеличение вагинальной сухости, боль и дискомфорт во время сексуальной активности.

N.N. Kim и соавт. изучали влияние тамоксифена на физиологию влагалища [55]. Самок крыс подвергали мнимой хирургии или двусторонней овариэктомии. Через две недели оперированным крысам имплантировали подкожно осмотические инфузионные насосы, содержащие носитель (контроль) или тамоксифен (150 мкг/сут). Еще через две недели измерялись вагинальные

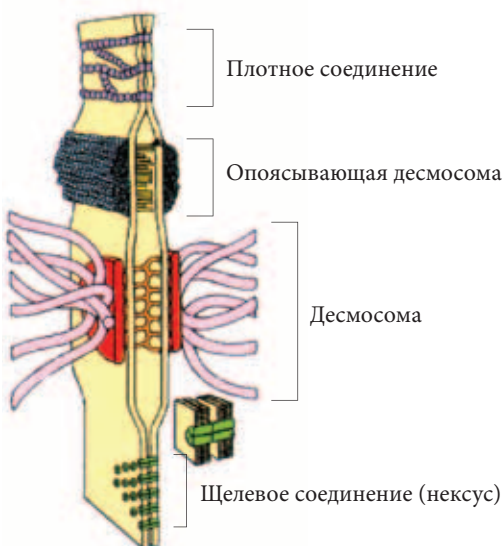
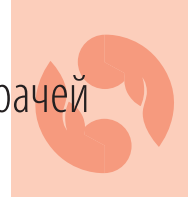


Рис. 3. Строение межклеточных соединений





реакции притока крови при стимуляции тазового нерва с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, вагинальные ткани собирали для гистологического и биохимического анализа. При введении тамоксифена в плазме крови концентрации эстрадиола не изменялись по сравнению с контрольной группой, в то время как у овариэктомированных крыс уровень эстрадиола в плазме уменьшался на 60%. Введение тамоксифена вызывало существенное уменьшение среднего веса матки, но не изменяло среднего веса влагалища. Вагинальный кровоток у животных, получавших тамоксифен, был значительно ниже. У них, подобно овариэктомированным животным, было увеличено связывание рецепторов эстрогена и снижена активность фермента аргиназы. Однако в отличие от животных в группе контроля и животных с удаленными яичниками их вагинальный эпителий больше производил соединений, богатых углеводами (муцин, гликоген). A.R. Nery-Aguiar и соавт. выявили увеличение экспрессии белка Ki-67 и пролиферации клеток слизистой оболочки влагалища у кастрированных крыс на фоне введения тамоксифена, что подтверждает его частично эстрогенное действие [54]. Оспемифен, как и тамоксифен, – селективный модулятор рецептора эстрогена. В настоящее время он одобрен для лечения диспареунии, связанной с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе [56]. Влияние оспемифена на массу и толщину вагинально-

го эпителия оценивалось на животной модели менопаузы [57]. Крысы получали перорально оспемифен в количестве 10, 30 или 100 мг/кг в течение двух – четырех недель. Все дозы оспемифена как через четыре, так и через две недели привели к значительному увеличению массы тела и толщины вагинального эпителия у крыс основной группы. Результаты в группе оспемифена существенно не отличались от результатов в группе сравнения (введение этинилэстрадиола), что указывает на то, что оспемифен – полноценный агонист эстрогена.

### Любриканты как местные средства при сухости влагалища

При вульвовагинальной атрофии, генитоуринарном синдроме и других состояниях, ассоциированных с сухостью влагалища, назначается эффективная стандартная терапия – вагинальное введение эстрогена. Женщинам, желающим избежать гормональной терапии, показаны такие увлажняющие средства, как увлажняющие средства, как увлажняющие средства [58]. Они обеспечивают временное облегчение при сухости влагалища и диспареунии и не имеют долгосрочных терапевтических эффектов, однако они безопасны, эффективны, доступны и легки в применении [59]. В исследовании 2013 г. (2451 женщина в возрасте от 18 до 68 лет) девять из десяти респонденток предпочитали применять увлажняющие средства для устранения сухости во время половых контактов [60]. Любриканты на водной основе – самые универсальные из всех типов увлажняющих вагиналь-

ных средств, поскольку безопасны, в том числе при использовании барьерных контрацептивных средств (презервативы, диафрагмы) [61].

### Заключение

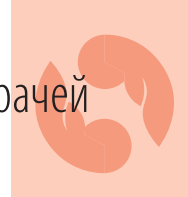
Сухость влагалища – распространенное патологическое состояние его слизистой, связанное с гормональным дисбалансом, возрастом, дерматологическими заболеваниями, радиационной и химиотерапией, приемом антиэстрогенных препаратов и др. Увлажненность влагалища обусловлена эстрогензависимыми трансклеточными и внеклеточными механизмами транспортировки секрета в эпителии влагалища. При сексуальной стимуляции наряду с этими механизмами адекватная lubricация обеспечивается активацией функции бартолиновых желез и желез Скина. Таким образом, физиологическое состояние влагалища поддерживается прежде всего наличием эстрогенов, оказывающих разнообразное биологическое воздействие на урогенитальную ткань.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов как агонисты эстрогена оказывают пролиферирующее действие на эпителий влагалища, препятствуя развитию атрофии и сухости. Стандартная эффективная терапия состояний, ассоциированных с сухостью влагалища, подразумевает интравагинальное введение эстрогена. Женщинам, желающим избежать гормональной терапии, можно рекомендовать использовать такие увлажняющие средства, как увлажняющие средства, как увлажняющие средства. ❁

### Литература

1. Гистология, эмбриология, цитология / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 118–136, 723–724.
2. Общая сексopatология. Руководство для врачей / под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 2005.
3. Pinkerton J.V., Bushmakin A.G., Komm B.S., Abraham L. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning // *Maturitas*. 2017. Vol. 100. P. 57–63.
4. Mitchell K.R., Geary R., Graham C.A. et al. Painful sex (dyspareunia) in women: prevalence and associated factors in a British population probability survey // *BJOG*. 2017. Vol. 124. № 11. P. 1689–1697.
5. Lindau S.T., Dude A., Gavrilova N. et al. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 5. P. 536–545.
6. Finch A., Metcalfe K.A., Chiang J.K. et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation // *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 121. № 1. P. 163–168.

7. *Calleja-Agius J., Brincat M.P.* The urogenital system and the menopause // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. Suppl. 1. P. 18–22.
8. *Ito K., Takamatsu K., Nohno K. et al.* Factors associated with mucosal dryness in multiple regions and skin: a web-based study in women // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017. Vol. 43. № 5. P. 880–886.
9. *Kachnic L.A., Bruner D.W., Qureshi M.M., Russo G.A.* Perceptions and practices regarding women's vaginal health following radiation therapy: a survey of radiation oncologists practicing in the United States // *Pract. Radiat. Oncol.* 2017. Vol. 5. P. 356–363.
10. *Foerster R., Schnetzke L., Bruckner T. et al.* Prognostic factors for long-term quality of life after adjuvant radiotherapy in women with endometrial cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2016. Vol. 192. № 12. P. 895–904.
11. *Maldonado P.A., Montoya T.I., Acevedo J.F. et al.* Effects of vaginal conjugated equine estrogens and ospemifene on the rat vaginal wall and lower urinary tract // *Biol. Reprod.* 2017. Vol. 96. № 1. P. 81–92.
12. *Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H.* Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 31. № 8. CD001500.
13. *Pan S., Leung C., Shah J., Kilchevsky A.* Clinical anatomy of the G-spot // *Clin. Anat.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 363–367.
14. *Stachenfeld N.S., Keefe D.L., Palter S.F.* Estrogen and progesterone effects on transcapillary fluid dynamics // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. Vol. 281. № 4. P. R1319–1329.
15. *Zegels G., Van Raemdonck G.A., Coen E.P. et al.* Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid using colposcopy samples // *Proteome Sci.* 2009. Vol. 17. № 7. ID 17.
16. *Park K., Han H.J., Kim S.W. et al.* Expression of aquaporin water channels in rat vagina: potential role in vaginal lubrication // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 1. P. 77–82.
17. *Kim S.O., Oh K.J., Lee H.S. et al.* Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 7. P. 1925–1930.
18. *Oh K.J., Lee H.S., Ahn K., Park K.* Estrogen modulates expression of tight junction proteins in rat vagina // *Biomed Res. Int.* 2016. 2016. ID 4394702.
19. *Agre P.* The aquaporin water channels // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. Vol. 3. № 1. P. 5–13.
20. *Benga G.* Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future // *IUBMB Life.* 2009. Vol. 61. № 2. P. 112–133.
21. *Benga G.* On the definition, nomenclature and classification of water channel proteins (aquaporins and relatives) // *Mol. Aspects Med.* 2012. Vol. 33. № 5–6. P. 514–517.
22. *Zhu J., Xia J., Jiang J. et al.* Effects of estrogen deprivation on expression of aquaporins in rat vagina // *Menopause.* 2015. Vol. 22. № 8. P. 893–898.
23. *Fu D., Lu M.* The structural basis of water permeation and proton exclusion in aquaporins // *Mol. Membr. Biol.* 2007. Vol. 24. № 5–6. P. 366–374.
24. *Ahuja H.S., Szanto A., Nagy L., Davies P.J.* The retinoid X receptor and its ligands: versatile regulators of metabolic function, cell differentiation and cell death // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2003. Vol. 17. № 1. P. 29–45.
25. *Zhou X., Kong N., Wang J. et al.* Cutting edge: all-trans retinoic acid sustains the stability and function of natural regulatory T cells in an inflammatory milieu // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185. № 5. P. 2675–2679.
26. *Lee H.S., Kim S.O., Ahn K., Park K.* All-trans retinoic acid increases aquaporin 3 expression in human vaginal epithelial cells // *Sex. Med.* 2016. Vol. 4. № 4. P. e249–e254.
27. *Peretti M., Angelini M., Savalli N. et al.* Chloride channels in cancer: focus on chloride intracellular channel 1 and 4 (CLIC1 and CLIC4) proteins in tumor development and as novel therapeutic targets // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1848. № 10. Pt. B. P. 2523–2531.
28. *Zhang H., Li H., Liu E. et al.* The AQP-3 water channel and the CLIC-3 chloride channel coordinate the hypotonicity-induced swelling volume in nasopharyngeal carcinoma cells // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014. Vol. 57. P. 96–107.
29. *Zhang H., Deng Z., Yang L. et al.* The AQP-3 water channel is a pivotal modulator of glycerol-induced chloride channel activation in nasopharyngeal carcinoma cells // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. Vol. 72. P. 89–99.
30. *Kunovac Kallak T.* Hormonal regulation of vaginal mucosa. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1076. Uppsala: Acta Universitatis Upsalensis, 2015.
31. *Franke W.W., Pape U.F.* Diverse types of junctions containing tight junction proteins in stratified mammalian epithelia // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1257. P. 152–157.
32. *Langbein L., Grund C., Kuhn C. et al.* Tight junctions and compositionally related junctional structures in mammalian stratified epithelia and cell cultures derived therefrom // *Eur. J. Cell Biol.* 2002. Vol. 81. № 8. P. 419–435.
33. *Blaskewicz C.D., Pudney J., Anderson D.J.* Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 85. № 1. P. 97–104.
34. *Kondoh M., Takahashi A., Yagi K.* Spiral progression in the development of absorption enhancers based on the biology of tight junctions // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. Vol. 64. № 6. P. 515–522.
35. *Gorodeski G.I.* Estrogen modulation of epithelial permeability in cervical-vaginal cells of premenopausal and postmenopausal women // *Menopause.* 2007. Vol. 14. № 6. P. 1012–1019.
36. *Schlüter H., Moll I., Wolburg H., Franke W.W.* The different structures containing tight junction proteins in epidermal and other stratified epithelial cells, including squamous cell metaplasia // *Eur. J. Cell Biol.* 2007. Vol. 86. № 11–12. P. 645–655.
37. *Kimura J., Tsukise A., Okano M.* Histochemical studies on the dependence of secretory function of the major vestibular gland (Bartholin's gland) on ovarian steroid hormones in the cat // *J. Vet. Med. Sci.* 1992. Vol. 54. № 5. P. 1035–1037.
38. *Tepper S.L., Jagirdar J., Heath D., Geller S.A.* Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. Immunohistochemical demonstration // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1984. Vol. 108. № 5. P. 423–425.
39. *Battaglia C., Nappi R.E., Mancini F. et al.* 3-D volumetric and vascular analysis of the urethrovaginal space in young women with or without vaginal orgasm // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 4. Pt. 1. P. 1445–1453.



40. Fochi R.A., Santos F.C., Goes R.M., Taboga S.R. Progesterone as a morphological regulatory factor of the male and female gerbil prostate // *Int. J. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 94. № 6. P. 373–386.
41. Santos F.C., Leite R.P., Custódio A.M. et al. Testosterone stimulates growth and secretory activity of the female prostate in the adult gerbil (*Meriones unguiculatus*) // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 75. № 3. P. 370–379.
42. Kazakov D.V., Stewart C.J., Kacerovska D. et al. Prostatic-type tissue in the lower female genital tract: a morphologic spectrum, including vaginal tubulosquamous polyp, adenomyomatous hyperplasia of paraurethral Skene glands (female prostate), and ectopic lesion in the vulva // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010. Vol. 34. № 7. P. 950–955.
43. Li T., Liao Q., Zhang H. et al. Anatomic distribution of nerves and microvascular density in the human anterior vaginal wall: prospective study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 11. ID e110239.
44. Davidson J.K., Darling C.A., Conway-Welch C. The role of the Grafenberg Spot and female ejaculation in the female orgasmic response: an empirical analysis // *J. Sex. Marital. Ther.* 1989. Vol. 15. № 2. P. 102–120.
45. Gravina G.L., Brandetti F., Martini P. et al. Measurement of the thickness of the urethrovaginal space in women with or without vaginal orgasm // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 3. P. 610–618.
46. Li T., Ma Y., Zhang H. et al. Estrogen replacement regulates vaginal innervations in ovariectomized adult virgin rats: a histological study // *Biomed Res. Int.* 2017. Vol. 2017. ID 7456853.
47. Kirschner N., Brandner J.M. Barriers and more: functions of tight junction proteins in the skin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1257. P. 158–166.
48. Gorodeski G.I. Estrogen decrease in tight junctional resistance involves matrix-metalloproteinase-7-mediated remodeling of occludin // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. № 1. P. 218–231.
49. Oh K.J., Lee H.S., Ahn K., Park K. Estrogen modulates expression of tight junction proteins in rat vagina // *Biomed Res. Int.* 2016. Vol. 2016. ID 4394702.
50. Dos Santos A.C., Conley A.J., de Oliveira M.F. et al. Immunolocalization of steroidogenic enzymes in the vaginal mucous of *Galea spixii* during the estrous cycle // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. Vol. 15. № 1. ID 30.
51. Huang P., Chandra V., Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. Vol. 72. P. 247–272.
52. Simons S.S. What goes on behind closed doors: physiological versus pharmacological steroid hormone actions // *Bioessays.* 2008. Vol. 30. № 8. P. 744–756.
53. Contró V., Basile J.R., Proia P. Sex steroid hormone receptors, their ligands, and nuclear and non-nuclear pathways // *AIMS Molecular Science.* 2015. Vol. 2. № 3. P. 294–310.
54. Nery-Aguiar A.R., Aguiar Y.Q., Conde Júnior A.M. et al. Analysis of the Ki-67 index in the vaginal epithelium of castrated rats treated with tamoxifen // *Clinics (Sao Paulo).* 2016. Vol. 71. № 2. P. 90–93.
55. Kim N.N., Stankovic M., Armagan A. et al. Effects of tamoxifen on vaginal blood flow and epithelial morphology in the rat // *BMC Womens Health.* 2006. Vol. 6. ID 14.
56. Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20. № 18. P. 3934–3944.
57. De Gregorio M.W., Zerbe R.L., Wurz G.T. Ospemifene: a first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy // *Steroids.* 2014. Vol. 90. P. 82–93.
58. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. № 3. P. 305–312.
59. Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 124. № 6. P. 1147–1156.
60. Jozkowski K.N., Herbenick D., Schick V. et al. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 2. P. 484–492.
61. What is a lubricant? // [www.issm.info/sexual-health-qa/what-is-a-lubricant](http://www.issm.info/sexual-health-qa/what-is-a-lubricant).

## Vaginal Dryness: Molecular Biological and Sexological Aspects

N.N. Stenyaeva<sup>1</sup>, A.M. Krasny<sup>1</sup>, V.Yu. Grigoryev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Natalya Nikolayevna Stenyaeva, nataliasten@mail.ru

*Complaints related to vaginal dryness (discomfort, itching and burning sensation in the vulva, dyspareunia) are widespread in women of the reproductive and postmenopausal age. The purpose of this review is to give a detailed description of the mechanisms of vaginal moisturizing, estrogenic control of aqueous epithelial transport.*

*The article deals with molecular transcellular and paracellular mechanisms of secretion of vaginal fluids, the role of the vestibular glands in the moistening of the genital tract during sexual stimulation and the tissue-specific effects of selective estrogen receptor modulators on the vagina.*

**Key words:** vaginal dryness, dyspareunia, estrogen, Skene glands, Bartholin glands, aquaporins, dense compounds, tamoxifen, ospemifene

ЖЕНКОЛОГИЯ



# Патология молочной железы – перспективы диагностики и лечения

Высокий уровень заболеваемости раком молочной железы по-прежнему остается актуальной медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется более 1,5 млн новых случаев злокачественных новообразований молочной железы, причем все чаще заболевание обнаруживается у молодых активных женщин в возрасте 19–39 лет.

Почему растет заболеваемость раком молочной железы? На какие факторы риска развития рака молочной железы можно повлиять? Есть ли методы профилактики рака молочной железы, учитывающие молекулярные механизмы развития опухолевого процесса? Эти и другие вопросы были рассмотрены в рамках секционного заседания, посвященного перспективам диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы.



Профессор  
В.И. Киселев

Заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ подробно рассмотрел тему генетики и эпигенетики раннего канцерогенеза.

В начале доклада он отметил, что молочная железа – это своеобразный интракринный гормональный орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов. Как известно, эс-

## Генетика и эпигенетика раннего канцерогенеза

трогены играют ключевую роль в малигнизации клеток молочной железы.

Главные метаболиты эстрадиола представлены в организме в форме двух гидроксипроизводных эстрогена – 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и 16-альфа-гидроксиэстрогена (16α-OHE1), которые характеризуются противоположными биологическими свойствами. 2-OHE1 обладает антипролиферативным эффектом, в то время как 16α-OHE1, наоборот, стимулирует аномальный клеточный рост. Для поддержания нормального гормонального баланса необходимо, чтобы концентрация 2-OHE1 превышала концентрацию 16α-OHE1 как минимум в два раза. При повышении уровня агрессивного метаболита 16α-OHE1, интенсивно воздействующего на гормон-чувствительные ткани и расшатывающего систему гомеостаза, значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) и рака шейки матки. Снизить уровень канцерогенного метаболита и нормализовать соотношение 2-OHE1/16α-OHE1 в организме

можно с помощью препаратов на основе индол-3-карбинола. Это вещество обладает уникальной избирательной противоопухолевой активностью, влияющей на многие типы трансформированных (опухолевых) клеток, включая трансформированные клетки молочной железы. Результаты целого ряда исследований продемонстрировали эффективность индол-3-карбинола в лечении мастопатии, масталгии и другой патологии молочной железы. Необходимо понимать, что формирование злокачественных изменений в молочной железе происходит на фоне патологических состояний (мастопатии, масталгии, мастодинии, повышенной маммографической плотности), которые являются доказанными факторами риска РМЖ и первыми предвестниками тканевого неблагополучия в молочной железе. Доказано, что индол-3-карбинол после перорального приема в течение трех – шести месяцев нормализует соотношение метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16α-OHE1, тем самым снижая риск малиг-

## Российская научно-практическая конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

низации доброкачественных дисплазий и развития РМЖ<sup>1</sup>.

Потенциальными мишенями индол-3-карбинола на ранних стадиях перехода доброкачественного процесса в злокачественный являются также аномальные эпигенетические изменения в клетках молочной железы. С накопления генетических и эпигенетических изменений начинается любое клинически регистрируемое злокачественное новообразование. В настоящее время известны три механизма эпигенетической регуляции, не затрагивающие первичную структуру ДНК, но существенно влияющие на экспрессию генов, контролирующих канцерогенез: онкогенов и генов противоопухолевой защиты. Это метилирование ДНК, модификация гистонов хроматина и экспрессия некодирующих молекул микроРНК. За эпигенетическими нарушениями следуют метаболические изменения (аномальный синтез сигнальных белков, кодируемых эпигенетически измененными генами).

Следующий этап, ведущий к канцерогенезу, – нарушение структуры/морфологии эпителиальной клетки, или эпителиально-мезенхимальный переход, – процесс, который играет ключевую роль в опухолевой прогрессии и метастазировании. Трансформируясь в мезенхимальный фено-

тип, опухолевые клетки становятся низкодифференцированными, утрачивают клеточную полярность (приобретают эллиптическую форму), а также способность прочно контактировать между собой (клеточную адгезию). Одновременно с этим они приобретают подвижность и миграционную активность (способность проникать в окружающие ткани), а также преодолевать барьер эндотелия, поступая в кровеносные или лимфатические сосуды. Запуск данной программы, способствующей эффективной инвазии и метастазированию в удаленные органы и ткани, дает опухолевым клеткам явные преимущества для выживания и распространения в организме.

Связь аномальных эпигенетических изменений, опосредующих эпителиально-мезенхимальный переход, с последующим развитием злокачественных очагов доказана<sup>2</sup>. Важно учитывать, что эпигенетические модификации являются обратимыми, а следовательно, потенциально регулируемы. Эффективными модуляторами процесса эпителиально-мезенхимального перехода и одновременно веществами с доказанной эпигенетической активностью являются вещества природного происхождения – индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Экспериментально установлено, что индол-3-карбинол, а также его физиологический метаболит – дииндолилметан подавляют эпителиально-мезенхимальный переход и таким образом ингибируют миграцию опухолевых клеток и последующее метастазирование. Известно также, что индол-3-карбинол демонстрирует выраженную противоопухолевую эпигенетическую активность, воздействуя на все три механизма эпигенетической регуляции. Он ингибирует фермент ДНК-метилтрансферазу, физиологический метаболит индол-3-карбинола (дииндолилметан), селективно ингибирует фермент гистондеацетилазу первого типа. Оба индола модулируют экспрессию микроРНК. Как отметил докладчик, под воздействием индол-3-карбинола клетка, попавшая в состояние мезенхимального статуса, не только останавливается в злокачественном развитии, но и с высокой вероятностью может вновь вернуться к менее агрессивному эпителиальному фенотипу. «Благодаря препаратам на основе индол-3-карбинола мы можем остановить начальные процессы канцерогенеза и вернуться к здоровой физиологии молочной железы», – заключил профессор В.И. Киселев.

### Рак молочной железы: первичная опухоль, метастатическая болезнь, прогноз

По словам д.м.н., профессора, академика РАН Льва Андреевича АШРАФЯНА, директора Института онкогинекологии и маммологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, несмотря на многолетние значительные усилия клинической онкологии, смертность от РМЖ

во всем мире продолжает неуклонно расти и прогнозы на ближайшее десятилетие остаются неутешительными. В то же время сегодня для РМЖ обнаружены и хорошо изучены молекулярно-генетические и клеточные механизмы, лежащие в основе опухолевой трансформации и прогрессии, воздействуя на которые можно значительно улучшить результаты лече-



Профессор  
Л.А. Ашрафян

<sup>1</sup> Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол (Индиол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 56–62.

<sup>2</sup> Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition // J. Clin. Invest. 2009. Vol. 119. № 6. P. 1420–1428.

ния и существенно продлить жизнь онкобольных.

Согласно описанной более полувека назад математической модели канцерогенеза в молочной железе, среднее время удвоения эпителиальной опухолевой клетки составляет 100 дней, а средний клеточный диаметр – 10 мкм. Следовательно, опухоль, имеющая диаметр 1–2 мм, будет развиваться в молочной железе в течение пяти – десяти лет, а объема, равного 1 см<sup>3</sup> (именно такие опухоли в большинстве случаев диагностирует врач-онколог), опухоль достигнет в течение 10–15 лет. При этом важно, что уже на раннем доклиническом этапе опухоль существует и функционирует как полноценный злокачественный процесс. Известно, что сосудистая система опухоли, обеспечивающая условия для развития метастатической болезни, начинает формироваться уже вокруг микроопухолей размером 10<sup>3</sup> клеток. Поэтому когда онколог приступает к лечению опухоли, достигшей массы 10<sup>9</sup>–10<sup>13</sup> клеток, он фактически имеет дело со злокачественным опухолевым процессом, который приобрел хроническое течение и устойчивый системный характер.

Известно, что в основе опухолевой трансформации и прогрессии лежит совокупность базовых проканцерогенных биологических процессов, таких как неконтролируемая клеточная пролиферация, сниженный апоптоз, патологический неангиогенез, инвазия, метастазирование и воспаление. В последние годы обозначились еще две «горячие» темы в фундаментальной онкологии: эпигенетика рака, описывающая аномальные эпигенетические нарушения в ходе процесса канцерогенеза, и опухолевые стволовые клетки. Согласно современным представлениям, активация минорной популяции туморогенных опухолевых стволовых клеток, устойчивых к стандартной химио- и радиотерапии, является

главной причиной образования опухолевых рецидивов и метастазов, а также развития опухолевой резистентности.

Академик Л.А. Ашрафян заострил внимание слушателей на двух важных патогенетических звеньях, опосредующих опухолевый процесс: нестабильности генома (мутации, эпигенетические модификации) и воспалении, без которого невозможно развитие первичного опухолевого очага и метастатических опухолевых ниш и которое называют «дровами, брошенными в костер канцерогенеза». «Если воздействовать на эти два механизма с помощью средств патогенетической терапии, можно в значительной степени регулировать и контролировать канцерогенез, а в идеале – блокировать его на длительное время», – пояснил докладчик.

Далее академик Л.А. Ашрафян коснулся важнейшего вопроса, касающегося процесса метастазирования РМЖ. Он отметил, что развитие метастатической болезни в целом характеризуется формированием трех типов метастатических ниш: ниш с активной клеточной пролиферацией (клинически определяемый метастаз), ниш, в которых процессы пролиферации и апоптоза опухолевых клеток уравновешены (фаза развития опухоли без неангиогенеза), и ниш в состоянии покоя, или дормантности (клиническая манифестация дормантных метастазов обычно наступает не ранее чем через два года после их образования). При этом тремя основными действующими компонентами злокачественного процесса являются первичный опухолевый очаг, метастазы и циркулирующие опухолевые клетки, обладающие совокупностью генетических мутаций и эпигенетических нарушений. Эти компоненты способны формировать множество альтернативных сигнальных каскадов, обеспечивающих образование ре-

зистентных опухолевых клеточных клонов и, как следствие, развитие опухолевой химиорезистентности. Л.А. Ашрафян подчеркнул, что, как правило, при хирургическом вмешательстве удаляются все видимые очаги опухолевого процесса, однако нетронутым остается большой пласт канцерогенных механизмов, опосредованных циркулирующими опухолевыми клетками и дормантными микрометастазами.

Почему же формируется опухолевый рецидив после успешно проведенного стандартного лечения – хирургической операции, химио- и радиотерапии? По мнению докладчика, это происходит потому, что между первичной опухолью и дормантным метастатическим очагом нарушается информационно-сигнальный баланс. Это способствует усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь формируют мощный пролиферативный импульс в дормантной метастатической нише<sup>3</sup>.

Известно, что в большинстве случаев метастазирование РМЖ наблюдается через 24–28 месяцев после проведенного стандартного лечения. Второй пик обнаружения метастатической болезни отмечается по прошествии 60 месяцев. «Мы блокируем только одно удвоение опухолевых клеток, происходящее в течение 100 дней, а для того чтобы прервать весь каскад предполагаемого метастатического процесса, нужно заблокировать как минимум пять-шесть клеточных удвоений. Таким образом, мы не до конца реализуем математическую модель канцерогенеза», – пояснил академик Л.А. Ашрафян.

Докладчик подчеркнул, что в связи со всем вышеизложенным особый интерес вызывает доказанная мультитаргетная противоопухолевая активность двух уникальных молекул – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата. Совместный противоопухолевый эффект индол-

<sup>3</sup> Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J. et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review // Curr. Med. Chemistry. 2013. Vol. 20. № 33. P. 4163–4176.

## Российская научно-практическая конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата – активных компонентов средства Промисан® – выражается в эффективном блокировании всех основных механизмов канцерогенеза. При этом подавляется эстроген-зависимая и эстроген-независимая пролиферация, стимулируется избирательный апоптоз опухолевых клеток, подавляется патологический неоангиогенез, воспаление. Кроме того, активируются процессы стабилизации генома, восстанавливается нормальный уровень ДНК-метилирования опухоль-супрессорных генов, нормализуются процессы клеточной дифференцировки, уменьшается пул и снижается активность опухолевых клеток.

Таким образом, можно говорить о системном, мультитаргетном, противоопухолевом действии средства Промисан®, направленном на регуляцию ключевых механизмов канцерогенеза.

Далее Л.А. Ашрафян заметил, что, согласно результатам постмортального исследования 1993 г., рак *in situ* можно обнаружить в молочной железе у 39% женщин в возрасте 40–50 лет, хотя клинически в этом возрастном диапазоне РМЖ диагностируется только у 1% больных. Это происходит потому, что опухоль растет поэтапно – этап активной клеточной пролиферации сменяется «спящим», дормантным

состоянием опухолевого очага. Есть все основания ожидать, что своевременное назначение эффективных и безопасных препаратов с мультитаргетной противоопухолевой активностью, таких как Промисан®, позволит существенно повысить эффективность химиопрофилактики РМЖ и снизить уровень рецидивов и метастазов при данной опухолевой патологии.

«Необходимо в полной мере использовать шанс, который предоставляет нам современная наука, чтобы помочь нашим пациенткам сохранить жизнь и здоровье на как можно более долгий срок», – отметил академик Л.А. Ашрафян, завершая выступление.

### Маммологический скрининг в клинической практике

Заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена, к.м.н. Сергей Павлович ПРОКОПЕНКО отметил, что раннее выявление РМЖ увеличивает пятилетнюю выживаемость при первой стадии данного онкозаболевания до 94%. Это способствует органосохраняющему, функционально щадящему лечению, обеспечивая пациенткам высокое качество жизни, а также экономит расходы на последующее лечение. По данным Городского фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы, стоимость лечения запущенного рака в 14 раз выше стоимости лечения рака I–II стадии.

Современный алгоритм диагностики заболеваний молочных желез регулируется рядом нормативных документов, согласно которым скрининг доброкачественных или онкологических заболеваний делегирован врачам женских кон-

сультаций и смотровых кабинетов. Молодые женщины от 19 до 39 лет проходят клиническое обследование молочной железы в смотровом кабинете, женщины старше 39 лет – в рентгеновском маммографическом кабинете. При выявлении патологии проводится дообследование с применением инвазивных технологий. Если результаты оказываются в норме, женщин в возрасте 19–39 лет приглашают на повторный осмотр через два года, женщин старше 39 лет – через год. В рамках рентгенологической маммографии оценивается один из общепризнанных факторов риска РМЖ – маммографическая плотность.

Известно, что высокая маммографическая плотность обнаруживается в 71% всех случаев пролиферативной мастопатии и в 64% всех случаев РМЖ<sup>4</sup>. При маммографической плотности  $\geq 75\%$  риск РМЖ повышен в четыре – шесть раз.

До внедрения маммографии на поликлиническом этапе в России число ошибок при распознавании РМЖ достигало 36%. При этом



К.м.н.  
С.П. Прокопенко

РМЖ I–II стадии диагностировали только в 13–16% случаев, 50% больных погибли в первые пять лет. В настоящее время маммографический скрининг обеспечивает органосберегающее лечение и высокую продолжительность жизни пациенток в 92–98% случаев диагностированного РМЖ. Благодаря скринингу выявляемость I–II стадии РМЖ повысилась до 69,5%<sup>5</sup>. Так, из 68 тыс. вновь выявленных больных РМЖ в 2016 г. опухоль категории T1 (диаметром 1 см) (согласно Международной классификации злокачественных опухолей

<sup>4</sup> Stone J., Dite G.S., Gunasekara A. et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 4. P. 612–617.

<sup>5</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017 // [www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf).

TNM – Tumor, Nodus и Metastasis) была диагностирована в 25% случаев, категории T2 (диаметром от 2 см) – в 45% случаев, категории T3 – в 21,5%, категории T4 – в 8,2% случаев<sup>6</sup>. При этом у 70% обследованных были выявлены доброкачественные заболевания, своевременное лечение которых позволило снизить риск развития РМЖ.



Д.м.н.  
В.В. Родионов

Различают необратимые (пол, возраст, генетические нарушения) и обратимые (образ жизни, метаболический синдром, пролиферативные процессы в молочной железе, повышенная маммографическая плотность и др.) факторы риска развития РМЖ. По мнению д.м.н. Валерия Витальевича РОДИОНОВА, заведующего отделением патологии молочной железы Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, наибольшее значение из всех факторов риска имеют генетический фактор, пролиферативные процессы и повышенная маммографическая плотность. Установлено, что врожденные и наследуемые мутации в гене *BRCA1* повышают риск развития злокачественных опухолей молочной железы на 67–87%, а атипичная гиперплазия молочной железы – в четыре-пять раз.

Завершая выступление, С.П. Прокопенко перечислил три простых действия акушера-гинеколога, которые позволят, по его мнению, эффективно бороться с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы. Во-первых, на приеме врач акушер-гинеколог должен спрашивать каждую пациентку, беспокоит

ли ее молочная железа. Во-вторых, направлять женщин моложе 39 лет для клинического обследования в смотровой кабинет, а старше 39 лет – на маммографию. И в-третьих, назначать пациенткам, в том числе имеющим высокие показатели маммографической плотности, препараты оптимальной патогенетической терапии.

### Профилактика рака молочной железы: мифы и реалии

пичная гиперплазия молочной железы – в четыре-пять раз.

Математическое моделирование играет важную роль в прогнозировании развития опухолевого процесса в молочной железе. Самая известная модифицированная NSABP-модель Гейла оценивает риск развития РМЖ по таким параметрам, как возраст пациентки, расовая принадлежность, возраст менархе и первых родов, число родственников первой линии родства с инвазивным РМЖ, количество биопсий молочной железы, наличие атипичной гиперплазии молочной железы. Если при предполагаемой продолжительности жизни в десять лет пятилетний риск развития РМЖ равен или превышает 1,7%, то женщина входит в группу высокого риска РМЖ.

Что можно порекомендовать женщине с высоким риском развития РМЖ? Выбор метода онкопрофилактики зависит от факторов риска, возраста, менопаузального статуса, сопутствующих заболеваний и предпочтений самой пациентки. В.В. Родионов подчеркнул, что врач обязан в каждом конкретном случае информировать пациентку о риске развития РМЖ, а также правдиво и всесторонне ознакомить больную с преимуществами и недостатками риск-редуцирующей терапии и хирургии.

Известно, что в 70–75% случаев РМЖ является гормонозависимой

опухолью, поэтому блокирование рецепторов эстрогенов или прогестеронов с помощью соответствующих препаратов гормональной терапии может затормозить прогрессирование опухолевого заболевания. В настоящее время для лечения РМЖ применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ЭР) – препараты тамоксифен и ралоксифен. Согласно обновленным рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, 2017), химиопрофилактика показана женщинам от 35 лет и старше в пре- и постменопаузе с высоким пятилетним риском развития РМЖ  $\geq 1,7\%$  (по модели Гейла) и наличием дольковой гиперплазии (Lobular Carcinoma in Situ – LCIS)<sup>7</sup>.

По данным метаанализа, тамоксифен уменьшает риск прогрессирования РМЖ на 33%, а ралоксифен – на 59%<sup>8</sup>. Однако тамоксифен может назначаться женщинам как в пре-, так и постменопаузе в отличие от ралоксифена, который разрешен только в постменопаузе. Ралоксифен имеет более благоприятный профиль безопасности, но не снижает риск развития неинвазивного рака. Тамоксифен в свою очередь не уменьшает риск развития ЭР-негативного РМЖ. В целом риск-

<sup>6</sup> Национальное руководство по маммологии / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

<sup>7</sup> *Daly M.B., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, Version 2.2017 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2017. Vol. 15. № 1. P. 9–20.*

<sup>8</sup> *Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S. et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 6. P. 384–398.*



# Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы\*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток<sup>1</sup>
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы<sup>1,2</sup>
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой<sup>3</sup>

## Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг.  
длительность курса лечения 6 месяцев

## Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксيليрует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

### Показания к применению:

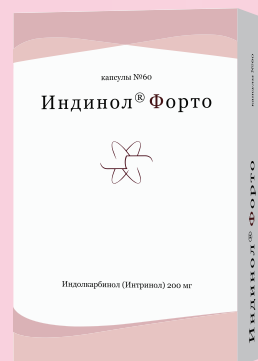
Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

<sup>1</sup>Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:56-62.

<sup>2</sup>Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:635-640.

<sup>3</sup>Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

\* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп



РЕКЛАМА Номер регистрационного удостоверения ЛП - 002010

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

редуцирующая терапия снижает риск развития РМЖ на 44%, а ЭР-положительного РМЖ – на 57%.

Для профилактики РМЖ также могут быть использованы ингибиторы ароматазы – экземестан и анастрозол. Два крупных клинических исследования продемонстрировали, что экземестан уменьшает риск развития РМЖ на 65%, а анастрозол – на 53%<sup>9, 10</sup>. Эти препараты внесены в рекомендации Северо-Американской ассоциации онкологов для профилактики РМЖ, однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) не зарегистрировало профилактику РМЖ в качестве показания для данных препаратов.

Данные метаанализа четырех масштабных исследований с участием 2,5 тыс. женщин с мутациями генов *BRCA1/2* свидетельствуют о том, что риск-редуцирующая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 93%<sup>11</sup>. Согласно рекомендациям NCCN (2017), риск-редуцирующая мастэктомия показана женщинам с мутациями генов, ассоциированными с высоким риском развития РМЖ (*BRCA1/2*, *CDH1*, *ATM*), женщинам с отягощенным семейным анамнезом при наличии LCIS или ранее проведенной лучевой терапии на грудную клетку в возрасте до 30 лет.

В целом ряде исследований оценивалась эффективность риск-редуцирующей овариэктомии у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. На основе полученных данных был сделан вывод о том, что риск-редуцирующая овариэктомия статистически достоверно снижает риск РМЖ у носительниц мутаций гена *BRCA2* в возрасте моложе 50 лет<sup>12</sup>. Если оп-

тимальный возраст для проведения риск-редуцирующей мастэктомии не определен, то риск-редуцирующую овариэктомию можно проводить женщинам 35–40 лет после реализации репродуктивной функции. Для носительниц мутаций гена *BRCA2* возрастной ценз увеличен до 45 лет.

Необходимо помнить, что, как и любое хирургическое вмешательство, риск-редуцирующие операции могут осложняться развитием нежелательных явлений. В исследованиях показано, что ранние хирургические осложнения после риск-редуцирующей мастэктомии с одномоментной реконструкцией регистрировались в 11% случаев, поздние – в 12% случаев, при этом в 9% случаев приходилось проводить повторную операцию. Оценивая психологические аспекты, связанные с проведением

риск-редуцирующей мастэктомии, исследователи методом анкетирования опросили 572 женщины, которым была выполнена профилактическая мастэктомия. Согласно полученным данным, 74% опрошенных не жалели о своем решении, 11% имели определенные сомнения в отношении правильности сделанного выбора, а 19% женщин сожалели о проведенной операции<sup>13</sup>.

В своем выступлении В.В. Родионов также сделал акцент на безлекарственном методе профилактики РМЖ, который показан абсолютно всем женщинам. Он заключается в следовании принципам здорового образа жизни. Установлено, что нормализация массы тела, повышение физической активности и уменьшение употребления алкоголя на 40% снижают риск РМЖ у женщин в постменопаузе.

### Заключение

**П**рофилактика РМЖ включает в себя немедикаментозные методы (нормализация веса, физическая активность, маммологический скрининг), а также медикаментозную терапию и риск-редуцирующую хирургию. Риск-редуцирующая терапия рекомендована женщинам с атипичской пролиферацией молочной железы, дольковым раком LCIS, повышенной маммографической плотностью, а также носителям мутации гена *BRCA2*. Риск-редуцирующая хирургия показана носителям мутаций гена *BRCA1* и женщинам с чрезвычайно отягощенным анамнезом.

Среди средств медикаментозной терапии особый интерес представляют препараты патогенетического действия, например Индинол® Форто. Активный компонент препарата Индинол® Форто – индол-3-карбинол – обладает выраженной эпигенетической противоопухолевой активностью. Установлено, что Индинол® Форто обращает эпителиально-мезенхимальный переход, нормализует состояние молочных желез при мастопатии/повышенной маммографической плотности и препятствует развитию РМЖ. Индинол® Форто назначают по одной капсуле два раза в сутки (утром и вечером) в течение шести месяцев. 🍀

<sup>9</sup> Goss P.E., Ingle J.N., Alés-Martínez J.E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 25. P. 2381–2391.

<sup>10</sup> Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1041–1048.

<sup>11</sup> Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 5. P. 454–468.

<sup>12</sup> Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J. et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // J. Natl. Cancer Inst. 2016. Vol. 109. № 1. ID pii: djw177.

<sup>13</sup> Hennekens C.H., Demets D. The need for large-scale randomized evidence without undue emphasis on small trials, meta-analyses, or subgroup analyses // JAMA. 2009. Vol. 302. № 21. P. 2361–2362.



# I Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»

16-17 февраля 2018 г.

## **Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия».

**Место проведения:** ОТЕЛЬ Holiday Inn Moscow Sokolniki  
Москва, ул. Русаковская, д. 24  
(2 минуты от станции метро Сокольники)

## **Организаторы:**

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
- Ассоциация онкологов России
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российское общество торакальных радиологов
- Российское общество интервенционных онкорadiологов
- Национальный центр онкорadiологической компетенции
- Онкологическое общество молекулярной визуализации
- Ассоциация медицинских физиков России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Общество ядерной медицины

**Председатель оргкомитета:** академик РАН, проф. Б.И. Долгушин

## **В программе конгресса:**

- конференция «Стандарты лучевой диагностики в онкологии»
- конференция «Лучевая терапия в онкологии»
- XI научно-практическая конференция «Интервенционная радиология в онкологии»
- V научно-практическая конференция с международным участием «ПЭТ в онкологии»
- 1-ая научно-практическая конференция памяти проф. С.А. Бальтера «УЗД в онкологии»
- 1-ая научно-практическая конференция «Радионуклидная терапия в онкологии»
- конференция памяти профессора В.А. Костылёва «Медицинская физика в онкологии»
- круглый стол «Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей»
- ряд школ по актуальным вопросам лучевой диагностики и терапии в онкологии
- конкурс научных работ «Лучевая диагностика онкологических заболеваний»
- отборочный тур Олимпиады «Невские звезды» для ординаторов и интернов
- постерная сессия и выставка

Программа конгресса будет сформирована как образовательное мероприятие и подана на рецензирование и оценку в системе непрерывного медицинского образования (НМО).

**Более подробную информацию о конгрессе Вы можете узнать на сайте:**

<http://oncoradiology.ru/>

Регистрация на конгресс осуществляется на сайте:  
<http://oncoradiology.ru/>

## **Важные даты**

Приём тезисов и постеров в электронном виде:

**с 1 сентября до 1 октября;**

Приём заявок на участие в конкурсе научных работ:

**с 1 сентября до 18 декабря;**

Приём заявок на участие в отборочном туре олимпиады «Невские звёзды»:

**с 1 сентября до 29 декабря.**

Контакты: Ответственная за организацию конгресса:

Лаптева Мария, e-mail: [mglapteva@inbox.ru](mailto:mglapteva@inbox.ru)

Исполнительный директор ООО «Санкт-Петербургское радиологическое общество»  
Даниелян Наталья, +7 (911) 904-98-58, e-mail: [spb.org@gmail.com](mailto:spb.org@gmail.com)

# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2018 ГОД

## Первое полугодие

2 февраля

IX Научно-практическая конференция

**«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение» с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»**

8 февраля

VIII Научно-практическая конференция

**«Шейка матки: диагностика, профилактика, лечение»**

28 февраля

IX Научно-практическая конференция

**«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

6 апреля

V Научно-практическая конференция

**«Традиции и достижения Российской педиатрии»**

20 апреля

X Юбилейная научно-практическая конференция

**«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумами «Нейропротекция при заболеваниях ЦНС» и «Профилактика и лечение клещевого энцефалита»**

25 мая

XI междисциплинарная научно-практическая конференция

**«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье»**

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU



# Конгресс

## «Инновации в практическом здравоохранении»

26 февраля – 1 марта 2018 года, г. Санкт-Петербург

*Уважаемые коллеги!*

26, 27, 28 февраля и 1 марта 2018 года в Санкт-Петербурге в ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» проводится конгресс «Инновации в практическом здравоохранении».

Каждый из рабочих дней конгресса будет посвящен отдельной тематике (гинекология – 26 февраля, эндоскопия – 27 февраля, абдоминальная хирургия – 28 февраля и 1 марта).

В рамках конгресса состоятся мастер-классы, школы молодых хирургов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, трансляция мероприятия в Интернете.

Конгресс представляет собой высокопрофессиональную площадку для обсуждения проблем и достижений практической медицины. Молодые специалисты смогут поучиться оперативной технике у опытных хирургов, а также пройти симуляционный курс на тренажерах.

Приглашаем к участию в работе конгресса врачей-хирургов, акушеров-гинекологов, врачей-эндоскопистов, организаторов здравоохранения, а также всех заинтересованных специалистов.

В рамках конгресса состоится выставка передовых образцов медицинского оборудования и лекарственных препаратов. Приглашаются к сотрудничеству фармацевтические компании.

По организационным вопросам обращаться к Богдановой Елене Юрьевне, [9152803@mail.ru](mailto:9152803@mail.ru)  
Дополнительная информация размещена на сайте: [больница-святого-георгия.рф](http://больница-святого-георгия.рф)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. академ. В.И. Кулакова»  
Российское общество акушеров-гинекологов  
Российское общество по контрацепции



**21**  
**ФЕВ'18**

XXI Научно-практическая конференция  
**Акушерство и гинекология:  
актуальные и дискуссионные  
вопросы**

Здание Правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
info@medq.ru; www.medQ.ru

Реклама



• **конференции • выставки • семинары •**

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

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

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

**(495) 234 07 34**

**www.medforum-agency.ru**

# II НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## «ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

14-16 ФЕВРАЛЯ 2018  
МОСКВА



### ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Тенденции заболеваемости предрака и рака опухолей органов женской репродуктивной системы за последние 20 лет
- Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии – прикладные аспекты
- Управление наследственными раковыми синдромами
- Способна ли современная профилактика в онкологии стать частью национальной программы (вакцинация, вторичная профилактика, третичная профилактика)
- Экономические преимущества профилактики и ранней диагностики
- Ранний рак и ранняя диагностика в онкогинекологии – концепция, организация, зона ответственности
- Скрининг в онкогинекологии, который реализуется акушером–гинекологом
- Современная ультразвуковая диагностика в гинекологии и онкогинекологии
- Современная эндоскопическая диагностика и терапия в гинекологии и онкогинекологии
- Этиология и патогенез – что нового
- Трофобластическая болезнь
- Ранний рак шейки матки. Принципы органосохраняющего лечения – широкий диапазон возможностей или отсутствие единого взгляда
- Ранний рак эндометрия. Органосохраняющее лечение: у кого, когда и как?
- Ранний рак яичников. Концепция и возможности органосохраняющего лечения – отсутствие понимания при огромном желании
- Молочная железа в разные периоды женщины
- Как лучше диагностировать патологические процессы в молочной железе: маммография или сонография?
- Доброкачественные заболевания молочной железы: может ли активная тактика стать лучшей профилактикой?
- Лекарственная терапия при раке молочной железы: варианты и как долго?
- Рак яичников, принципы лечения. Взгляд химиотерапевта и хирурга
- Местно-распространенные опухолевые процессы и рецидивы. Современные возможности химиотерапии и хирургии
- Рак и беременность: непересекающиеся параллели
- Репродуктивная функция после лечения онкологического заболевания: когда, у кого и как?
- Детская онкогинекология. Герминогенные опухоли у девочек

Организаторы



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени  
академика В.И. Кулакова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



Российская ассоциация специалистов  
по профилактике и лечению опухолей  
репродуктивной системы (РАСОПС)



Российское общество  
акушеров-гинекологов (РОАГ)

Руководитель научной программы

Ашрафян Лев Андреевич  
E-mail: levaa2004@yahoo.com

Технический организатор Конгресса



Екатерина Белова  
тел.: 8 (495) 646-01-55, доб. 135  
e-mail: kbelova@ctogroup.ru



[www.onco-gyn.ru](http://www.onco-gyn.ru)



# Плюс

451 мкг Метафолина®<sup>1</sup>

# каждый день

**ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни**

**ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В<sub>9</sub> (Метафолин®<sup>1</sup>):**

- лечение умеренной формы акне<sup>2</sup>
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома<sup>2</sup>
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов<sup>3</sup>

## ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ\*<sup>2</sup>

**Джес®Плюс. Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинформированный) 3,000 мг, этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинформированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат [Метафолин®<sup>1</sup>] (микроинформированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®<sup>1</sup>] (микроинформированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбозомболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее

время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Факторы риска развития тромбоза и тромбозомболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговых неврологических симптомов, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к

противопоказаниям; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неучтенного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 05.09.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

\*Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки<sup>3</sup>. **1.** Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария. Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 05.09.2017 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). **3.** Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.

