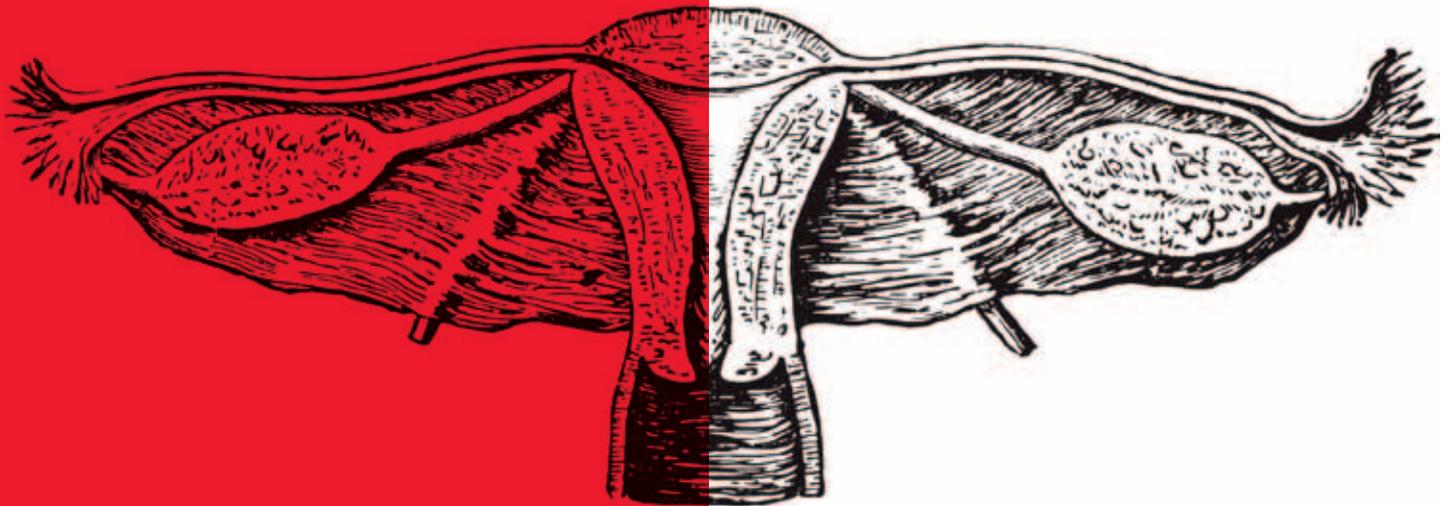


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

26

ТОМ 15
2019


АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №2

Профессор Е.В. УВАРОВА
об актуальных проблемах
репродуктивного
здоровья молодежи

6

Первичная дисменорея
у девочек-подростков:
возможности
растительных
препаратов

16

Клотримазол
в лечении
вульвовагинального
кандидоза

36


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Иновации
для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой системы

- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70

Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Рег. уд. № ЛСР-010986/09 от 31.12.2009
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017
Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 26.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 26.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Е.В. УВАРОВА:
«Проблема репродуктивного потенциала современных
детей и подростков стоит остро» 6

Клинические исследования

И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА, А.Г. КАЛАЧЕВА,
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, Е.В. СТЕЛЬМАШУК, Л.Г. ХАСПЕКОВ
Нейропротективное действие миоинозитола:
роль в профилактике гипоксических нарушений
внутриутробного развития головного мозга 8

Е.В. СИБИРСКАЯ, Г.М. ТУРГУНОВА
Эффективность применения препарата Дисменорм
в терапии первичной дисменореи у девочек
в пубертатном периоде 16

Клиническая практика

О.А. ПУСТОТИНА, В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ
Анализ распространенных стереотипов ведения женщин
с выделениями из половых путей 26

Лекции для врачей

А.Н. МГЕРЯН
Вульвовагинальный кандидоз:
эффективность терапии клотримазолом 36

Contents

People. Events. Dates

Professor Ye. V. UVAROVA:
'Problem of Nowadays Children and Teenagers'
Reproductive Potential is the Urgent One'

Clinical Studies

I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA, A.G. KALACHEVA,
N.K. TETRUASHVILI, E.V. STELMASHOOK, L.G. KHASPEKOV
Neuroprotective Effect of Myo-Inositol:
Role in the Prevention of Hypoxic Disorders of Intrauterine
Development of the Brain

Ye.V. SIBIRSKAYA, G.M. TURGUNOVA
Efficacy of the Drug Dysmenorm
in the Treatment of Primary Dysmenorrhea
in Girls in Puberty

Clinical Practice

O.A. PUSTOTINA, V.V. OSTROMENSKY
Analysis of Common Stereotypes of Management of Women
with Vaginal Discharge

Clinical Lectures

A.N. MGERYAN
Vulvovaginal Candidiasis:
Efficacy of Clotrimazole Therapy



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



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

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

23–25 октября 2019 года, Санкт-Петербург

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

Организаторы конференции

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

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

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

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

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

Профессор Е.В. УВАРОВА: «Проблема репродуктивного потенциала современных детей и подростков стоит остро»



16–18 апреля 2019 г. в Москве прошла III научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи». Гинекологи, урологи, эндокринологи и врачи других специальностей обсудили насущные проблемы репродуктивного здоровья подрастающего поколения: нарастание частоты врожденных пороков половых органов, нарушение полового развития вследствие хромосомных и генетических мутаций, расстройство функции репродуктивной системы на фоне прогрессирования воспаления половых органов, эндокринных и соматических заболеваний. О главных итогах мероприятия – в беседе с сопредседателем организационного и научного комитетов конференции, заслуженным деятелем науки РФ, главным внештатным специалистом гинекологом детского и юношеского возраста Минздрава России, президентом Ассоциации детских и подростковых гинекологов, д.м.н., профессором Еленой Витальевной УВАРОВОЙ.

– Научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» состоялась уже в третий раз. Что отличало конференцию этого года от двух предыдущих?

– Первая конференция, которую мы провели в 2013 г., была посвящена охране репродуктивного здоровья девочек. В 2016 г. состоялась вторая конференция, в рамках которой мы обсуждали уже и гинекологическую, и уроandroлогическую специализированную медицинскую помощь, поскольку репродуктивное здоровье нации в равной степени зависит от здоровья женщин и мужчин. Сейчас, например, доля мужского факто-

ра в бесплодном браке составляет около 50%. В этом году мы решили не ограничиваться детским и подростковым возрастом, поскольку проблемы со здоровьем, как правило, не заканчиваются к 18 годам, а могут только усугубляться во взрослом возрасте и приводить к самым плачевным последствиям. В целом, проблема репродуктивного потенциала современных детей и подростков сегодня стоит очень остро. Несмотря на то что профилактические осмотры в детском возрасте проводятся регулярно, заболевания на них диагностируются редко. Некоторые состояния воспринимаются врачами как норма и не вызывают особого беспокойства. Однако если не начать своевременное

лечение, то к 16 годам они могут привести к серьезным последствиям: эндометриозу, маточному кровотечению с эндометритом, хронической воспалительной болезни матки, синдрому поликистозных яичников. Негативно на репродуктивном потенциале сказываются ранние сексуальные отношения, поскольку пары часто не задумываются о необходимости контрацепции, а девушки не знают о важности вакцинации против вируса папилломы человека до начала половой жизни.

– Охрана репродуктивного здоровья детей и молодежи – междисциплинарная проблема. На ваш взгляд, готовы представители разных специальностей решать ее сообща?



Актуальное интервью

– В этом году в конференции принимали участие акушеры-гинекологи, эндокринологи, психологи, неврологи, детские хирурги, урологи, детские урологи-андрологи, маммологи. Все они были открыты сотрудничеству и откровенно говорили о текущем положении дел. Так, урологи-андрологи не только сделали акцент на том, что у них получается лучше всего, но и обратили внимание на те моменты, над которыми еще предстоит работать. Оказалось, что есть трудности при лечении мальчиков с пороками развития наружных половых органов, причем это касается врачей не только в нашей стране, но и во всем мире. Отрадно, что наша конференция позволила поднять этот вопрос и обсудить его.

Надо отметить, что мероприятие объединило не только российских, но и зарубежных специалистов. С докладами выступили члены Европейской ассоциации детской и подростковой гинекологии Zoran Stanković (Сербия), Efthimios Deligeoroglou (Греция), Vasileios Karountzos (Греция) и президент этой ассоциации Žana Bumbulienė (Литва).

Нас поддерживает и Sonia Grover (Австралия), которая участвовала в первой конференции в 2013 г. Сейчас она президент Международной федерации детской и под-

ростковой гинекологии и председатель организационного комитета 19-го Всемирного конгресса по детской и подростковой гинекологии, который состоится 30 ноября – 3 декабря в Мельбурне. Планируется, что его посетит и российская делегация.

– Научная программа конференции охватила широкий круг вопросов. Какие из них, по вашему мнению, наиболее интересны и актуальны?

– Трудно выделить что-то одно, поскольку на мероприятии обсуждали множество разнообразных тем: и организацию оказания помощи, и коррекцию нарушений полового развития, и современные возможности реконструктивно-пластических операций при пороках и травмах половых органов, и терапию доброкачественных и злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Так, большой интерес вызвал доклад об алгоритме помощи пациенткам с опухолями яичников, который сделал Zoran Stanković, директор Центра планирования семьи Института по охране здоровья матери и ребенка им. Доктора Вукана Чулича.

Были представлены новаторские технологии восстановления функции половых органов при наруше-

ниях, травмах и пороках развития. Однако надо понимать, что новые методы, к сожалению, не всегда успешны, поскольку трудно предугадать индивидуальную реакцию организма.

В конференции участвовали специалисты со всей страны, много докладчиков было из регионов. Сейчас врачам на местах доступна вся необходимая информация, литература, есть федеральные рекомендации и стандарты. Все делается для того, чтобы пациенты могли своевременно пройти диагностику и получить адекватное лечение вне зависимости от места проживания. Но, конечно, ошибки случаются, поэтому полезным был доклад с разбором типичных ошибок ведения юных и молодых пациентов с заболеваниями репродуктивных органов.

– Каковы первые впечатления участников?

– Коллеги отмечали, что все прошло на высоком уровне, благодарили за возможность обменяться опытом и получить новые знания. Многие выражали надежду на новую встречу через три года. Тогда можно будет обсудить научный прорыв, если таковой произойдет, или провести анализ накопившихся данных, что тоже очень важно. ☺



• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

⁴ Научный центр неврологии, Москва

Нейропротективное действие миоинозитола: роль в профилактике гипоксических нарушений внутриутробного развития головного мозга

И.Ю. Торшин, к.х.н.¹, О.А. Громова, д.м.н., проф.¹, А.Г. Калачева, к.м.н.², Н.К. Тетрашвили, д.м.н.³, Е.В. Стельмашук, д.б.н.⁴, Л.Г. Хаспекоев, д.б.н.⁴

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Нейропротективное действие миоинозитола: роль в профилактике гипоксических нарушений внутриутробного развития головного мозга // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 26. С. 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-26-8-15

Миоинозитол необходим для синтеза важной группы сигнальных молекул, инозитолфосфатов, которые опосредуют передачу сигнала от рецепторов факторов роста и нейротрансмиттеров. Дотации миоинозитола способствуют профилактике фолатрезистентных пороков развития и нейропротекции мозга плода в условиях ишемии. В работе представлены результаты исследования влияния миоинозитола на рост нейронов мозжечка в культуре в условиях глутаматного стресса. Показано, что миоинозитол достоверно повышал выживаемость нейронов в большей степени (на 17%), чем средства, которые обычно применяются для нейропротекции (комплекс пептидов – на 10%, холиновые препараты – не более чем на 3%). Подтвержденное в настоящей работе прямое нейропротективное действие миоинозитола указывает на значимость его приема во время беременности с целью нейропротекции мозга плода.

Ключевые слова: нейробиология, нейропротекция, нейротрофичность, нейропластичность, развитие мозга плода, миоинозитол

Введение

Нейропротекция мозга плода чрезвычайно важна как на ранних сроках беременности для профилактики врожденных пороков развития мозга, так и в течение всей гестации (особенно в последнем триместре) для профилактики ишемии головного мозга плода.

Аномалии развития центральной нервной системы плода возникают вследствие нарушений процессов размножения, миграции, дифференциации и программированной гибели клеток во время роста эмбриона. Значимый фактор формирования врожденных пороков развития мозга – сахарный диабет, осложняющий течение

беременности не менее чем у 2,4% женщин [1].

Профилактика врожденных пороков развития мозга фолатами неэффективна при так называемых фолатрезистентных пороках развития, поскольку фолаты – далеко не единственный микронутриент, необходимый для развития центральной нервной системы плода. В число главнейших нейроактивных микронутриентов, принимающих комплексное участие в эмбриогенезе и развитии мозга плода, входит миоинозитол (витамин B₈), специфическая разновидность шестиатомных спиртов – инозитолов. Инозитолы (циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексолы) представлены девятью стереоизомерами, из которых именно миоинозитол имеет принципиальное значение для функционирования всех типов клеток (рис. 1). Миоинозитол и его фосфатные производные (инозитолфосфаты, фосфатидинозитоловые липиды) выступают в качестве важных передатчиков сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах.

В реферируемых научных журналах опубликовано более 40 тыс. работ о молекулярно-физиологических механизмах действия миоинозитола,



включающих также результаты клинических исследований. Весь этот массив публикаций по миоинозитолу посредством современных методов интеллектуального анализа данных проанализировали О.А. Громова и соавт. [2]. Было установлено, что производные миоинозитола участвуют в передаче сигналов от рецепторов ростовых факторов и рецептора инсулина [3], расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови [4], модуляции активности нейротрансмиттеров [5] и др. Анализ 120 миоинозитолзависимых белков протеома человека показал, что более половины из них вовлечены в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани (в том числе состояния костей, хряща, кожи и процессов заживления ран). Не менее важно участие миоинозитола в метаболизме сахаров (прежде всего сигнальном каскаде инсулина) и обеспечении функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофический и нейропротективный эффект) (рис. 2) [2]. Аномалии метаболизма миоинозитола ассоциированы с когнитивными нарушениями [6], депрессией [7], диабетической невропатией [8] и др. Фундаментальные и клинические исследования показали, что миоинозитол необходим для обеспечения нейрональной функции, включая синаптическую передачу и физиологические эффекты таких нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, нейромедин. Миоинозитол нужен для нейрогенеза (оказывает нейротрофический эффект), нейропротекции (в том числе защиты клеток сетчатки глаза), осуществления процессов зрения, слуха, вкуса и долговременной потенциации в гиппокампе (поддержка памяти). Столь широкий спектр биологических активностей миоинозитола позволяет предположить, что он может более специфически воздействовать на сигнальные каскады выживания нейронов в условиях стресса (гипоксии, нейротоксичности глутамата, энергетическом дефиците и гипо-

гликемии, дисфункции митохондрий, избыточном воспалении и др.). В настоящей работе проведена валидация нейропротективного действия миоинозитола методами нейробиологии, изучающими влияние веществ непосредственно на нейроны [9–11]. Нейробиологические исследования дают возможность установить прямой нейропротективный эффект препаратов при разных стрессорных воздействиях. Например, при ишемии головного мозга таковыми являются энергетический дефицит, нейротоксичность глутамата, окислительный стресс, дисфункция митохондрий, метаболический ацидоз [12]. Благодаря нейробиологическим исследованиям также можно показать влияние лекарственных средств на конкретные факторы стресса и доказать непосредственный эффект исследуемого препарата в отношении выживания именно нейронов (а не других типов клеток) [13, 14]. В настоящей работе представлены результаты экспериментальной валидации прямого нейропротективного действия миоинозитола в синергичной комбинации с фолиевой кислотой (препарат Фертина – 1000 мг инозита (миоинозитола), 100 мкг фолиевой кислоты в одном саше). Исследования проводились на зернистых нейронах мозжечка новорожденных крыс, выращенных в культуре в условиях глутаматного стресса. Уникальность этих исследований заключается в том, что они позволяют продемонстрировать прямое нейропротективное влияние миоинозитола на нейроны мозга плода. Во-первых, воспроизведение глутаматного стресса физиологически адекватно моделирует условия умеренной ишемии мозга, возникающей при внутриутробном развитии плода. Во-вторых, изучение влияния миоинозитола непосредственно на нейроны, без прохождения через центральное кровообращение, печень и другие системы организма, дает возможность доказать, что именно миоинозитол (а не какие-то другие изменения в организме, вызванные приемом препарата) проявляет нейропротективный эффект.

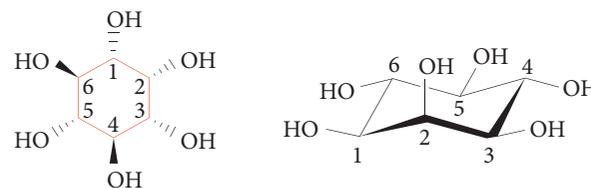


Рис. 1. Химическая структура миоинозитола (цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексаола)



Рис. 2. Результаты анализа биологической и физиологической роли белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола

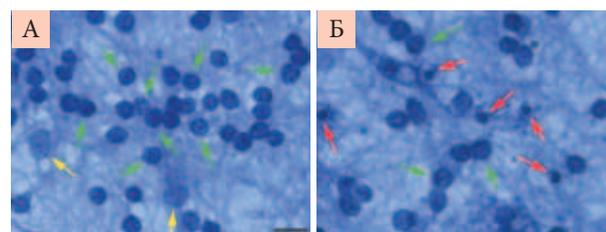
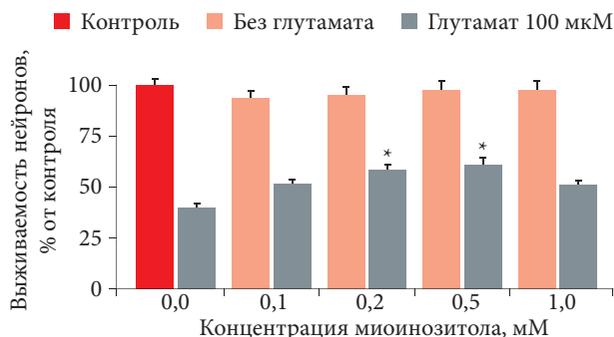


Рис. 3. Культивированные зернистые нейроны мозжечка крыс при действии глутамата: А – контроль; Б – обработка через 24 часа глутаматом. Зеленые стрелки указывают на зернистые нейроны с нормальной морфологией, желтые – на ядра глиальных клеток, красные – на пикнотические ядра погибших нейронов. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Масштаб – 15 мкм



Рис. 4. Влияние глутамата на выживаемость нейронов (подсчет морфологически неизмененных нейронов на фиксированных окрашенных трипановым синим препаратах)



* $p < 0,01$ по сравнению с действием глутамата без добавления вещества.

Рис. 5. Влияние миоинозитола на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка крыс в условиях глутаматного стресса (количество просчитанных полей зрения – 36–45)

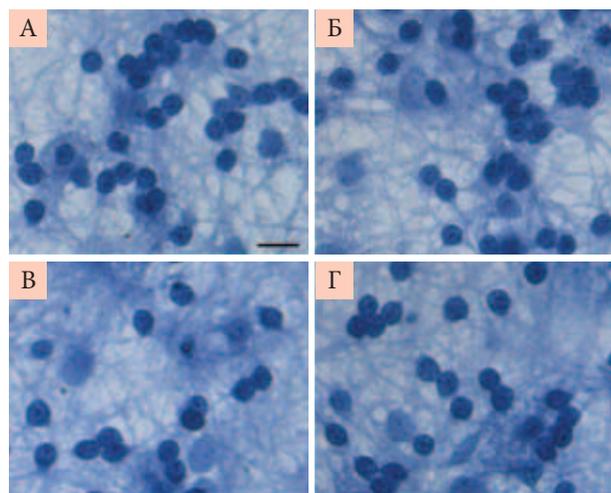
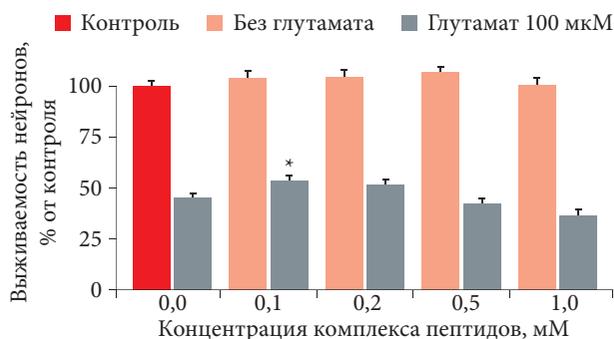


Рис. 6. Культивированные зернистые нейроны мозжечка крыс при действии глутамата и миоинозитола: А – контроль; Б – миоинозитол 0,5 мМ; В – глутамат 100 мкМ; Г – миоинозитол и глутамат. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Масштаб – 15 мкм



* $p < 0,05$ по сравнению с действием глутамата без добавок.

Рис. 7. Влияние комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи, на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка крыс в условиях глутаматного стресса

Материал и методы

В работе использовались семи-восьмисуточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка семидневных крыс по общепринятой методике. Животных умерщвляли летальной дозой эфирного наркоза, после чего пять минут стерилизовали 70%-ным спиртом. Далее извлекали мозжечок и переносили его в пластиковую чашку Петри, которая была заполнена фосфатным буфером, лишенным ионов кальция и магния. Фрагменты ткани инкубировали 15 минут при 37 °С в фосфатном буфере, содержащем 0,05% трипсина, 0,02% этилендиаминтетрауксусной кислоты и 0,8% глюкозы. После инкубации ткань промывали в двух сменах фосфатного буфера и один раз в среде культивирования, затем подвергали механической диссоциации в питательной среде для культивирования. В состав питательной среды входили 90% минимальной среды «Игла», 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 5 мМ КСl и 10 мМ буфера HEPES, рН 7,2–7,4. Суспензию клеток центрифугировали в течение минуты при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в питательной среде.

Культивирование нейронов осуществляли в 96-луночных пластиковых планшетах, покрытых полиэтиленимином или полилизинном (25 мМ хлорида калия). В каждую ячейку планшета добавляли по 0,1 мл суспензии клеток. Культивирование проводили в течение семи-восьми суток в CO₂-инкубаторе, заполненном газовой смесью (95% воздуха + 5% CO₂), при температуре 35,5 °С и относительной влажности 98%. К этому сроку культивированные зернистые нейроны достигали морфологической и нейрохимической зрелости. Состояние культур контролировали ежедневно и на каждом этапе эксперимента путем визуального просмотра в инвертированном микроскопе при фазовом контрасте. Вещества добавляли в среду культивирования на вторые сутки *in vitro* на весь срок культивиро-

вания (до семи суток). Исходя из концентрации вещества в пробирке (10 мМ) его минимально возможное разведение для добавления к культурам, позволяющее сохранить необходимые свойства питательной среды, составляло 1:10, то есть 1 мМ. Благодаря использованию 96-луночных пластиковых планшетов можно было тестировать сразу четыре различные концентрации образцов. Были выбраны следующие концентрации: 0,1, 0,2, 0,5 и 1 мМ. Количественную оценку выживаемости клеток проводили с помощью прямого подсчета живых нейронов. Клетки-зерна легко идентифицировать прижизненно как небольшие (7–10 мкм в диаметре) округлые или овальные нейроны. При окраске фиксированных культур трипановым синим хорошо видны ядра культивированных зернистых нейронов, занимающие большую часть тел нейронов и окруженные тонким ободком цитоплазмы (рис. 3).

Для каждого вещества было выполнено как минимум три эксперимента, причем для всех точек брали по три культуры, в каждой из которых фотографировали и просчитывали по пять последовательных полей зрения (как минимум 45 полей зрения из девяти культур трех независимых экспериментов). Количество нейронов с неизменной морфологией в контрольных культурах принимали за 100%-ную выживаемость. Для статистического анализа использовали тест ANOVA с поправками Бонферрони и Даннета. Отличия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали как среднее ± SEM.

Результаты

По данным предварительного моделирования повреждения культур нейронов глутаматом, было выявлено дозозависимое токсическое влияние глутамата на выживание нейронов (рис. 4). Выбор концентрации глутамата в каждом опыте осуществлялся таким образом, чтобы выживаемость культивированных зернистых нейронов



составляла 30–80% от интактного контроля (что соответствует умеренному глутаматному стрессу). При выживаемости нейронов менее 30% (сильный глутаматный стресс) или более 80% (слабый глутаматный стресс) нейропротективные свойства веществ не так наглядны. Известно, что нейропротективные свойства выявляются, как правило, при достаточно длительном применении. Поэтому в исследовании использовалась отработанная ранее «профилактическая» схема эксперимента: вещество вносилось в среду культивирования на вторые сутки и оставалось там до седьмых суток. Затем проводилась обработка клеток глутаматом и подсчитывалось число выживших нейронов [9]. Нейроцитологические эксперименты были проведены для миоинозитола и трех других нейропротективных средств: комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи, цитидин-5-дифосфохолина, цитидин-5-дифосфохолината лития. В ходе исследования было использовано 1920 культур и выполнены подсчеты более чем для 200 тыс. нейронов.

Миоинозитол не проявлял токсических эффектов и не влиял на выживаемость культивируемых зернистых нейронов в контроле, то есть в «холостом» эксперименте (без добавления глутамата). При воздействии глутамата миоинозитол в концентрации 0,2–0,5 мМ достоверно повышал выживаемость нейронов на 12–17%. Так, при концентрации миоинозитола 0,2 мМ выживаемость нейронов составила $54,9 \pm 2,6\%$, при 0,5 мМ – $59,1 \pm 2,9\%$ (результаты контроля – $42,6 \pm 2,2\%$, рис. 5). Изображения обсчитанных культур нейронов приведены на рис. 6. Другие средства продемонстрировали гораздо менее выраженные нейропротективные свойства. Комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи, показал слабый, но достоверный нейропротективный эффект – увеличение выживаемости на 5–8%. Так, общая выживаемость при концентрации 0,1 мМ составила $53 \pm 3\%$, 0,2 мМ – $52 \pm 3\%$ (в кон-

троле – $45 \pm 2\%$, $p < 0,05$). Более того, при концентрации комплекса пептидов, равной 1,0 мМ, был обнаружен слабый токсический эффект – выживало всего $36,3 \pm 2,6\%$ нейронов (рис. 7). Фотографии культур из просчитанных полей зрения приведены на рис. 8. У остальных исследованных нейропротективных средств непосредственное нейропротективное влияние на выживание нейронов практически отсутствовало. Например, при воздействии цитидин-5-дифосфохолина выживаемость в контроле при действии глутамата составила $59,3 \pm 3,0\%$, а при добавлении цитидин-5-дифосфохолина – не превышала 65% (0,1 мМ – $63,6 \pm 3,6\%$, нет достоверных различий, $p > 0,05$). При этом более высокая концентрация цитидин-5-дифосфохолина (1 мМ) несколько уменьшала выживаемость культивируемых зернистых нейронов – $43,6 \pm 2,4\%$ (рис. 9 и 10). Схожая ситуация наблюдалась и при использовании потенциального нейропротектора цитидин-5-дифосфохолината лития (рис. 11 и 12).

Обсуждение результатов

Результаты проведенного нейроцитологического исследования важны с точки зрения оценки нейропротективных эффектов как миоинозитола, так и «признанных» нейропротекторов. Как было отмечено выше, нейроцитологические исследования уникальны, поскольку позволяют подтвердить прямое нейропротективное влияние изучаемых веществ непосредственно на растущие нейроны плода. В то же время эффект других нейропротекторов может быть опосредованным: фосфохолин, например, может оказывать нейропротективное действие через поддержку функции печени [15]. По результатам проведения настоящей серии экспериментов установлено, что «профилактическое» применение миоинозитола (за пять суток до создания глутаматного стресса) достоверно и существенно (в среднем на 12–17%, $p = 0,01$) повышает выживаемость

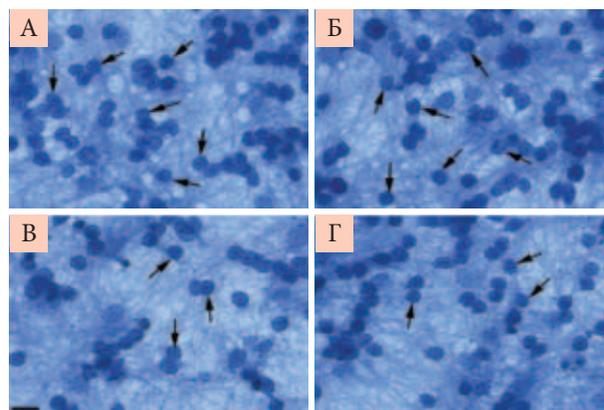
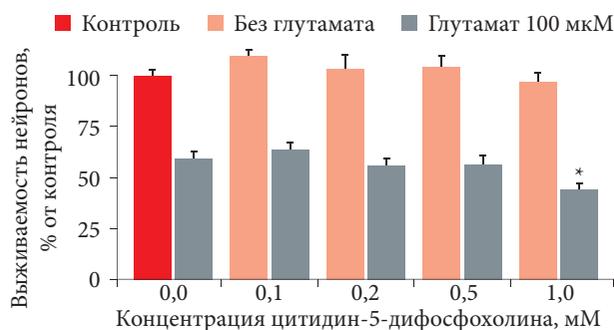


Рис. 8. Культивированные зернистые нейроны мозжечка крыс при действии глутамата и комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи: А – контроль; Б – пептидный экстракт 0,1 мМ; В – глутамат 100 мкМ; Г – глутамат и пептидный экстракт. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны интактные культивированные зернистые нейроны. Масштаб – 15 мкм



* $p < 0,05$ по сравнению с действием глутамата без добавок.

Рис. 9. Влияние цитидин-5-дифосфохолина на выживаемость культивируемых зернистых нейронов мозжечка крыс в условиях глутаматного стресса

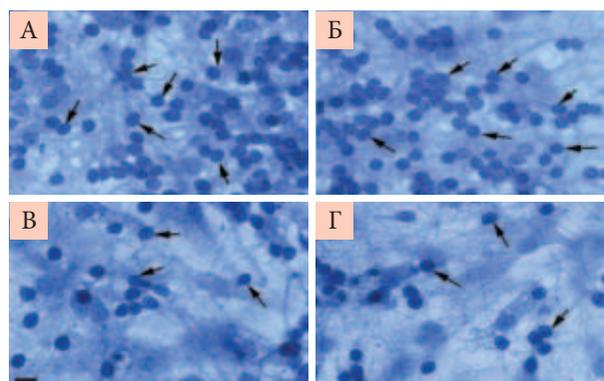
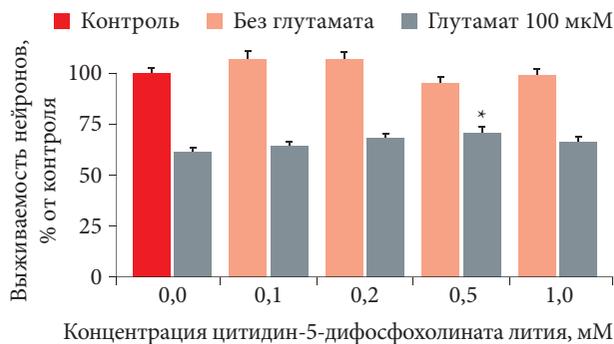


Рис. 10. Культивированные зернистые нейроны мозжечка крыс при действии глутамата и цитидин-5-дифосфохолина: А – контроль; Б – цитидин-5-дифосфохолин 1 мМ; В – глутамат 100 мкМ; Г – глутамат и цитидин-5-дифосфохолин. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны интактные культивированные зернистые нейроны. Масштаб – 15 мкм



* $p < 0,05$ по сравнению с действием глутамата без добавок.
Рис. 11. Влияние цитидин-5-дифосфохолината лития на выживаемость культивируемых зернистых нейронов мозжечка крыс в условиях глутаматного стресса

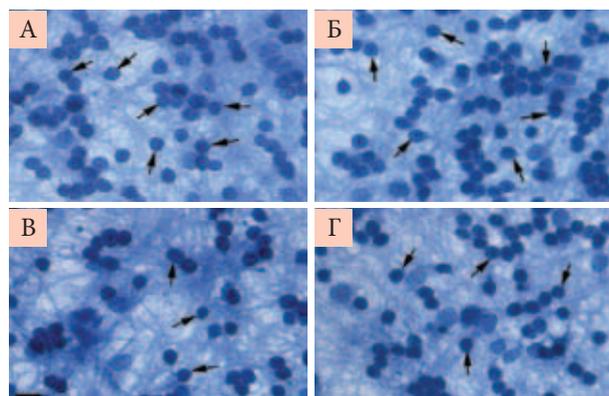


Рис. 12. Культивируемые зернистые нейроны мозжечка крыс при действии глутамата и цитидин-5-дифосфохолината лития: А – контроль; Б – цитидин-5-дифосфохолинат лития 0,5 мМ; В – глутамат 100 мкМ; Г – глутамат и цитидин-5-дифосфохолинат лития. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны интактные культивируемые зернистые нейроны. Масштаб – 15 мкм

нейронов в культуре. Создание глутаматного стресса в культуре нейронов моделирует ишемию мозга плода, в частности при патологических родах. Обогащение клеточной среды миоинозитолом до создания глутаматного стресса соответствует профилактическим дотациям миоинозитола во время беременности. Поэтому полученные результаты нейробиологического исследования имеют значение для антиишемической защиты мозга плода и в ранние, и в поздние сроки гестации. Ишемический стресс, перенесенный эмбрионом в ранние сроки беременности, стимулирует формирование врожденных пороков развития мозга. Они возникают

под действием разнообразных факторов тератогенеза: алкоголя, инфекционных заболеваний, передающихся от матери плоду, ионизирующего излучения, фармацевтических препаратов, никотина, вдыхаемого с сигаретным дымом, и др. Формирование врожденных пороков развития мозга также может быть следствием дисбаланса (как правило, недостатка) факторов роста, необходимых для роста эмбриона: витамина А, фолатов (витамина В₉) и синергичных с ними пиридоксина (витамина В₆), цинка, миоинозитола (витамина В₈) и других эссенциальных микронутриентов [16]. Большинство (более 70%) врожденных пороков развития мозга (в том числе дефекты нервной трубки, расщелины неба) фолатчувствительны, и их формирование можно предупредить дотациями фолатов (предпочтительно в составе витаминно-минеральных комплексов) в ранние сроки беременности. В то же время формирование врожденных пороков развития мозга, несмотря на дотации фолатов, указывает на существование фолатрезистентных врожденных пороков развития мозга (30%). Риск формирования таких пороков развития можно значительно снизить путем приема препаратов миоинозитола [17], поддерживающего эмбриогенез и развитие плода [18]. Установленный непосредственный нейропротективный эффект миоинозитола – важная составляющая эмбриопротективного действия миоинозитола. В частности, трудно переоценить роль миоинозитола в профилактике врожденных пороков развития, связанных с инсулинорезистентностью, поскольку производные миоинозитола участвуют в процессах передачи сигнала от инсулинового рецептора [19]. Истощение миоинозитола в эмбриональной ткани на этапе органогенеза играет, по всей видимости, ведущую роль в индуцировании эмбриопатий, вызываемых гипергликемией. В эксперименте с моделями стрептозотоцинового диабета содержание миоинозитола в эмбри-

онах было ниже на 36% ($p = 0,01$) по сравнению с контролем, ассоциировалось с повышенной частотой нейронных повреждений (17,6% в основной группе и 1,9% в группе контроля, $p < 0,001$) и задержкой развития. Так, длина эмбриона в основной группе составила $3,37 \pm 0,04$ мм по сравнению с $3,87 \pm 0,03$ мм в группе контроля ($p = 0,01$), а число сомитов – $27,5 \pm 0,2$ и $29,1 \pm 0,2$ соответственно ($p = 0,01$) [20]. Миоинозитол способствует уменьшению инсулинорезистентности и одновременно необходим для преодоления негативного воздействия на нейроны повышенных уровней глюкозы. В эксперименте прием миоинозитола приводил к выраженному снижению частоты развития дефектов нервной трубки в модели стрептозотоцинового диабета, которая составила 9,5% в группе миоинозитола и 20,4% в группе контроля ($p < 0,05$) [21]. Анализ фолатчувствительных и фолатрезистентных моделей дефектов нервной трубки [22] в экспериментах по делеции генов позволил установить более 60 генов, инактивация которых приводит к появлению линий мышей с дефектами нервной трубки [23]. Не менее 22 из этих 60 генов кодируют белки и ферменты, активность или уровни которых существенно зависят от определенных микронутриентных кофакторов (таблица). Воздействие миоинозитола (витамина В₈) на процессы роста эмбриона неразрывно связано с активностью сигнального белка протеинкиназы С, которая поддерживает передачу сигнала от белковых факторов роста, гормонов и нейротрансмиттеров (простагландинов, адреналина, ацетилхолина, серотонина, ангиотензина и др.), регулирует вазодилатацию и гликолиз и принципиально важна для процессов роста эмбриона. В эксперименте, проведенном во время нейруляции, было установлено, что противоядием миоинозитола формированию дефектов нервной трубки связано с активностью протеинкиназ С бета 1 и гамма [24].



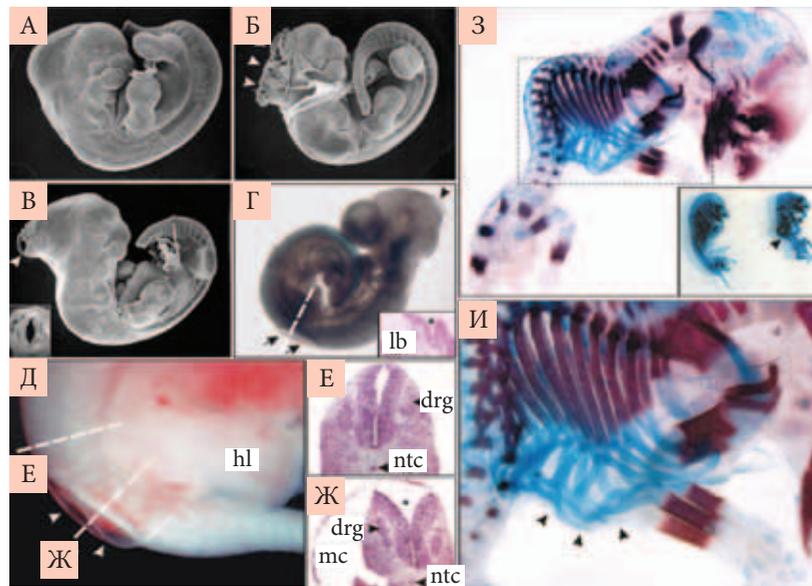
Гены, мутации которых в эксперименте приводят к дефектам нервной трубки, а соответствующие белки нуждаются в определенных микронутриентных кофакторах

Ген	МНК	Функция
ABL, ARG	Mg	Рост и выживание клеток, реконструкция активного цитоскелета в ответ на повреждение ДНК, апоптоз и ряд внеклеточных сигналов
AXD	–	Метаболизм метионина
BRCA1	Zn	Ремонт ДНК в ответ на ее повреждение
GRHL3	B ₈	Нейруляция, линия «закрученный хвост» (curly tail)
DBF4	Zn	Репликация ДНК во время размножения клеток
DNMT3B	B ₉ , Zn	Метилирование ДНК во время роста эмбриона
FGFR1	B ₈	Рецептор факторов роста фибробластов
FOG1	Zn	Дифференцировка мегакариоцитов
GLI3	Zn	Рост хондроцитов, формирование черепа и конечностей
ITGA6	Ca	Интегрин, рецептор ламинина
ITGB1	Mg	Интегрин, рецептор коллагена
JMJ	B ₉	Эмбриональное развитие, в том числе сердца, печени и нервной трубки
MACS	Ca, B ₈	Передача сигнала от рецепторов факторов роста через протеинкиназу C, регуляция актина
MLP	Ca	Движение клетки за счет актинового цитоскелета
PFN1	B ₈	Поддержка структуры цитоскелета
RARA	A	Рецептор ретиноевой кислоты, необходим для роста клеток
TCFAP2A	A	Развитие нервной трубки, глаз, лица
TRP53	Zn	Регулировка роста/апоптоза клеток
PIP5K1C	B ₈	Передача сигнала от рецепторов факторов роста
IP3R1	B ₈	Передача сигнала от рецепторов факторов роста
ITPK1	B ₈	Передача сигнала от рецепторов факторов роста

Примечание. МНК – микронутриентный кофактор.

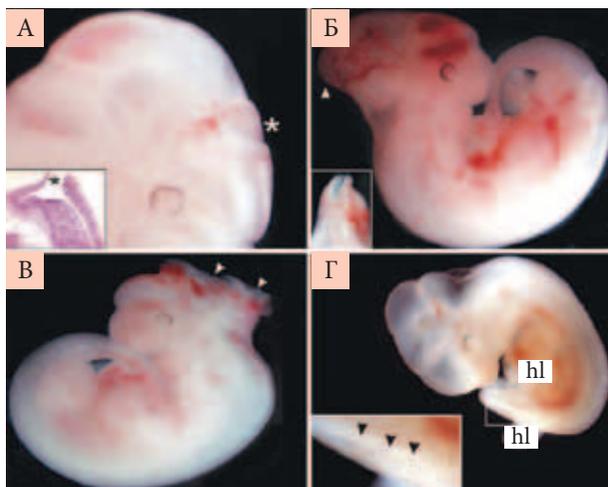
Рассмотрим несколько генов/белков, перечисленных в таблице. В частности, фермент инозитол-1,3,4-трифосфат-5/6-киназа (ген ITPK1) – ключевой регуляторный фермент синтеза сигнальной молекулы инозитолгексафосфата (IP6) – внутриклеточной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции ионных каналов, транспорте нутриентов и строительных материалов через клеточную мембрану (эндоцитозе, экзоцитозе), транскрипции и репарации ДНК [25]. Животные с делецией/инактивацией гена жизнеспособны, фертильны, но у их эмбрионов часто обнаруживались дефекты нервной трубки, осевые дефекты скелета, замедление роста и повышенная гибель нейронов (рис. 13) [26]. Таким образом, миоинозитолзависимый фермент ITPK1 необходим для адекватного развития нервной трубки и профилактики дефектов нервной трубки (рис. 14) [25].

Фермент фосфатидинозитол-4-фосфат-5-киназа (PIP5K, ген PIP5K1C) катализирует синтез одной из основных внутриклеточных сигнальных молекул – фосфатидинозитола дифосфата (PIP2). Изоформа фермента PIP5K-гамма необходима для развития сер-



Примечание. Drg – ганглии задних корешков; hl – задние конечности; lb – зачатки конечностей; mc – миелицеле; ntc – хорда.

Рис. 13. Дефекты нервной трубки и осевые пороки развития скелета в эмбрионах, гомозиготных по инактивации инозитол-1,3,4-трифосфат-5/6-киназы (гена ITPK1). А–В – сканирующие электронные микрофотографии эмбрионов на 11-е сутки (E11.5): А – нормальный эмбрион; Б и В – два представителя того же помета с различной степенью экзэнцефалии (обозначено стрелками), на вставке – открытая нервная трубка. Г – X-gal-окраска мест экспрессии дефектного гена ITPK1 у эмбриона с экзэнцефалией (обозначено стрелками) и расщеплением позвоночника (обозначено стрелками). Пунктирная линия указывает на ориентацию среза ткани, показанной на вставке, звездочка на вставке – на открытый конец нервной трубки. Д – образующееся миеломенингоцеле (обозначено стрелками) в эмбрионе E11.5. Пунктирные линии указывают на ориентацию срезов ткани через неповрежденную часть нервной трубки (Е) и открытую часть нервной трубки (Ж, звездочка). З, И – скелеты эмбрионов E14.5, окрашенные ализарином красным и ализарином красным для визуализации хряща и кости соответственно, на вставке – другие эмбрионы помета, один из которых имеет кифосколиоз (обозначено стрелкой). Обратите внимание на неправильно сформированные ребра (обозначено стрелками в И)



Примечание. НЛ – задние конечности.

Рис. 14. Дефекты нервной трубки при делециях гена *ГТРК1*: А – экзэнцефалия эмбриона, 12-е сутки (E12.5), на вставке – окраска эозинем разреза открытой нервной трубки (обозначено звездочкой); Б – экзэнцефалия, 12-е сутки, на вставке – дорсальный вид на открытую нервную трубку (обозначено стрелкой); В – тяжелая экзэнцефалия, 11-е сутки; Г – расщепленные задние конечности в сочетании с хвостовым дефектом нервной трубки, 12-е сутки, показана открытая и искривленная нервная трубка (обозначено стрелками)

дечно-сосудистой и центральной нервной систем. Целенаправленная инактивация гамма-изофермента PIP5K в эксперименте вызывала многочисленные нарушения роста клеток и развития тканей, в том числе приводящие к сердечной недостаточности, усилению гибели нейронов и дефектам нервной трубки [27].

Заключение

Ишемические повреждения центральной нервной системы плода – основная причина многочисленных заболеваний нервной системы у новорожденных. На ранних сроках беременности хроническая ишемия центральной нервной системы приводит к порокам развития мозга, на поздних сроках она ассоциирована с высоким риском асфиксии в родах, дискоординацией родовой деятельности, повышенным риском постгипоксической энцефалопатии – так называемой минимальной мозговой дисфункции и детского церебрального паралича. Хроническая ишемия мозга плода усугубляется на фоне инсулинорезистентности и глюкозотолерантности. Миоинозитол необходим для синтеза инозитолфосфатов и фосфатидилинозитоловых липидов, которые опосредуют передачу сигнала от рецепторов факторов роста и нейротрансмиттеров внутрь клетки. Эти производные миоинозитола крайне важны для развивающегося мозга, поскольку обеспечивают адекватную коммуникацию между нейронами, снижают хроническую ишемию нейронов и защищают от негативных эффектов глюкозотолерантности. Представленные в работе результаты подтверждают выраженное нейропротективное влияние миоинозитола на рост ней-

нов в культуре в условиях глутаматного стресса (повышение выживаемости нейронов в среднем на 17%). Прямое нейропротективное действие миоинозитола указывает на значимость его использования как для профилактики пороков развития, возникающих на ранних сроках, так и для нейропротекции мозга плода на поздних сроках гестации. Подчеркнем, что в дотациях миоинозитола особенно нуждаются беременные, рацион которых перегружен углеводами, женщины с диабетом (в том числе гестационным), женщины, ранее родившие ребенка с пороком развития.

Существенное преимущество микронутриентной поддержки беременности миоинозитолом – высокая безопасность его применения. Даже крайне высокие дозы миоинозитола (12 г/сут) вызывают только легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноту, метеоризм, диарею) [28], в то время как в реальной клинической практике даже в гораздо меньших дозах (0,5–4 г/сут), эффективных и полностью безопасных, миоинозитол положительно влияет на развитие мозга плода. ❀

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 19-07-00356, 17-07-01419)

Литература

1. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / Росстат. М., 2017.
2. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 32. С. 32–41.
3. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // Int. J. Exp. Diabetes Res. 2002. Vol. 3. № 1. P. 47–60.
4. Rapijko P.J., Northup J.K., Evans T. et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate // Biochem. J. 1986. Vol. 240. № 1. P. 35–40.
5. Fu C., Xu J., Cheng W. et al. Neuronal migration is mediated by inositol hexakisphosphate kinase 1 via α -actinin and fo-
6. cal adhesion kinase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 8. P. 2036–2041.
7. Walecki J., Barcikowska M., Ćwikla J.B., Gabryelewicz T. N-acetylaspartate, choline, myo-inositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI) // Med. Sci. Monit. 2011. Vol. 17. № 12. P. MT105–MT111.
8. Coupland N.J., Ogilvie C.J., Hegadoren K.M. et al. Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. № 12. P. 1526–1534.
9. Holub B.J. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids // Annu. Rev. Nutr. 1986. Vol. 6. P. 563–597.
10. Андреева Н.А., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К. и др. Нейропротективные эффекты ноотропного дипептида ГВС-111 при кислородно-глюкозной депривации, глутаматной токсичности и оксидативном стрессе in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 10. С. 418–421.



10. *Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Исаев Н.К.* Влияние глутамина на гибель культивируемых зернистых нейронов, индуцированную глюкозной депривацией и химической гипоксией // *Биохимия*. 2010. Т. 75. № 8. С. 1150–1156.
11. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др.* Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия Церебролизина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 3. С. 65–72.
12. *Guo M.F., Yu J.Z., Ma C.G.* Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia // *Folia Neuropathol*. 2011. Vol. 49. № 2. P. 78–87.
13. *Ганнушкина И.В., Шафранова В.П., Рясина Т.В.* Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. М.: Медицина, 1977.
14. *Hernández-Fonseca K., Cárdenas-Rodríguez N., Pedraza-Chaverri J., Massieu L.* Calcium-dependent production of reactive oxygen species is involved in neuronal damage induced during glycolysis inhibition in cultured hippocampal neurons // *J. Neurosci. Res*. 2008. Vol. 86. № 8. P. 1768–1780.
15. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Мультимодальный эффект Церебролизина против воинствующего редукционизма // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2008. Т. 40. № 3. С. 83–91.
16. *Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C.* Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2011. Vol. 91. № 11. P. 962–965.
17. *Cavalli P., Tedoldi S., Riboli B.* Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2008. Vol. 82. № 7. P. 540–542.
18. *Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R.* Involvement of inositol in reproduction // *Nutr. Rev*. 2002. Vol. 60. № 3. P. 80–87.
19. *Eriksson U.J., Wentzel P.* Diabetic embryopathy // *Methods Mol. Biol*. 2012. Vol. 889. P. 425–436.
20. *Akashi M., Akazawa S., Akazawa M. et al.* Effects of insulin and myo-inositol on embryo growth and development during early organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats // *Diabetes*. 1991. Vol. 40. № 12. P. 1574–1579.
21. *Khandelwal M., Reece E.A., Wu Y.K., Borenstein M.* Dietary myo-inositol therapy in hyperglycemia-induced embryopathy // *Teratology*. 1998. Vol. 57. № 2. P. 79–84.
22. *Copp A.J., Greene N.D.* Neural tube defects: prevention by folic acid and other vitamins // *Indian J. Pediatr*. 2000. Vol. 67. № 12. P. 915–921.
23. *Juriloff D.M., Harris M.J.* Mouse models for neural tube closure defects // *Hum. Mol. Genet*. 2000. Vol. 9. № 6. P. 993–1000.
24. *Cogram P., Hynes A., Dunlevy L.P. et al.* Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol // *Hum. Mol. Genet*. 2004. Vol. 13. № 1. P. 7–14.
25. *Majerus P.W., Wilson D.B., Zhang C. et al.* Expression of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) and its role in neural tube defects // *Adv. Enzyme Regul*. 2010. Vol. 50. № 1. P. 365–372.
26. *Wilson M.P., Hugge C., Bielinska M. et al.* Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. № 24. P. 9831–9835.
27. *Wang Y., Lian L., Golden J.A. et al.* PIP5KI gamma is required for cardiovascular and neuronal development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. № 28. P. 11748–11753.
28. *Carlomagno G., Unfer V.* Inositol safety: clinical evidences // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011. Vol. 15. № 8. P. 931–936.

Neuroprotective Effect of Myo-Inositol: Role in the Prevention of Hypoxic Disorders of Intrauterine Development of the Brain

I.Yu. Torshin, PhD¹, O.A. Gromova, MD, PhD, Prof.¹, A.G. Kalacheva, PhD², N.K. Tetrushvili, MD, PhD³, E.V. Stelmashook, DBSci, PhD⁴, L.G. Khaspekov, DBSci, PhD⁴

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

⁴ Scientific Center of Neurology, Moscow

Contact person: Olga A. Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Myo-inositol is the basis for the synthesis of an important group of signal molecules, inositolphosphates, which mediate signal transmission from receptors of growth factors and neurotransmitters. Grants myo-inositol promotes the prevention of folate-resistant defects and neuroprotection of the fetal brain ischemia. The paper presents the results of a study of the effects of myo-inositol on the growth of cerebellar neurons in culture under glutamate stress. It is shown that the effects of myo-inositol on the survival of neurons (17%) exceed the effects of drugs that are usually used for neuroprotection (peptide extracts – 10%, choline preparations – no more than 3%). Confirmed in the present work, a direct neuroprotective effect of myo-inositol indicates the importance of the use of myo-inositol during pregnancy with the aim of neuroprotection of the fetal brain.

Key words: neurocytology, neuroprotection, neurotrophines, neuroplasticity, brain development of the fetus, myo-inositol

ЖЕНКОЛОГИЯ

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Эффективность применения препарата Дисменорм в терапии первичной дисменореи у девочек в пубертатном периоде

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2}, Г.М. Тургунова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Гульноза Мурадждонова Тургунова, gumed84@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Эффективность применения препарата Дисменорм в терапии первичной дисменореи у девочек в пубертатном периоде // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 26. С. 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-26-16-24

Представлены результаты исследования эффективности препарата Дисменорм в течение трех месяцев при первичной дисменорее у девушек-подростков 14–18 лет. Прием препарата не только позволял снизить частоту и выраженность болевых ощущений во время менструации, но и способствовал улучшению состояния в целом, купируя психоэмоциональные, нейровегетативные и эндокринные симптомы и повышая качество жизни.

Ключевые слова: первичная дисменорея, пубертатный период, Дисменорм

Цель исследования

Оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Дисменорм в лечении первичной дисменореи у девушек-подростков 14–18 лет.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Морозовской детской городской клинической больницы (Москва) в период с сентября 2018 г. по март 2019 г. Предполагалось, что это будет проспективное открытое несравнительное наблюдательное исследование.

В исследование включались пациентки с подтвержденным диагнозом «первичная дисменорея» (N94.4) легкой и средней степени тяжести при условии получения письменного информированного согласия на участие в исследовании (или согласия представителя, если пациентка моложе 15 лет). Пациентки с первичной дисменореей тяжелого течения, заболеваниями, не позволяющими следовать требованиям протокола, а также не выразившие письменного согласия на участие, в исследование не включались.

В ходе исследования спонтанно сформировалась группа сравнения. Часть пациенток, полностью соответствовавших критериям включения (при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного самими девушками или их законными представителями), отказалась принимать

Реализация репродуктивной функции женщины в современных условиях показывает, что подготовка к материнству должна начинаться задолго до наступления зрелого возраста. Этим объясняется пристальный научный интерес к вопросам полового созревания как наиболее важного этапа формирования функциональной активности женской половой системы [1]. В настоящее время одной из актуальных проблем подростковой гинекологии остается дисменорея – симптомокомплекс, включающий широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений, сопровождающих менструацию. Ведущее проявление дисменореи – болевой синдром, который возникает в первый день менструации или за несколько дней до нее и продолжается в течение всей менструации и даже после нее [2, 3].

По данным последних публикаций, частота дисменореи в структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков

занимает одно из ведущих мест, составляя от 43 до 90% [2, 4].

Трудность лечения дисменореи у девочек пубертатного возраста связана с большим количеством обуславливающих ее факторов. Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных отклонений требует поиска комплексного и одновременно более дифференцированного подхода к лечению этого заболевания [4–9].

Несовершенство системы регуляции менструальной функции в подростковом периоде, ее высокая чувствительность к факторам внешней и внутренней среды обуславливают применение препаратов природного происхождения, имеющих преимущества благодаря многоцелевому действию и благоприятному профилю безопасности. В литературе есть данные о положительном опыте использования такого препарата (Дисменорм) в лечении синдрома предменструального напряжения у женщин в возрасте от 16 до 40 лет, главным образом в возрасте 20–28 лет [10].



препарат Дисменорм для лечения первичной дисменореи. Преобладали две точки зрения – сомнение в способности препаратов природного происхождения оказывать терапевтическое действие при первичной дисменорее и скептическое отношение к первичной дисменорее как к проблеме. Эти пациентки, опираясь на собственное мнение и мнение родителей, предпочли использовать симптоматические препараты: спазмолитики, обезболивающие из группы нестероидных противовоспалительных средств и успокаивающие препараты (Глицин или Пантогам).

Исследование предусматривало три обязательных визита. Визит 1 осуществлялся в период пребывания пациенток в стационаре (плановая госпитализация с целью обследования и подтверждения диагноза «первичная дисменорея»). Визит 2 проводился спустя месяц от начала наблюдения. Если период между датой визита 1 (и соответственно началом приема исследуемого препарата) и датой возможного возникновения признаков первичной дисменореи в очередной менструальный цикл оказывался менее 14 дней (то есть продолжительность приема исследуемого препарата перед очередным возникновением симптомов первичной дисменореи составляла менее 14 дней), визит 2 назначался после завершения следующего менструального цикла. Заключительный визит – визит 3 был запланирован спустя три месяца от начала участия в исследовании.

Всем участницам во время пребывания в отделении гинекологии (период, предшествующий визиту 1 и совпадающий с ним) было проведено стандартное комплексное обследование: гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и при необходимости молочных желез, консультация педиатра, эндокринолога. В ходе всех визитов врач-исследователь оценивал степень выраженности признаков первичной дисменореи и фиксировал их

в соответствующих разделах специально разработанной индивидуальной регистрационной карты. Участницам, вошедшим в основную группу, назначался Дисменорм по одной таблетке три раза в день на протяжении трех менструальных циклов. Дисменорм (регистрационный № 010593-261017) – комплексный препарат природного происхождения. Он разработан и производится фармацевтической компанией DHU-Arzneimittel GmbH&Co. KG (Германия) по технологии, позволяющей достигать высоких терапевтических результатов при применении комбинации из стандартных и низких терапевтических доз и концентраций с повышением профиля безопасности. В 1978 г. препарат получил международную регистрацию, в настоящее время разрешен к применению и широко используется в странах Европы и Азии. Показанием к назначению препарата Дисменорм в Российской Федерации является лечение синдрома предменструального напряжения и функциональных нарушений менструального цикла у девочек (в возрасте от 12 лет и старше) и взрослых женщин [11]. В состав препарата входят витамин священный (*Vitex agnus-castus*), прорезел луговой (*Pulsatilla praetinsis*), розмарин (*Rosmarinus officinalis*), комплекс биологически активных веществ, полученных из пчелы медоносной (*Apis mellifica*).

Согласно многочисленным исследованиям механизма фармакологического действия компонентов препарата Дисменорм, в состав основного действующего компонента *Vitex agnus-castus* (125 мг – одна из самых высоких концентраций среди всех препаратов, зарегистрированных на территории РФ) входят фитоэстрогены, и потому он реализует действие как агонист дофаминовых D₂-рецепторов (регуляция продукции пролактина) [12], агонист мю и каппа-опиоидных рецепторов [13] и селективный агонист эстрогеновых рецепторов второго типа [14]. Это объясняет его высокую клиническую эффектив-

ность в терапии синдрома предменструального напряжения, подтвержденную результатами многочисленных контролируемых клинических исследований и метаанализов [15–17].

Apis mellifica оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие за счет ряда биологически активных веществ (мелиттина, апамина, МСД-пептида, адолапина, фосфолипазы A₂) [18].

Pulsatilla praetinsis содержит низкомолекулярные лактоны жирных кислот (ранункулин, анемонин, протоанемонин), триптериновые сапонины (бета-ситостерин, стигмастерин, гедерагенин), дубильные вещества, сапонины, хелидоновую кислоту. Устраняет вариабельность ритма, обильность кровопотери, нерегулярность наступления менструации, нормализует соотношение гонадотропных гормонов, что в свою очередь приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. Показан при аменорее, олигоменорее, гипоменорее, недостаточности функции яичников, устраняет вариабельность ритма, силы и времени наступления менструации, оказывает успокаивающее и болеутоляющее действие [19].

Rosmarinus officinalis включает эфирное масло, содержащее камфору, 1,8-цинеол, альфа-пинен, борнеол, борнилацетат, лимонен, линалоол, вербенон, альфа-терпинен, дитерпеновые фенолы, фитостероиды и терпены: девять органических кислот – производных коричной кислоты (кумаровая, оксибензойная и др.), флавоны (цирзимаритин, генкванин, диосметин, лютеолин, эриодиктиол). Оказывает спазмолитическое, противосудорожное, желчегонное, гепатопротективное, анальгезирующее действие, регулирует местный кровоток. Показан при аменорее и менструальных спастических болях [20].

Оценка эффективности терапии препаратом Дисменорм проводилась с применением ряда инструментов. С помощью Визуальной аналоговой шкалы (длина шкалы 10 см, где 1 см соответствует

1 баллу) определялся уровень боли. Модифицированная шкала использовалась для оценки выраженности комплекса проявлений первичной дисменореи, объединенных в группы (всего 22 параметра):

- психоэмоциональные симптомы (раздражительность/агрессивность, депрессия/плаксивость, изменчивость настроения, затрудненное сосредоточение, нарушения сна, утомляемость);
- нейровегетативные симптомы (озноб/приливы/потливость, головная боль, парестезии/боли в мышцах и суставах, одышка, изменения артериального давления, ощущение боли в сердце/сердцебиения, тошнота/рвота, метеоризм/нарушение стула);
- обменно-эндокринные симптомы (изменение аппетита, повышенная жажда, прибавка массы тела, акне, нагрубание/болезненность молочных желез, отеки, полиурия);
- трофические симптомы (зуд/сыпь на коже).

Степень выраженности этих признаков составляла от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – признак выражен слабо, 2 балла – средняя выраженность признака, 3 балла – признак выражен максимально (максимальная оценка – 66 баллов).

В качестве первичного критерия эффективности препарата Дисменорм были выбраны средние значения оценки боли внизу живота по Визуальной аналоговой шкале, суммарный индекс тяжести первичной дисменореи (включая данные Визуальной аналоговой

шкалы) и их изменения на визитах 2 и 3 по схеме «было – стало». Средние значения выраженности отдельных признаков первичной дисменореи (здесь и далее – развившихся в связи с менструальным циклом 1 – визит 2 и менструальными циклами 2 и 3 – визит 3), среднее количество симптомов и их изменения («было – стало») на визитах 2 и 3 были вторичными критериями эффективности.

Безопасность применения препарата Дисменорм оценивалась по наличию выявленных на визитах 2 и 3 нежелательных явлений, их характеру и связи с приемом препарата.

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 10.0. Использовали параметрические критерии для оценки непрерывных и интервальных случайных величин и непараметрические для получения оценок о равенстве/неравенстве долей пациентов при их сравнении на разных визитах, анализе частот сравниваемых признаков, а также для оценки непрерывных и интервальных случайных величин при нарушении требования нормальности выборочного распределения (проверка на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова). Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных (независимых) группах, применяли U-критерий Манна – Уитни, различий непрерывных переменных, полученных в одной группе на двух разных визитах, – критерий Вил-

коксона, при проведении частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5).

Результаты и их обсуждение

Всего было обследовано 76 девушек в возрасте от 14 до 18 лет с симптомами первичной дисменореи. Все они полностью соответствовали критериям включения и не имели признаков, относящихся, согласно протоколу, к критериям невключения в исследование. Основную группу составили 50 пациенток. 26 пациенток отказались от приема исследуемого препарата, что позволило сформировать из них группу сравнения.

Характеристики групп приведены в табл. 1. Группы не отличались по возрасту (средний возраст – 16 лет) и возрасту менархе (в среднем 11–12 лет). Примерно по 2/3 пациенток в группах имели регулярный менструальный цикл (средняя продолжительность – 28 дней). Доля пациенток с продолжительностью цикла выше 29 дней составила 10% в основной группе и 12% в группе сравнения, с продолжительностью цикла менее 26 дней – 6 и 8% соответственно. У подавляющего количества девушек менструация была умеренной по объему и продолжительности (выделения продолжались порядка пяти дней), и эти характеристики не имели значимых различий в обеих группах. Каждая шестая участница из основной группы и каждая четвертая из группы сравнения были сексуально активны, большинство из них использовали барьерный метод контрацепции. Основным симптомом первичной дисменореи к моменту включения в исследование (боль внизу живота) регистрировался у всех пациенток обеих групп. Его выраженность, оцененная по Визуальной аналоговой шкале, в среднем не превышала 8 баллов (табл. 2). Из остальных регистрируемых симптомов наиболее часто (в 70–80% случаев) встречались психоэмоциональные нарушения (раздражительность/агрес-

Таблица 1. Краткие характеристики исследуемых групп

Признак	Основная группа	Группа сравнения
Число пациенток, абс.	50	26
Средний возраст, лет, M ± SD	16,3 ± 1,34	16,1 ± 1,29
Возраст менархе, лет, M ± SD	11,9 ± 1,27	11,6 ± 1,38
Регулярный менструальный цикл, %	76	77
Средняя продолжительность менструального цикла, дни, M ± SD	28,3 ± 2,69	28,0 ± 2,66
Укороченный менструальный цикл, %	6	8
Удлиненный менструальный цикл, %	10	12
Средняя продолжительность выделений, дни, M ± SD	4,9 ± 1,59	5,1 ± 1,37
Сексуальная активность, %	16	23
Барьерный метод контрацепции, %	75	66



сивность, депрессия/плаксивость, эмоциональная неустойчивость), нарушение сна, утомляемость, метеоризм/нарушения стула по типу запора или диареи, масталгия. Реже всего (не чаще 30% в обеих группах) отмечались одышка, колебания артериального давления, тошнота/рвота, изменение аппетита и прибавка массы тела. Выраженность отдельных признаков первичной дисменореи к моменту включения в исследование была в основном умеренной и оценивалась в 1–2 балла. Среднее количество симптомов в основной группе и группе сравнения было сопоставимым – $12,1 \pm 2,24$ и $11,7 \pm 3,49$ соответственно. Суммарный индекс тяжести первичной дисменореи до начала исследования составил $23,7 \pm 3,05$ в основной группе и $21,9 \pm 4,68$ балла в группе сравнения соответственно (отмечалось некоторое преобладание тяжести течения первичной дисменореи в основной группе). У семи (14%) пациенток основной группы и четырех (15%) пациенток группы сравнения значения суммарного индекса приближались к 50% от его максимального значения.

С учетом того что, согласно последним данным, патогенетически дисменорея за счет сенсibilизации к ряду эндогенных веществ, играющих значительную роль в активации ноцицептивной системы, и понижения общего порога болевой чувствительности является фактором риска других гипералгезий [3], оценивался еще один интегральный показатель – суммарный индекс боли. Он рассчитывался как сумма выраженности в баллах (максимальное значение – 19 баллов) боли внизу живота, головной боли, парестезий, болезненности в суставах и мышцах, масталгии. Выраженность и изменения суммарного индекса боли («было – стало») в дальнейшем на визитах 2 и 3 также были отнесены ко вторичным признакам эффективности. Исходные значения суммарного индекса боли в группах в среднем не превышали 10 баллов, однако у пяти (10%) пациенток основной группы и двух

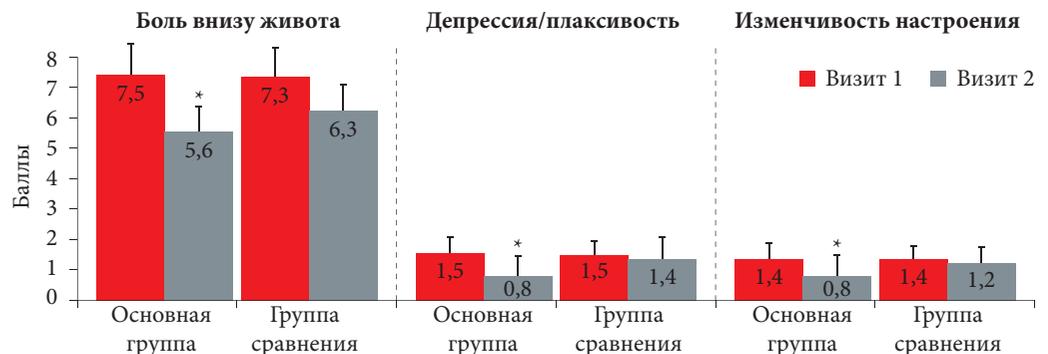
Таблица 2. Средняя выраженность отдельных симптомов первичной дисменореи до лечения, $M \pm SD$

Признак	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 26)
Количество симптомов, абс.	$12,1 \pm 2,24$	$11,7 \pm 3,49$
Боль внизу живота, баллы	$7,4 \pm 0,99$	$7,3 \pm 0,97$
Раздражительность/агрессивность, баллы	$1,5 \pm 0,59$	$1,4 \pm 0,50$
Депрессия/плаксивость, баллы	$1,5 \pm 0,56$	$1,4 \pm 0,51$
Изменчивость настроения, баллы	$1,3 \pm 0,54$	$1,3 \pm 0,48$
Затрудненное сосредоточение, баллы	$1,4 \pm 0,50$	$1,4 \pm 0,51$
Нарушения сна, баллы	$1,4 \pm 0,50$	$1,4 \pm 0,50$
Утомляемость, баллы	$1,5 \pm 0,49$	$1,5 \pm 0,51$
Озноб/приливы жара/потливость, баллы	$1,3 \pm 0,48$	$1,2 \pm 0,41$
Головная боль/головокружение, баллы	$1,3 \pm 0,47$	$1,2 \pm 0,46$
Парестезии/боль в мышцах/боль в суставах, баллы	$1,3 \pm 0,47$	$1,2 \pm 0,42$
Одышка, баллы	$1,1 \pm 0,35$	$1,0 \pm 0,00$
Колебания артериального давления, баллы	$1,2 \pm 0,43$	$1,2 \pm 0,44$
Ощущение сердцебиения/болезненность, баллы	$1,3 \pm 0,49$	$1,3 \pm 0,48$
Тошнота/рвота, баллы	$1,3 \pm 0,51$	$1,2 \pm 0,50$
Метеоризм/нарушение стула, баллы	$1,5 \pm 0,50$	$1,5 \pm 0,51$
Изменение аппетита, баллы	$1,3 \pm 0,48$	$1,5 \pm 0,54$
Повышенная жажда, баллы	$1,4 \pm 0,50$	$1,3 \pm 0,48$
Прибавка массы тела, баллы	$1,3 \pm 0,51$	$1,4 \pm 0,54$
Акне, баллы	$1,7 \pm 0,46$	$1,5 \pm 0,51$
Масталгия (нагрубание/болезненность молочных желез), баллы	$1,3 \pm 0,48$	$1,2 \pm 0,43$
Отеки, баллы	$1,2 \pm 0,42$	$1,3 \pm 0,48$
Полиурия, баллы	$1,3 \pm 0,48$	$1,4 \pm 0,52$
Зуд/сыпь на коже, баллы	$1,2 \pm 0,42$	$1,1 \pm 0,35$
Суммарный индекс тяжести первичной дисменореи, баллы	$23,7 \pm 3,05^*$	$21,9 \pm 4,68$
Суммарный индекс боли, баллы	$9,5 \pm 1,68$	$9,1 \pm 1,68$

* Различия между группами статистически значимы, U-критерий, $p = 0,031$.

(8%) пациенток группы сравнения были выше – 12–14 баллов. Визит 2, согласно протоколу, проводился после завершения одного менструального цикла (так, чтобы пациентки основной группы принимали препарат Дисменорм не менее 14 дней до начала первой

в рамках исследования менструации). Все пациентки, включенные в исследование, осуществили визит 2. Согласно результатам обследования на этом этапе, в основной группе отмечалась заметная положительная динамика (рис. 1–3, табл. 3).



* Межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

Рис. 1. Выраженность некоторых симптомов первичной дисменореи на визитах 1 и 2

Обращает на себя внимание, что среднее количество симптомов первичной дисменореи в группе пациенток, получавших исследуемый препарат, заметно уменьшилось (на 2,4). В группе, представительницы которой не придерживались систематической терапии первичной дисменореи и применяли симптоматические препараты по необходимости, подобной динамики не наблюдалось. Кроме того,

в группе Дисменорма отмечалось более значительное уменьшение выраженности ведущего симптома первичной дисменореи (боли в животе) и суммарных индексов, а также значимое снижение выраженности психоэмоциональных признаков (см. рис. 1). Выраженность симптомов первичной дисменореи тоже заметно уменьшилась (см. табл. 3).

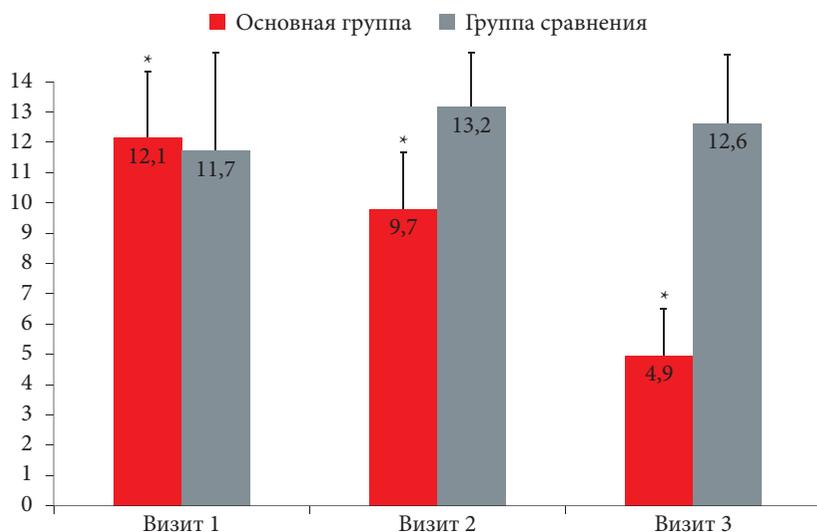
На заключительном визите 3 оценивались результаты трехмесяч-

ного лечения, с учетом того что наблюдение за каждой участницей исследования осуществлялось на фоне не менее чем трех менструальных циклов. Шесть участниц группы сравнения отказались продолжать участие в исследовании, поскольку не отметили сколько-нибудь значимого улучшения состояния. Таким образом, на визите 3 анализировались данные 50 пациенток основной группы и 20 пациенток группы сравнения. Среднее количество симптомов, выявленных у пациенток за два менструальных цикла после визита 2, в основной группе существенно сократилось с $9,7 \pm 1,96$ до $4,9 \pm 1,58$ (см. рис. 2). В группе сравнения подобной динамики не отмечалось.

Средние значения выраженности отдельных признаков первичной дисменореи, возникших в рамках второго и третьего менструального цикла и зарегистрированных врачами со слов пациенток, представлены в табл. 4. К завершению исследования данные показатели существенно снизились в обеих группах. По сравнению с результатами лечения в первый месяц в группе Дисменорма значителей были статистически значимо менее выраженными, чем в группе сравнения (см. рис. 3). Отчетливо уменьшилась выраженность первичной дисменореи как по суммарному клиническому индексу, так и прицельно по индексу боли. Более существенная динамика наблюдалась в основной группе, начиная с результатов, полученных через месяц (визит 2), и сохранялась на протяжении всего исследования (в течение трех месяцев) с отчетливым нарастанием лечебного эффекта.

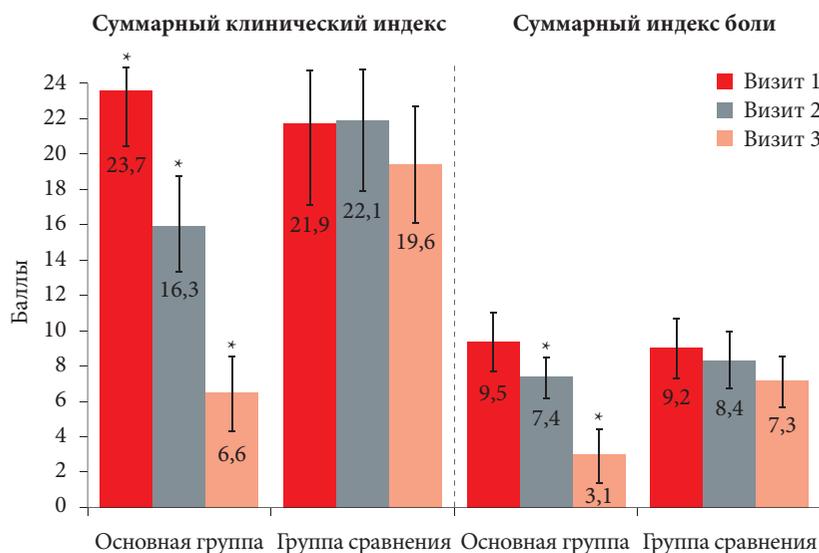
Во время всего наблюдения не зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций, имевших выраженную связь с применением препарата Дисменорм.

Следует подчеркнуть, что приблизительно 1/3 девушек в возрасте от 14 до 18 лет, а также их матери парадоксально отнеслись к первичной дисменорее. С одной



* Межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

Рис. 2. Количество симптомов первичной дисменореи на визитах 1–3



* Межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

Рис. 3. Показатели суммарных индексов тяжести первичной дисменореи на визитах 1–3



стороны, получив направление в гинекологическое отделение стационара, они были в достаточной степени мотивированы обследоваться для установления диагноза. А с другой стороны, они не воспринимали дисменорею как серьезное состояние, требующее систематического лечения. Настроившись на то, что оно пройдет в ближайшее время по мере взросления, они были склонны к самолечению с помощью, как им казалось, безобидных препаратов безрецептурного отпуска (доминировали препараты, содержащие дротаверин, ибупрофен/парацетамол, глицин и гамма-аминомасляную кислоту). Как показали результаты трехмесячного наблюдения, подобная терапия, не обладающая специфическим действием и применяемая ситуационно (по необходимости), по сути как симптоматическая, принесла кратковременный результат. Значения, регистрировавшиеся на визитах 2 и 3 у пациенток группы сравнения, отражали выраженность признаков первичной дисменореи в тот момент, когда как раз требовалось применение указанных групп препаратов.

Для удобства представления данных все 23 симптома первичной дисменореи, учитываемые в исследовании, были объединены в четыре группы:

- болевой синдром (боль внизу живота, головная боль, масталгия, парестезии/боль в мышцах и суставах);
- психоэмоциональные симптомы (раздражительность/агрессивность, депрессия/плаксивость, изменчивость настроения, затрудненное сосредоточение, нарушения сна, утомляемость);
- нейровегетативные симптомы (озноб/приливы жара/потливость, одышка, колебания артериального давления, ощущение сердцебиения, тошнота/рвота, метеоризм/нарушение стула);
- обменно-эндокринные и трофические симптомы (изменение аппетита, повышенная жажда, прибавка массы тела, акне, отеки, полиурия, зуд/сыпь на коже).

Таблица 3. Средняя выраженность отдельных симптомов первичной дисменореи в группах на визите 2 (через месяц лечения), $M \pm SD$

Признак	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 26)
Количество симптомов, абс.	9,7 ± 1,96*	13,1 ± 3,12
Боль внизу живота, баллы	6,0 ± 0,79	6,3 ± 0,87
Раздражительность/агрессивность, баллы	1,0 ± 0,63	1,2 ± 0,81
Депрессия/плаксивость, баллы	0,8 ± 0,68*	1,4 ± 0,76
Изменчивость настроения, баллы	0,8 ± 0,63*	1,2 ± 0,53
Затрудненное сосредоточение, баллы	1,1 ± 0,67	1,3 ± 0,58
Нарушения сна, баллы	0,9 ± 0,67	1,2 ± 0,60
Утомляемость, баллы	1,0 ± 0,57	1,3 ± 0,57
Озноб/приливы жара/потливость, баллы	0,8 ± 0,50	1,1 ± 0,52
Головная боль/головокружение, баллы	0,9 ± 0,55	1,1 ± 0,57
Парестезии/боль в мышцах/боль в суставах, баллы	0,9 ± 0,56	1,1 ± 0,51
Одышка, баллы	0,6 ± 0,51	1,0 ± 0,81
Колебания артериального давления, баллы	0,6 ± 0,63	1,0 ± 0,53
Ощущение сердцебиения/болезненность, баллы	0,9 ± 0,60	1,4 ± 0,57
Тошнота/рвота, баллы	0,8 ± 0,40	1,1 ± 0,35
Метеоризм/нарушение стула, баллы	0,9 ± 0,53	1,3 ± 0,63
Изменение аппетита, баллы	0,8 ± 0,55	1,3 ± 0,45
Повышенная жажда, баллы	0,9 ± 0,54	1,2 ± 0,60
Прибавка массы тела, баллы	1,0 ± 0,53	1,3 ± 0,48
Акне, баллы	1,0 ± 0,55	1,3 ± 0,47
Нагрубание/болезненность молочных желез, баллы	0,8 ± 0,54	1,2 ± 0,43
Отеки, баллы	0,8 ± 0,57	1,3 ± 0,48
Полиурия, баллы	0,8 ± 0,56	1,4 ± 0,52
Зуд/сыпь на коже, баллы	0,9 ± 0,53	1,1 ± 0,35
Суммарный индекс тяжести первичной дисменореи, баллы	16,2 ± 2,69*	21,9 ± 4,68
Суммарный индекс боли, баллы	7,4 ± 1,19*	9,1 ± 1,68

* Различия между группами статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

По таким показателям, как частота улучшения той или иной группы симптомов и средние показатели уменьшения выраженности симптомов, положительный результат достигнут в обеих группах (табл. 5). Вместе с тем частота зарегистрированных улучшений (уменьшение выраженности отдельного симптома) в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения, как после первого месяца лечения, так и на фоне трехмесячного курса. Кроме того, в группе сравнения на фоне хаотично-спонтанного применения спазмолитиков, нестероидных противовоспалительных средств и успокоительных как препаратов «скорой помощи» на протяжении трех менструальных циклов частота улучшений не достигла уровня,

который отмечался в группе препарата Дисменорм уже к завершению первого месяца. То же самое касается и выраженности улучшений. В обеих группах на визите 3 выраженность улучшений была статистически значимо (критерий Вилкоксона) выше, чем на визите 2 (за исключением обменно-эндокринных и трофических симптомов в группе сравнения). Однако средние показатели в основной группе (Дисменорм) были статистически значимо (U-критерий) выше, чем в группе сравнения, и на фоне первого месяца лечения, и после завершения полного трехмесячного курса терапии.

Таким образом, Дисменорм, характеризующийся комплексным составом и многоцелевым направленным действием, в короткие

Таблица 4. Средняя выраженность отдельных симптомов первичной дисменореи в группах на визите 3 (через три месяца лечения), $M \pm SD$

Признак	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 20)
Количество симптомов, абс.	4,9 ± 1,58*	12,6 ± 2,30
Боль внизу живота, баллы	2,5 ± 1,24*	5,4 ± 1,09
Раздражительность/агрессивность, баллы	0,4 ± 0,54*	1,2 ± 0,73
Депрессия/плаксивость, баллы	0,3 ± 0,46*	1,0 ± 0,57
Изменчивость настроения, баллы	0,3 ± 0,54*	1,0 ± 0,70
Затрудненное сосредоточение, баллы	0,4 ± 0,63*	1,0 ± 0,59
Нарушения сна, баллы	0,3 ± 0,47*	1,0 ± 0,63
Утомляемость, баллы	0,4 ± 0,55*	1,0 ± 0,68
Озноб/приливы жара/потливость, баллы	0,2 ± 0,45*	0,8 ± 0,48
Головная боль/головокружение, баллы	0,4 ± 0,50*	1,0 ± 0,55
Парестезии/боль в мышцах/боль в суставах, баллы	0,4 ± 0,50*	1,0 ± 0,60
Одышка, баллы	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Колебания артериального давления, баллы	0,1 ± 0,37*	0,8 ± 0,40
Ощущение сердцебиения/болезненность, баллы	0,4 ± 0,50*	1,1 ± 0,55
Тошнота/рвота, баллы	0,3 ± 0,51*	0,6 ± 0,51
Метеоризм/нарушение стула, баллы	0,3 ± 0,48*	0,8 ± 0,67
Изменение аппетита, баллы	0,3 ± 0,50*	1,0 ± 0,64
Повышенная жажда, баллы	0,3 ± 0,48*	1,0 ± 0,65
Прибавка массы тела, баллы	0,5 ± 0,53*	1,0 ± 0,75
Акне, баллы	0,4 ± 0,50*	1,0 ± 0,63
Масталгия (нагрубание/болезненность молочных желез), баллы	0,3 ± 0,47	0,6 ± 0,60
Отеки, баллы	0,3 ± 0,47*	0,9 ± 0,56
Полиурия, баллы	0,3 ± 0,48*	0,8 ± 0,44
Зуд/сыпь на коже, баллы	0,4 ± 0,51	0,8 ± 0,60
Суммарный индекс тяжести первичной дисменореи, баллы	6,5 ± 2,07*	19,5 ± 3,28
Суммарный индекс боли, баллы	3,0 ± 1,53*	7,2 ± 1,37

* Различия между группами статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

Таблица 5. Характеристики эффективности терапии в группах через месяц и три месяца лечения

Группа симптомов	Период лечения, мес.	Группа наблюдения	Частота улучшений, %	Среднее значение улучшения, баллы ($M \pm SD$)
Болевой синдром	один	основная	72 ¹	0,8 ± 0,77 ²
		сравнения	20	0,5 ± 0,71
	три	основная	87 ¹	2,5 ± 2,19 ^{2,3}
		сравнения	53	1,0 ± 1,27 ³
Психоэмоциональные	один	основная	51 ¹	0,5 ± 0,59 ²
		сравнения	27	0,1 ± 0,61
	три	основная	85 ¹	1,1 ± 0,69 ^{2,3}
		сравнения	42	0,3 ± 0,71 ³
Нейровегетативные	один	основная	50 ¹	0,5 ± 0,55 ²
		сравнения	18	0,1 ± 0,50
	три	основная	85 ¹	1,0 ± 0,61 ^{2,3}
		сравнения	47	0,4 ± 0,61 ³
Обменно-эндокринные и трофические	один	основная	48 ¹	0,4 ± 0,53 ²
		сравнения	25	0,1 ± 0,52
	три	основная	83 ¹	1,0 ± 0,61 ^{2,3}
		сравнения	53	0,4 ± 0,57

¹ Межгрупповые различия (основная группа и группа сравнения) статистически значимы, критерий χ^2 , $p < 0,05$.

² Межгрупповые различия (основная группа и группа сравнения) статистически значимы, U-критерий, $p < 0,05$.

³ Внутригрупповые различия (например, показатель основной группы на визитах 2 и 3) статистически значимы, критерий Вилкоксона, $p < 0,05$.

сроки (один месяц применения) позволяет добиваться прогнозируемых положительных результатов. Кроме того, данные, полученные на визите 3, подтвердили, что терапевтический эффект препарата Дисменорм не снижается на фоне трехмесячного курса терапии. Напротив, результаты становятся еще более выраженными. Улучшения в группе сравнения можно связать с тем, что пациентки находились под наблюдением высококвалифицированных специалистов и получали рекомендации относительно правильного образа жизни, рабочего/учебного режима и питания.

При рутинном обследовании значимых изменений лабораторных показателей (клинического анализа крови, общего анализа мочи) не отмечалось на протяжении всего исследования. Все оцениваемые показатели находились в пределах допустимых значений. Ультразвуковое исследование органов малого таза, проведенное через три месяца, не выявило органической патологии ни у одной пациентки.

В ходе исследования у трех пациенток основной группы сохранялась потребность в дополнительном использовании обезболивающих препаратов в первые два-три дня менструации даже на фоне лечения препаратом Дисменорм. Углубленное обследование показало у данных пациенток воспалительные заболевания органов малого таза различной локализации, не связанные с приемом изучаемого препарата.

Выводы

Применение препарата Дисменорм в течение трех месяцев у пациенток с первичной дисменореей не только позволило снизить частоту и выраженность болевых ощущений во время менструации, но и способствовало улучшению их состояния в целом, оказывая терапевтическое действие в отношении психоэмоциональных, нейровегетативных и эндокринных симптомов первичной дисменореи и повышая качество жизни. Эффект от использования препарата Дисменорм

Дисменорм

ТЫ СНОВА ТЫ



Без гормонов!



Реклама

Сбалансированная комбинация действующих веществ для коррекции:

- Гипоталамической дезадаптации при ПМС.
- Гормональных нарушений в репродуктивном возрасте.
- Нарушений менструального цикла у девочек-подростков в пубертатном периоде.



Официальный представитель в России: ООО «Альпен Фарма»
105082, Москва, ул. Фридриха Энгельса, д.75, стр. 11
+7 (495)609-65-72; +7(495)225-71-21; +7 (495)609-65-72
info.russia@alpenpharma.com



Рег. уд.: ЛС-П №010598 от 05.07.2010

нарастал в процессе лечения, проявляясь на достаточном уровне уже через месяц приема и достигая максимума после полноценного курса.

Согласно полученным результатам препарат Дисменорм можно рекомендовать для лечения первичной дисменореи в качестве монотера-

пии в соответствии с инструкцией как в амбулаторных, так и в домашних условиях под контролем специалиста. 

Литература

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 932–937.
2. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. № 6. P. 762–778.
3. Сибирская Е.В., Ипастова И.Д. Под маской боли. Современный взгляд на диагностику и лечение первичной дисменореи // Status Praesens. 2019. № 2. С. 72–76.
4. Дубровина Н.В., Твердилова М.А. Проблема первичной дисменореи: возможности терапии НПВП // РМЖ. 2014. Т. 22. № 1. С. 63–65.
5. Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков // Лечащий врач. 2016. № 2. С. 70–74.
6. Насырова С.Ф., Хайруллина Ф.Л., Бадретдинова Ф.Ф. Комплексное лечение дисменореи у девушек-подростков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2014. № 2. С. 34–38.
7. Куликов И.А., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: возможности терапии // Гинекология. 2015. Т. 16. № 2. С. 18–20.
8. Манухин И.Б., Крапошин Т.П. Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной и вторичной дисменореи // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9. № 6. С. 78–81.
9. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Возможности использования препарата Дюфастон в гормональном лечении первичной дисменореи у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 4. С. 50–55.
10. Боброва С.В., Любарский М.С., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактике // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 6. С. 44–49.
11. Дисменорм: инструкция по медицинскому применению препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
12. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. et al. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomedicine. 2003. Vol. 10. № 4. P. 348–357.
13. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. // Biochem. Pharmacol. 2011. Vol. 81. № 1. P. 170–177.
14. Jarry H., Spengler B., Porzel A. et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones // Planta Med. 2003. Vol. 69. № 10. P. 945–947.
15. Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review // Arch. Womens Ment. Health. 2017. Vol. 20. № 6. P. 713–719.
16. Verkaik S., Kamperman A.M., van Westrhenen R., Schulte P.F.J. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 217. № 2. P. 150–166.
17. Zhang S., Liu Y., Ye Y. et al. Bee venom therapy: potential mechanisms and therapeutic applications // Toxicon. 2018. Vol. 148. P. 64–73.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов Vitex agnus-castus // Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 1–2. С. 19–28.
19. Грищенко О.В., Сторчак А.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме // Репродуктивное здоровье женщины. 2006. № 4. С. 112–114.
20. Носенко Е.Н., Рутинская А.В. Дисменорм в лечении предменструального синдрома (дисфорического расстройства поздней лютеиновой фазы) // Здоровье женщины. 2011. № 1. С. 209–215.

Efficacy of the Drug Dysmenorm in the Treatment of Primary Dysmenorrhea in Girls in Puberty

Ye.V. Sibirskaya, MD, PhD, Prof.^{1,2}, G.M. Turgunova, PhD²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Gulnoza M. Turgunova, gumed84@mail.ru

Provided the results of three months study on the drug Dysmenorm efficacy in primary dysmenorrhea in adolescent girls of 14–18 years old. Taking the drug not only allowed to reduce the frequency and severity of pain during menstruation, but also helped to improve the overall condition, relieving psycho-emotional, neurovegetative and endocrine symptoms and as well improving the quality of life.

Key words: primary dysmenorrhea, puberty, Dysmenorm

ПЕРВЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ

ДЕВОЧКА – ДЕВУШКА – ЖЕНЩИНА.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
С ДЕТСТВА ДО МЕНОПАУЗЫ

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

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



75 ЛЕТ
ЦЕНТРУ
КУЛАКОВА

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

ПРИГЛАШЕНИЕ

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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Геннадий Тихонович Сухих

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

ОРГАНИЗАТОРЫ:



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

Анализ распространенных стереотипов ведения женщин с выделениями из половых путей

О.А. Пустотина, д.м.н., проф., В.В. Остроменский, к.м.н.

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

Для цитирования: Пустотина О.А., Остроменский В.В. Анализ распространенных стереотипов ведения женщин с выделениями из половых путей // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 26. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-26-26-34

На основании современных исследований вагинального биоценоза и существующих международных и отечественных клинических рекомендаций в статье проанализированы наиболее распространенные стереотипы ведения женщин репродуктивного и менопаузального возраста с жалобами на выделения из половых путей, касающиеся вопросов терминологии, диагностики, алгоритмов лабораторного обследования, лечения и профилактики рецидивов. Представлен универсальный алгоритм обследования женщин, обратившихся с жалобами на выделения из половых путей. Продемонстрирована эффективность антиадгезивных средств, механизм действия которых связан с блокированием адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию влагалища, в предотвращении дисбиотических и воспалительных заболеваний. Аргументирована целесообразность регулярного использования увлажняющих гелей, оказывающих защитное и регенерирующее действие на слизистую оболочку влагалища, что является необходимым условием восстановления и сохранения вагинального биоценоза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, атрофический вульвовагинит, вагинальный биоценоз, увлажняющие гели, антиадгезивный 2QR-комплекс

Введение

Ежедневная практика показывает, что чаще всего женщины обращаются к врачу-гинекологу с жалобами на выделения из половых путей. По данным, предоставленным авторам статьи ООО «Инвитро», в 2018 г. было проведено 1 млн 172 тыс. различных иссле-

дований вагинальной микрофлоры, что составило 16,2% среди всех выполненных лабораторных тестов у женщин и заняло второе место после общего анализа крови, на долю которого пришлось 18,3%. Вагинальный биоценоз представляет собой сложную саморегулирующуюся экосистему женского организма,

которую образуют два взаимосвязанных друг с другом компонента: влагалищная микрофлора и слизистая оболочка, покрывающая стенки влагалища и влагалищной части шейки матки. Слизистая оболочка выстлана многослойным плоским эпителием. В нем различают четыре слоя: базальный, митотически активный – парабазальный, промежуточный гликогенсодержащий и поверхностный слизистый. Стенки влагалища не содержат желез, поэтому вагинальный секрет образуется за счет трансудации из сосудов влагалищной стенки, а также секреты желез цервикального канала и преддверия влагалища. Вагинальный секрет состоит главным образом из воды, неорганических солей, белков (альбуминов, иммуноглобулинов, лизоцима, муцина), углеводов, жирных кислот и мочевины, а кроме того, клеток слущенного эпителия и лейкоцитов [1].

Регенерация слизистой оболочки происходит каждые четыре-пять дней за счет постоянного созревания клеток базального слоя, перемещения их в просвет влагалища и последующего слущивания. Физиологическое созревание эпителиоцитов, их слущивание, обогащение гликогеном, а также поддержание нормальной кислотности вагинального секрета (рН 4–4,5) – эстрогензависимые процессы. Кроме того, в де-



струкции и ферментации гликогена с образованием молочной кислоты при отслаивании эпителия активное участие принимают лактобактерии, составляющие основу влагалищного биотопа. Лактобактерии формируют биопленку на слизистой оболочке влагалища и шейки матки, стимулируют регенерацию эпителиоцитов, активируют синтез антител, фагоцитоз, продукцию лизоцима и других факторов гуморальной иммунной защиты (интерферонов, цитокинов). В процессе жизнедеятельности лактобактерии продуцируют перекись водорода, которая с образовавшейся из гликогена молочной кислотой создает среду с низким уровнем кислотности, неблагоприятную для размножения большинства микроорганизмов [2, 3].

Состояние вагинального биоценоза определяется множеством факторов эндогенного и экзогенного происхождения и может считаться своеобразным барометром гомеостаза женского организма. Нарушение биоценоза влагалища вызывают стресс, возраст, недостаток витаминов и/или микроэлементов, характер питания, курение, инфекционные заболевания, антибактериальная и гормональная терапия, снижение иммунной защиты организма. Изменение баланса вагинальной микрофлоры может быть обусловлено сексуальным поведением женщины, чрезмерной интимной гигиеной, спринцеваниями [4–6].

Стереотипы ведения женщин с выделениями из половых путей

К основным заболеваниям, сопровождающимся патологическими выделениями из половых путей, относятся бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), воспалительные заболевания органов малого таза и атрофический вульвовагинит [7–9]. При этом, несмотря на большое количество научных исследований и регулярно обновляемые международные и отечественные клинические рекомендации по наблюдению женщин с жалобами на выделения из половых путей, в практической

деятельности все еще сохраняются некоторые ошибочные стереотипы, которые касаются тактики обследования, лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся вагинальным дискомфортом.

Стереотип 1. «Молочницы причину лечи пимафуцином»

Вследствие сложившихся культурных традиций в нашей стране, табуированности темы сексуальности и полового воспитания многие женщины стараются не употреблять словосочетания «вагинальные выделения» или «выделения из половых путей», заменяя их термином «молочница». Он широко используется и в медицинской среде, но под влиянием популяризации в средствах массовой информации единственной причиной вагинальных выделений стали считать вульвовагинальный кандидоз. Это привело к частому назначению антимикотических средств, неэффективному самолечению этими препаратами и в результате рецидивированию выделений из половых путей. Вместе с тем известно, что патологические выделения имеют многофакторную этиологию и наиболее часто (в 40–50% случаев) связаны с бактериальным вагинозом [10]. Более того, у 25–40% женщин выделения не содержат микробных возбудителей [11] и могут быть вызваны неинфекционными причинами (цитолитическим или химическим вагинитом и др.).

Стереотип 2. Лабораторное обследование пациенток с жалобами на выделения из половых путей включает бактериальный посев отделяемого половых путей, выявление микробных ДНК в цервикальном канале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и микроскопию мазков, взятых из цервикального канала, влагалища и уретры

Этот стереотип широко распространен и среди акушеров-гинекологов, и среди самих женщин, что подтверждают данные, представленные ООО «Инвитро». Так, из 1 млн 172 тыс. лабораторных исследований микрофлоры нижних отделов генитального тракта у женщин, выполненных в 2018 г.,

61,8% составило микробиологическое исследование отделяемого половых органов, 26,6% – микроскопическое исследование вагинального мазка, окрашенного по Граму, 10,7% – ПЦР-тест на бактериальный вагиноз и всего 0,9% – ПЦР-тест на ИППП.

Для изменения сложившегося стереотипа нами проведен детальный анализ клинических рекомендаций Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [7], Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI) [8], а также Российского общества акушеров-гинекологов [9] по диагностике основных заболеваний, сопровождающихся выделениями из половых путей (бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, ИППП, воспалительных заболеваний органов малого таза и атрофического вульвовагинита). На основании полученных данных был составлен комплексный алгоритм обследования женщин, обратившихся с жалобами на патологические выделения из половых путей, который предусматривает следующее.

1. Оценка жалоб:

- характер и длительность выделений;
- связь выделений с менструальным циклом, половой активностью, возрастом, приемом медикаментов, соматическими и гинекологическими заболеваниями, гигиеническими процедурами;
- наличие зуда, жжения, запаха, боли внизу живота, дизурии, диспареунии.

2. Гинекологический осмотр в зеркалах:

- определение источника выделений (стенки влагалища или цервикальный канал), наличия чужеродных тел во влагалище;
- характеристика выделений (количество, цвет, консистенция, запах);
- состояние кожи и слизистой наружных половых органов, влагалища и шейки матки.

3. Бимануальное исследование органов малого таза (болезненность при пальпации матки, тракциях шейки матки или области придатков).

4. рН-метрия вагинальных выделений.

5. Микроскопия вагинального мазка (нативного или окрашенного по Граму).

6. ПЦР-тест из цервикального канала на ИППП.

Следуя представленному алгоритму, при обращении пациентки с жалобами на выделения из половых путей после сбора анамнестических данных и оценки жалоб необходимо установить источник выделений – влагалище или цервикальный канал, для чего осуществляется гинекологический осмотр в зеркалах. При этом описывается характер выделений, состояние кожи и слизистой наружных половых органов, влагалища и шейки матки. В случаях локализации патологических белей на стенках влагалища проводится дифференциальная диагностика бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, трихомонадной инфекции и атрофического вульвовагинита в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

Патологические выделения из цервикального канала могут свидетельствовать об ИППП. В качестве скрининга следует проводить ПЦР-тест, выявляющий ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и *Mycoplasma genitalium*. Бактериологическое и микроскопическое исследование отделяемого половых путей для определения облигатных патогенов выполнять не рекомендуется, за исключением обнаружения трихомонад путем микроскопии нативного мазка. При этом необходимо помнить, что большинство случаев ИППП протекает бессимптомно. Болезненность при пальпации матки, области придатков или тракциях шейки матки может свидетельствовать о воспалительных заболеваниях органов малого таза [7]. Такое исследование, как рН-метрия вагинальных выделений, позволяет оценить состояние лактобациллярной флоры и провести

дифференциальную диагностику бактериального вагиноза и атрофического вульвовагинита. При остром аэробном воспалении показатель рН достигает 6 и выше, тогда как при бактериальном вагинозе он находится в пределах 4,5–5,5 [12]. В то же время диагностические возможности рН-теста ограничены при вульвовагинальном кандидозе и бессимптомно протекающих ИППП, поскольку в подобных случаях показатель кислотности влагалища может быть различным.

Микроскопию вагинального мазка рекомендуется проводить всем женщинам с выделениями из половых путей для выявления «ключевых» клеток (клеток вагинального эпителия, покрытых микробной биопленкой) и воспалительной реакции. Важно, что при бактериальном вагинозе нормальная лактобациллярная микрофлора замещается большим количеством анаэробных микроорганизмов, рост которых не сопровождается воспалительной лейкоцитарной реакцией, поэтому количество лейкоцитов в мазке не превышает норму. Увеличение лейкоцитов более 10 в поле зрения свидетельствует о присоединении аэробных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, бактерий кишечной группы) или инфицировании ИППП, что также может сочетаться с бактериальным вагинозом.

Информативность микроскопического исследования для идентификации возбудителей даже нативного мазка, хотя и превышает таковую у окрашенного по Граму, но остается низкой и составляет для трихомонад 62%, грибов – 22%, гонококков – 30% [13]. Показаний для дополнительной микроскопической оценки отделяемого уретры и цервикального канала в международных и отечественных клинических рекомендациях нами не обнаружено. Рутинное бактериологическое исследование отделяемого половых путей тоже не предусмотрено, за исключением случаев осложненного вульвовагинального кандидоза при идентификации грибов рода *Candida*. Скрининг по выявлению ДНК *Ureaplasma* и *Mycoplasma*

в цервикальном канале, также широко практикуемый в нашей стране, практически мало значим. Согласно официальной позиции IUSTI, опубликованной в 2018 г., *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* составляют нормальную микрофлору влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста [14]. Увеличение количества этих микроорганизмов ассоциировано с бактериальным вагинозом, поэтому дополнительный скрининг и специфическое лечение не рекомендуются.

Стереотип 3. При лабораторно установленном диагнозе «бактериальный вагиноз» терапия проводится независимо от клинических проявлений, с обязательным повторным лабораторным контролем излеченности заболевания

Согласно существующим клиническим рекомендациям, диагностика бактериального вагиноза выполняется по клиническим признакам и основывается на критериях Амсея: серо-белые жидкие выделения на стенках влагалища с аминным запахом, увеличение рН и «ключевые» клетки при микроскопии вагинального мазка [7–9]. При наличии трех критериев Амсея дополнительная идентификация возбудителей с помощью ПЦР, оценка критериев Nugent и Hay Ison, требующих больше времени, финансовых и экспертных ресурсов, для подтверждения диагноза «бактериальный вагиноз» не проводится.

Несмотря на все большее разнообразие микроорганизмов, выявляемое с помощью молекулярно-биологических методов [15], подходы к лечению бактериального вагиноза не меняются и препаратами выбора остаются производные нитроимидазола и клиндамицин, которые в последние годы дополнились вагинальными антисептиками. Преимуществ в эффективности нет ни у одной из схем терапии эпизода бактериального вагиноза, однако местное применение лекарственных средств значительно реже вызывает нежелательные явления [16].



Показанием к лечению бактериального вагиноза являются жалобы на вагинальные выделения, и исчезновение клинических симптомов свидетельствует о его эффективности. Однозначного мнения о терапии бессимптомного бактериального вагиноза пока не существует [7–9].

Распространенная в нашей стране практика дополнительного специфического лечения генитальных микоплазм (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) не приветствуется, так как стандартная терапия клиндамицином/метронидазолом подавляет рост абсолютного большинства микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом [14].

Стереотип 4. Двухэтапная схема лечения бактериального вагиноза (антибиотики/антисептики + пробиотики) является эффективным методом профилактики рецидивов заболевания, поэтому при возобновлении выделений проводится комплексная лабораторная оценка вагинального микробиоценоза с индивидуальным подбором терапии

Известно, что у половины женщин с бактериальным вагинозом симптомы рецидивируют в течение года после лечения. При этом рекомендуемые экспертами схемы терапии рецидива и первичного эпизода не отличаются, поскольку доминирующий микроб независимо от вида (*Gardnerella*, *Ureaplasma* и др.) всегда находится в ассоциации с другими анаэробными микроорганизмами, и препаратами выбора будут средства с антианаэробным действием. Но с учетом частого присутствия при рецидивирующем бактериальном вагинозе *Atorobium vaginae*, характеризующегося низкой чувствительностью к производным нитроимидазола [17], местное применение клиндамицина будет предпочтительнее. В протоколах CDC [7] и IUSTI [8] женщинам с тремья и более рецидивами бактериального вагиноза за последние 12 месяцев рекомендуется супрессивная терапия метронидазолом в течение четырех – шести ме-

сяцев. Хотя такое лечение позволяет в два раза снизить частоту рецидивов бактериального вагиноза в сравнении с плацебо, вместе с тем оно увеличивает риск развития вульвовагинального кандидоза и не гарантирует протективного действия после окончания курса [18].

Есть данные о снижении частоты рецидивов бактериального вагиноза при сочетанном применении антибиотиков с противогрибковыми препаратами [19]. В то же время очевидно, что только антимикробной терапией предупредить развитие рецидива выделений из половых путей нельзя. Более того, чрезмерное использование антибиотиков, антисептиков, противогрибковых препаратов ведет к повышению резистентности микроорганизмов.

Одной из причин рецидивирования бактериального вагиноза считается недостаточное восстановление нормальной микрофлоры влагалища после приема антимикробных препаратов. С этой целью эксперты Российского общества акушеров-гинекологов (2019) рекомендуют на втором этапе проводить терапию вагинальными пробиотиками, содержащими живые лактобактерии [9]. По данным метаанализа 12 исследований с участием 1304 женщин, пробиотики значительно улучшают эффективность лечения бактериального вагиноза [20]. Восстановлению колоний лактобактерий способствуют и влагалищные таблетки с молочной, аскорбиновой и другими кислотами [21]. Однако полноценная доказательная база у обоих методов пока отсутствует, кроме того, чрезмерное применение кислотосодержащих средств может вызвать повреждение слизистой оболочки с развитием цитолитического вульвовагинита.

Учитывая взаимосвязь бактериального вагиноза с сексуальной активностью, половое воздержание [21] и использование презервативов [22] могут также рекомендоваться для профилактики бактериального вагиноза. Установлено положительное влияние на вагинальный микробиом содержащих эстро-

ген гормональных контрацептивов [22, 23]. В ретроспективном исследовании с участием 682 женщин было показано, что на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов на 70% реже, чем при барьерной контрацепции, встречалась микрофлора, ассоциированная с бактериальным вагинозом, и в два раза чаще обнаруживались лактобактерии, продуцирующие перекись водорода [23].

Тем не менее универсальных рекомендаций по профилактике рецидивов бактериального вагиноза как самой частой причины вагинальных выделений не существует. В первую очередь это обусловлено тем, что рецидивирование симптомов связано не только с полиморфизмом и резистентностью микробных возбудителей, но и с целым рядом причин, приводящих к нарушению вагинального биоценоза. Рассмотрим антиадгезивные стратегии в предупреждении инфекционно-воспалительных заболеваний. Как известно, начальным этапом развития инфекционно-воспалительных заболеваний является адгезия микроорганизмов к эпителиальным клеткам кожи и слизистым оболочкам с дальнейшей инвазией и колонизацией органов и тканей человека. Процесс адгезии происходит за счет связывания специальных молекул (адгезинов), расположенных на клеточной мембране микроорганизмов, с рецепторами на поверхности эпителиальных клеток хозяина. В физиологических условиях антиадгезивную функцию осуществляет секрет слизистых оболочек – муцин (семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды).

Протективный эффект антиадгезивных полисахаридов заключается в блокировке взаимодействия микробных адгезинов с рецепторами эпителиальных клеток-хозяев, что предотвращает развитие инфекции на самой ранней стадии [24]. Антиадгезивные свойства также были продемонстрированы в исследованиях *in vitro* и *in vivo* у полисахаридов, получаемых из природных источников (клюквы, зеленого

чая, кофе, красного вина, морских водорослей, экстракта алоэ и др.) [25–27], а полный спектр антиадгезивных стратегий представлен в обзоре 2019 г. А. Asadi и соавт. [28].

У женщин с патологическими выделениями из половых путей, обусловленных бактериальным вагинозом или атрофическим вульвовагинитом и вызванных целыми ассоциациями микроорганизмов, необходимо использовать средства с поливалентным механизмом действия, способные связываться с разными адгезинами на поверхности различных бактерий [25, 29]. Одним из таких поливалентных антиадгезивных средств является 2QR-комплекс (с англ. *to cure* – излечивать), входящий в состав вагинальных гелей Мульти-Гин® Актигель и Мульти-Гин® Ликвигель. 2QR-комплекс состоит из многоветвистых полисахаридов, полученных методом молекулярной фильтрации из листьев барбадосского алоэ (*Aloe vera*, или *Aloe barbadensis*). За счет поливалентных взаимодействий полисахариды комплекса связываются с микробными адгезинами и вызывают агрегацию (кластеризацию) патогенных микроорганизмов [30]. В результате агрегированные бактерии, оплетенные длинными цепями полисахаридов, не могут прикрепляться к слизистой оболочке, питаться и размножаться, становятся неактивными и выводятся естественным путем. Антиадгезивные соединения не влияют на жизнеспособность микробов, поэтому не вызывают выделения бактериальных токсинов и не ведут к развитию бактериальной резистентности, что отличает их от антибиотиков или антисептиков. Молекулярный механизм связывания полисахаридов 2QR-комплекса с микробными адгезинами не вызывает химического, метаболического или иммунного ответа и безвреден для клеток и тканей человека [31–33].

Сравнительное применение средств Мульти-Гин® Актигель и метронидазола у женщин с бактериальным вагинозом показало, что если через неделю лечения гель уступал в устранении вагинальных симптомов

бактериального вагиноза, то через три месяца после лечения эффективность обоих средств была сопоставима [34]. Отечественные исследования продемонстрировали, что Мульти-Гин® Актигель эффективен в предупреждении рецидивов на втором этапе терапии бактериального вагиноза [35]. По результатам независимого тестирования *in vitro* четырех вагинальных гелей, используемых при вагинальном дискомфорте, гель, содержащий 2QR-комплекс, не оказывал значимого негативного воздействия на лактобактерии [36].

Экстракт *Aloe vera* обладает не только противомикробным, но и противовоспалительным, увлажняющим и ранозаживляющим действием, поэтому широко применяется в медицинской практике для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной локализации (периодонта, глаз, желудочно-кишечного тракта), заживлении ран, язв и ожогов [37]. Наличие подобных свойств у 2QR-комплекса позволяет устранять симптомы воспаления (дискомфорт, запах, раздражение, отек, покраснение) при нанесении на область вульвы и влагалища. Немаловажно, что топические лекарственные средства способны удерживаться на стенках влагалища и поддерживать кислотность вагинальной среды. В составе геля Мульти-Гин® Актигель кроме 2QR-комплекса в качестве биоклея и природного загустителя содержится ксантановая смола, влагоудерживающие компоненты глицерин и каприлил гликоль, обеспечивающий pH геля равным 4,1. Таким образом, вагинальный гель оказывает защитное и регенерирующее влияние на слизистую оболочку влагалища, что является одним из необходимых условий поддержания постоянства вагинального биоценоза.

Стереотип 5. Антибактериальная терапия предупреждает рецидивирование выделений из половых путей у женщин постменопаузального возраста

По данным европейского исследования EVES, у каждой пятой (20,9%) женщины постменопаузального

возраста есть жалобы на выделения из половых путей [38]. Как известно, постменопаузальный период характеризуется постепенным угасанием функции яичников и снижением секреции эстрогенов. Дефицит эстрогенов сопровождается не только системными проявлениями (климактерическим синдромом, метаболическими и когнитивными расстройствами), но и физиологическими, гистологическими и анатомическими изменениями в богатых эстрогеновыми рецепторами нижних отделах урогенитального тракта. В гипоэстрогенной среде снижается кровообращение во влагалище, прекращаются пролиферативные процессы в слизистой оболочке, разрушается коллаген, уменьшается количество мукополисахаридов, вагинальный эпителий истончается, влагалище теряет эластичность и развивается вульвовагинальная атрофия. Такие же изменения происходят и в уретре [39, 40].

Клинические симптомы вульвовагинальной атрофии (сухость, зуд, жжение во влагалище, опущение стенок влагалища) в сочетании с сексуальными нарушениями (диспареунией, посткоитальными кровяными выделениями) и расстройствами мочеиспускания (гиперактивным мочевым пузырем, ноктурией, недержанием мочи, рецидивирующими инфекциями мочевых путей) объединяют в генитоуринарный менопаузальный синдром [41], который в разной степени выраженности встречается у 90% европейских женщин постменопаузального возраста [38]. Клинические проявления генитоуринарного менопаузального синдрома не всегда коррелируют с тяжестью объективных признаков урогенитальной атрофии [42], но вызывают серьезные психосоциальные расстройства и оказывают существенное негативное влияние на качество жизни женщины [43, 44].

Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища сопровождаются резким снижением количества гликогена, частичной или полной элиминацией лактобактерий из вагинального биотопа и увеличением



pH. В результате влагалище колонизируется аэробной кишечной микрофлорой, повышается риск развития атрофического вульвовагинита и рецидивирующих гнойных выделений из половых путей, что в сочетании с выраженной атрофией тканей вызывает десквамативный воспалительный вагинит [12, 45, 46]. Для лечения атрофического вульвовагинита у женщин постменопаузального возраста рекомендуется использовать 2%-ный крем с клиндамицином интравагинально от семи дней до четырех – шести недель, нередко в сочетании с преднизолоном [46, 47]. В то же время вагинальные выделения у постменопаузальных женщин могут иметь не только гнойно-воспалительный, но и серозный или серозно-сукровичный характер в результате лимфореи и петехиальных кровотечений, обусловленных асептическим воспалением на фоне гипоксических и атрофических повреждений стенки влагалища в условиях дефицита эстрогена. В тяжелых случаях образуются склероатрофические повреждения наружных половых органов [46].

С учетом ключевой роли недостатка эстрогенового влияния в развитии всех видов урогенитальных расстройств у женщин постменопаузального возраста препаратами первой линии считаются вагинальные эстрогены [47]. При их применении постепенно купируются симптомы вульвовагинальной сухости, проявляющиеся жжением, зудом, раздражением, посткоитальными кровотечениями, диспареунией и вагинальными выделениями, а также значительно уменьшается степень выраженности урологических расстройств [48, 49]. При лечении генитоуринарного менопаузального синдрома высокую эффективность продемонстрировали локальное нанесение геля с дегидроэпиандростероном (прасстероном), опосредованное локальной активацией ароматизации андрогенов в эстрон и эстрадиол [50], и использование селективного модулятора эстрогеновых рецепторов оспемифена [51]. Уменьшение симптомов вульвовагинальной

атрофии, и особенно сексуальной дисфункции, происходит после нанесения вагинального геля, содержащего тестостерон, с одновременным повышением сывороточного уровня андрогенов [52].

В последние годы была показана эффективность при генитоуринарном менопаузальном синдроме современных лазерных технологий с использованием фракционного микроабляционного CO₂-лазера и неабляционного фототермического эрбиевого (Er:Yag) лазера [53–55]. Интравагинальное воздействие лазером стимулирует восстановление вагинального эпителия. После процедуры повышается содержание гликогена, активизируются неоваскуляризация и неокollaгенез, что сопровождается увеличением количества лактобактерий, снижением pH вагинальной среды, уплотнением стенок влагалища и улучшением контроля мочеиспускания [56]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США пока не одобрило широкое применение лазерных технологий при лечении вульвовагинальной атрофии в связи с недостаточным количеством исследований высокой степени доказательности. Однако согласно имеющимся на сегодняшний день данным, CO₂- и эрбиевый лазер – безопасная и эффективная немедикаментозная интервенция при генитоуринарном менопаузальном синдроме [56, 57], в том числе при стрессовом недержании мочи и вагинальном пролапсе легкой и средней степени [57].

По результатам исследования В.Е. Балан, самый ранний симптом урогенитальных расстройств, который отмечают 10% женщин еще в пременопаузе, – ощущение сухости во влагалище [58]. Международные эксперты в области менопаузальных урогенитальных расстройств для уменьшения вагинальной сухости рекомендуют регулярно использовать специальные увлажняющие средства и в дополнение к этому лубриканты во время полового акта [47, 59, 60]. Увлажняющие негормональные гели

достоверно уменьшают такие проявления, как сухость, зуд, жжение, диспареуния, петехиальные кровотечения и недержание мочи, в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,0001$) [61]. Более того, крупное рандомизированное исследование методов терапии генитоуринарного менопаузального синдрома не выявило статистических различий в эффективности вагинальных эстрогенов и увлажняющих безгормональных гелей в уменьшении симптомов вульвовагинальной атрофии (боли, жжения, сухости) [62]. Хотя нужно учитывать, что эстрогены достоверно в большей степени повышают индекс вагинального здоровья [60, 63] и потому будут более эффективными у женщин с тяжелыми симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома. В то же время увлажняющие гели при своевременном (с самых первых проявлений вагинального дискомфорта) и регулярном (не менее двух раз в неделю) использовании могут обеспечить эффективное негормональное лечение, которое позволит не только облегчить симптомы вагинальной атрофии у женщин менопаузального возраста, но и снизить темпы их прогрессирования.

Учитывая взаимосвязь атрофических изменений в нижних отделах урогенитального тракта и рецидивирующих инфекционных заболеваний, рациональным подходом предупреждения вагинальных инфекций и опосредованно инфекций мочевых путей может считаться добавление в увлажняющие гели противомикробных компонентов. В частности, Мульти-Гин® Ликвигель содержит целый комплекс увлажняющих средств, в том числе глицерин, бетаин и каприлил гликоль, сочетание которых обеспечивает увлажняющее, смягчающее и защитное действие в отношении слизистой оболочки влагалища [64, 65]. При этом в состав геля также входит 2QR-комплекс из экстракта *Aloe vera*, обладающий противомикробным антиадгезивным действием. 2QR-комплекс нейтрализует патогенные микроорганизмы, помогая тем самым сохранять физиологию

ческую вагинальную микрофлору. Кроме того, антиадгезивные полисахариды 2QR-комплекса совместно с увлажняющими компонентами способствуют естественному процессу заживления и устраняют дискомфорт воспаленных тканей (чувствительность, покраснение, отек и раздражение). Пролонгирование защитного действия и удержание геля во влагалище обеспечивает его полимерная основа из ксантановой камеди [66].

Заключение

В статье представлены наиболее распространенные стереотипы ведения женщин репродуктивного и постменопаузального возраста с жалобами на выделения из половых путей, касающиеся вопросов терминологии, диагностики, алгоритмов лабораторного обследования, лечения и профилактики рецидивов. С учетом современных данных и накопленных знаний о вагинальном биоценозе

была предпринята попытка аргументированного обоснования их неполного соответствия международным клиническим рекомендациям. Фокусирование только на исследовании и элиминации вагинальной микрофлоры без комплексного анализа причин, вызывающих ее повреждение, часто имеет краткосрочный эффект, а в долгосрочной перспективе, наоборот, может приводить к микробной резистентности и рецидивированию патологических выделений из половых путей. Локальное использование антиадгезивных гелей, которые не вызывают формирования у микроорганизмов устойчивости, – одно из перспективных направлений в предотвращении вульвовагинальных инфекций. Кроме того, недостаточное внимание, уделяемое восстановлению и поддержанию функционального состояния второго компонента вагинального биоценоза – слизистой оболочки

влагалища, обеспечивающей жизнедеятельность микробного биотопа, является, по нашему мнению, одной из основных причин неудач некоторых лечебных стратегий. Изменить ситуацию позволит более широкое применение средств, способствующих восстановлению слизистых покровов наружных половых органов. Увлажняющие безгормональные гели необходимо рекомендовать женщинам не только при вульвовагинальной атрофии в постменопаузальном возрасте, но и при появлении любого вагинального дискомфорта, возникающего нередко в результате чрезмерной интимной гигиены или сексуальной активности, использования антисептических средств и многих других факторов, поскольку такие местные средства обеспечивают увлажняющее, смягчающее, восстанавливающее и защитное действие в отношении слизистой оболочки влагалища. ❧

Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. С. 34–43.
2. Reid G., Younes J.A., Van der Mai H.C. et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities // Nat. Rev. Microbiol. 2011. Vol. 9. № 1. P. 27–38.
3. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4680–4687.
4. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation // J. Infect. Dis. 2016. Vol. 214. Suppl. 1. P. S14–20.
5. Klebanoff M.A., Nansel T.R., Brotman R.M. et al. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis // Sex. Transm. Dis. 2010. Vol. 37. № 2. P. 94–99.
6. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S. et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 11. P. 1426–1435.
7. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. № RR-03. P. 69–72.
8. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. 2018. Vol. 29. № 13. P. 1258–1272.
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / Российское общество акушеров-гинекологов. 2-е изд., испр. и доп. М., 2019.
10. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 209. № 6. P. 505–523.
11. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S. et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology // Clin. Infect. Dis. 2018. Vol. 67. № 6. P. e1–94.
12. Donders G.G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis // Curr. Infect. Dis. Rep. 2015. Vol. 17. № 5. ID 477.
13. Landers D.V., Wiesenfeld H.C., Heine R.P. et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. № 4. P. 1104–1109.
14. Horner P., Donders G., Cusini M. et al. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and U. urealyticum in men and women? – a position statement from the European STI guidelines editorial board // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 11. P. 1845–1851.
15. Srinivasan S., Munch M.M., Sizova M.V. et al. More easily cultivated than identified: classical isolation with molecular identification of vaginal bacteria // J. Infect. Dis. 2016. Vol. 214. Suppl. 1. P. S21–28.
16. Donders G.G., Zozzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 5. P. 645–657.



17. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 86–89.
18. Sobel J.D., Ferris D., Schwabke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. № 5. P. 1283–1289.
19. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized trial of periodic presumptive treatment with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 211. № 12. P. 1875–1882.
20. Huang H., Song L., Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289. № 6. P. 1225–1234.
21. Sobel J.D., Barbieri R.L., Eckler K. Bacterial vaginosis: treatment // www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis-treatment.
22. Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S. et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with post-treatment sexual activities and hormonal contraceptive use // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 56. № 6. P. 777–786.
23. Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L. et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome // *Contraception.* 2017. Vol. 95. № 4. P. 405–413.
24. Esko J.D., Sharon N. Microbial lectins: hemagglutinins, adhesins and toxins // *Essentials of glycobiology* / ed. by A. Varki, R.D. Cummings, J.D. Esko. 2nd ed. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009.
25. Kelly C.G., Younson J.S. Anti-adhesive strategies in the prevention of infectious disease at mucosal surfaces // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009. Vol. 9. № 8. P. 1711–1721.
26. Signoretto C., Canepari P., Stauder M. et al. Functional foods and strategies contrasting bacterial adhesion // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2012. Vol. 23. № 2. P. 160–167.
27. Johnson-Henry K.C., Pinnell L.J., Waskow A.M. et al. Short-chain fructo-oligosaccharide and inulin modulate inflammatory responses and microbial communities in Caco₂-bbe cells and in a mouse model of intestinal injury // *J. Nutr.* 2014. Vol. 144. № 11. P. 1725–1733.
28. Asadi A., Razavi S., Talebi M., Gholami M. A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases // *Infection.* 2019. Vol. 47. № 1. P. 25–26.
29. Krachler A.M., Orth K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy // *Virulence.* 2013. Vol. 4. № 4. P. 284–294.
30. Van Dijk W. Further characterization of negatively charged polysaccharides isolated from concentrated Aloe vera gel with regard to antibacterial properties and molecular structure. Document on file VU University Medical Center, 2006.
31. Celi P. Method of fractionation of Aloe vera extract on basis of molecular weight and charge: Biological activity of the different fractions. Document on file, 2000.
32. Hegazy S.K., El-Bedewy M., Yagi A. Antifibrotic effect of aloe vera in viral infection-induced hepatic periportal fibrosis // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. № 17. P. 2026–2034.
33. El-Shemy H.A., Aboul-Soud M.A., Nassr-Allah A.A. Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes' activity by Aloe vera leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 17. № 2. P. 129–138.
34. Bojovic T., Bojovic D., Tour F.B.D., Lamers B. First line treatment and relief of bacterial vaginosis-related vaginal complaints with metronidazole and Multi-Gyn® ActiGel // *Eur. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 7. № 2. P. 103–106.
35. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 1. С. 83–88.
36. Dols J.A.M., Boon M.E. An in vitro study of the effects of self-care gels on desirable and undesirable vaginal microbiota // *Eur. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 7. № 2. P. 107–110.
37. Udupa S.L., Udupa A.L., Kulkarni D.R. Anti-inflammatory and wound healing properties of Aloe vera // *Fitoterapia.* 1994. Vol. 65. № 2. P. 141–145.
38. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N. et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause // *Climacteric.* 2018. Vol. 21. № 3. P. 286–291.
39. Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Villero J. et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis // *Maturitas.* 2005. Vol. 52. Suppl. 1. P. S46–S52.
40. Robinson D., Cardozo L.D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction // *Urology.* 2003. Vol. 62. № 4. Suppl. 1. P. 45–51.
41. Portman D.J., Gass M. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society // *Menopause.* 2014. Vol. 21. № 10. P. 1063–1068.
42. Cagnacci A., Carbone M.M., Palma F. Prevalence and association between objective signs and subjective symptoms of vaginal atrophy: the AGATA study // *Menopause.* 2016. Vol. 23. № 10. P. 1139–1145.
43. Nappi R.E., Palacios S., Panay N. et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey // *Climacteric.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 188–197.
44. Panay N., Palacios S., Bruyniks N. et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women // *Maturitas.* 2019. Vol. 124. P. 55–61.
45. Gliniewicz K., Schneider G.M., Ridenhour B.J. et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. ID 193.
46. Mason M.J., Winter A.J. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis // *Sex. Transm. Infect.* 2017. Vol. 93. № 1. P. 8–10.
47. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

ГИНЕКОЛОГИЯ

48. Archer D.F., Kimble T.D., Lin F.D.Y. et al. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2018. Vol. 27. № 3. P. 231–237.
49. Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 8. CD001500.
50. Labrie F., Bélanger A., Pelletier G. et al. Science of intracrinology in postmenopausal women // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 6. P. 702–712.
51. Bruyniks N., Biglia N., Palacios S., Mueck A.O. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy // *Climacteric*. 2017. Vol. 20. № 3. P. 195–204.
52. Melisko M.E., Goldman M.E., Hwang J. et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3. № 3. P. 313–319.
53. Arunkalaivanan A., Kaur H., Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence // *Int. Urogynecol. J.* 2017. Vol. 28. № 5. P. 681–685.
54. Gaspar A., Brandi H., Gomez V., Luque D. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause // *Lasers Surg. Med.* 2017. Vol. 49. № 2. P. 160–168.
55. Gambacciani M., Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 3. P. 316–319.
56. Tadir Y., Gaspar A., Lev-Sagie A. et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies // *Lasers Surg. Med.* 2017. Vol. 49. № 2. P. 137–159.
57. Gambacciani M., Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function // *Maturitas*. 2017. Vol. 99. P. 10–15.
58. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
59. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 151–161.
60. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H. et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide // *Maturitas*. 2015. Vol. 82. № 3. P. 308–313.
61. Chatsipiroios D., Schmidts-Winkler I.M., König L. et al. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment – an open prospective multicenter study // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. ID e0210967.
62. Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S. et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2018. Vol. 178. № 5. P. 681–690.
63. Kim Y.H., Park S., Lee M. et al. Effect of a pH-balanced vaginal gel on dyspareunia and sexual function in breast cancer survivors who were premenopausal at diagnosis: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 129. № 5. P. 870–876.
64. Rantanen I., Nicander I., Jutila K. et al. Betaine reduces the irritating effect of sodium lauryl sulfate on human oral mucosa in vivo // *Acta Odontol. Scand.* 2002. Vol. 60. № 5. P. 306–310.
65. Fluhr J.W., Gloor M., Lehmann L. et al. Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo // *Acta Derm. Venereol.* 1999. Vol. 79. № 6. P. 418–421.
66. Vermani K., Garg S., Zaneveld L.J. Assemblies for in vitro measurement of bioadhesive strength and retention characteristics in simulated vaginal environment // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002. Vol. 28. № 9. P. 1133–1146.

Analysis of Common Stereotypes of Management of Women with Vaginal Discharge

O.A. Pustotina, MD, PhD, Prof., V.V. Ostromensky, PhD

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg

Contact person: Olga A. Pustotina, pustotina@gmail.com

On the basis of modern studies of vaginal biocenosis and existing international and domestic clinical guidelines, the article provides the analysis of the most common stereotypes of women management with vaginal discharge, concerning the issues of terminology, diagnosis, algorithms of laboratory examination, treatment and prevention of recurrent secretions in women of reproductive and postmenopausal age. A universal algorithm for the examination of women who have complained about the vaginal discharge is provided. Demonstrated effectiveness anti-adhesive agents based on blocking of the adhesion of pathogens to the vaginal epithelium, in prevention of inflammatory and dysbiotic diseases. Justified the reasonability of regular use of moisturizing gels that have a protective and regenerating effect on the vaginal mucosa, which is necessary condition for the restoration and preservation of vaginal biocenosis.

Key words: bacterial vaginosis, atrophic vulvovaginitis, vaginal biocenosis, moisturizing gels, anti-adhesive 2QR-complex



4–7 СЕНТЯБРЯ / РОСТОВ-НА-ДОНУ

XXIX ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RARU

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

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

www.conf.rahr.ru

Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Министерство
здравоохранения
Ростовской области

Партнер:



Журнал
«Проблемы
репродукции»

По вопросам участия обращайтесь:

Радмила Тихомирова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 118
E-mail: rtikhomirova@ctogroup.ru

Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом

А.Н. Мгерян, к.м.н.

Адрес для переписки: Анна Нерсесовна Мгерян, docanna@mail.ru

Для цитирования: Мгерян А.Н. Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 26. С. 36–41.
 DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-26-36-41

Вульвовагинальный кандидоз остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии ввиду того, что негативно влияет не только на женское здоровье, но и на течение беременности, плод и новорожденного. Своевременная терапия позволяет предотвратить такие осложнения вульвовагинального кандидоза, как преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и амнионит. В статье приводятся результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность клотримазола при вульвовагинальном кандидозе, в том числе у беременных.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременные, клотримазол

Вульвовагинальный кандидоз – одна из самых распространенных вагинальных инфекций [1]. По данным литературы, у 75% всех женщин хотя бы раз в жизни был диагностирован кандидоз [2]. Примерно у 50% из них регистрировалось более одного эпизода вульвовагинального кандидоза в год, а в 5–8% случаев наблюдался рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (≥ 3 эпизодов в год) [3].

Этиология и патогенез

Вульвовагинальный кандидоз вызывается грибами рода *Candida* – одноклеточными условно патогенными микроорганизмами, относящимися к классу аэробов, семейству *Cryptococcaceae*

класса несовершенных грибов *Deuteromycota*. Благоприятный для роста грибов рН должен составлять 6,0–6,5. Они могут длительно находиться и в очень кислых средах, но при этом их развитие замедляется. В качестве сапрофитов *Candida* обитают на кожных покровах и слизистых оболочках у многих практически здоровых людей. Грибы также входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, и потому вульвовагинальный кандидоз часто протекает бессимптомно [4].

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90%) возбудителем кандидоза является *Candida albicans*.

Среди остальных видов клиническое значение имеют *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* [5].

В развитии вульвовагинального кандидоза различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, инвазия в эпителий, прохождение эпителиального барьера слизистой оболочки и попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. На поверхности слизистой оболочки влагалища грибы рода *Candida* вступают во взаимодействие с различными представителями микрофлоры. Бактерии тормозят рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища за счет секреции специальных антифунгальных веществ и конкуренции за рецепторы на эпителиоцитах влагалища. Огромную роль при этом играют лактобациллы – они вырабатывают вещества, ингибирующие рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища [6]. Среди факторов риска развития вульвовагинального кандидоза можно отметить высокий уровень эстрогенов, который встречается



при беременности, ожирении, сахарном диабете, иммуносупрессивных состояниях (после химиотерапии или трансплантации органов, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека), после бесконтрольного приема антибиотиков и длительного применения комбинированных оральных контрацептивов.

Одна из основных особенностей течения генитального кандидоза – частое сочетание с бактериальной условно патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Выделяют следующие формы кандидозной инфекции влагалища: истинный кандидоз, при котором грибы выступают в виде моно-возбудителя (при этом наблюдаются высокая концентрация грибов и высокий титр лактобактерий одновременно), и сочетание вульвовагинального кандидоза с бактериальным вагинозом, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях [6, 7].

Классификация

Традиционная клиническая классификация включает в себя острый и хронический (рецидивирующий и персистирующий) урогенитальный кандидоз. По вариантам течения выделяют неосложненный и осложненный вульвовагинальный кандидоз. Неосложненная форма характеризуется низкой частотой рецидивирования, что бывает в случае единичных или редких эпизодов легкого или среднетяжелого течения (как правило, если возбудителем выступает *Candida albicans*), а также у женщин без нарушений иммунитета.

Согласно статистическим данным, у 10–20% женщин возникает осложненный вульвовагинальный кандидоз [8]:

- рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз;
- тяжелый вульвовагинальный кандидоз;
- вульвовагинальный кандидоз, обусловленный *Candida non-albicans*;

- кандидоз, развившийся на фоне декомпенсированного сахарного диабета (при высоком, плохо поддающемся лекарственному лечению уровне глюкозы в крови) или при беременности, иммуносупрессии и др.

Основные причины рецидивирующего вульвовагинального кандидоза до конца не ясны [9]. Наиболее часто он диагностируется у женщин с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями (сахарным диабетом) и при длительном приеме антибиотиков. Не менее важную роль играет и генетика [10] – зачастую рецидивы возникают у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания. Так, было показано, что Pro631His – полиморфизм гена TLR2 ассоциирован с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и повышает вероятность развития рецидивирующего течения заболевания почти в три раза [11].

Вульвовагинальный кандидоз и беременность

Клинически вульвовагинальный кандидоз одинаково протекает и у беременных, и у небеременных женщин и характеризуется зудом, жжением, гиперемией, отеком тканей и выделениями из половых путей. По данным некоторых исследований, беременные женщины чаще, чем небеременные, подвержены вульвовагинальному кандидозу с выраженными клиническими симптомами [12]. В других работах, наоборот, отмечается, что бессимптомное течение вульвовагинального кандидоза в большей степени характерно для беременных [13, 14]. В 2013 г. итальянские ученые С. Leli и соавт. обследовали 344 женщины, чтобы определить, есть ли связь между беременностью и степенью колонизации *Candida* во влагалище у женщин с симптомами вульвовагинита и без таковых. Несмотря на то что была установлена высокая степень колонизации *Candida* у беременных, клиническая симптоматика у них была менее выражена по сравнению с небеременными. Пациентки были разделены на две группы – с бессимптомным течением

и выраженными клиническими проявлениями (зудом, жжением в области влагалища, выделениями из половых путей). Оказалось, что *Candida* обнаруживается у 25% женщин с клиническими проявлениями вульвовагинального кандидоза и у 22,9% женщин с бессимптомным течением заболевания. Полученные данные были схожи с результатами других исследований [14].

Высокая частота встречаемости вульвовагинального кандидоза, а также бессимптомное кандидоносительство у беременных, вероятнее всего, связаны со снижением активности клеточного иммунитета, высоким уровнем эстрогенов, повышенным образованием гликогена слизистой оболочкой стенок влагалища в этот период. Высокий уровень эстрогенов способствует адгезии дрожжеподобных грибов к слизистой оболочке стенок влагалища [3]. Кроме того, эстрогены содействуют активации ферментов, например аспартил-протеиназы и фосфолипазы, которые в свою очередь повышают степень колонизации дрожжеподобными грибами [15]. Необходимо отметить, что как эстрогены, так и прогестерон значительно влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, особенно во время беременности [16–18], что в свою очередь приводит к физиологическому снижению иммунитета [19, 20] и повышенной восприимчивости к инфекционным процессам. Доказано увеличение уровня некоторых цитокинов, которые стимулируют активность фагоцитов, и снижение количества CD3- и Т-лимфоцитов во время беременности [19–21].

Вульвовагинальный кандидоз негативно влияет на течение беременности и плод. В ряде работ показано, что вульвовагинальный кандидоз может привести к такому осложнению во время беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод [15]. Кроме того, по некоторым данным, лечение *Candida* при беременности может снизить риск преждевременных родов [22].

C.L. Roberts и соавт. провели проспективное рандомизированное открытое пилотное исследование, в котором приняли участие женщины на сроке до 20 недель беременности. Были отобраны 98 беременных с бессимптомным носительством *Candida*, диагностированным культуральным методом. Женщины были разделены на две группы. Пациенткам первой группы был назначен клотримазол в виде вагинальных таблеток по 100 мг на протяжении шести дней, во второй группе терапия не проводилась. Авторы установили, что *Candida* играет существенную роль в развитии преждевременных родов – во второй группе частота преждевременных родов была выше по сравнению с первой группой (6,25 против 2,99%) [22].

Candida – крайне редкая причина хориоамнионита. Однако *Candida albicans* и *Candida glabrata* могут привести к возникновению амнионита и далее к преждевременному разрыву околоплодных оболочек и преждевременным родам [23]. Проникновение в амниотическую полость *Candida albicans* происходит гематогенным или восходящим путем. Следствием интраамниотической кандидозной инфекции могут стать церебральный кандидоз, внутриутробное инфицирование или интранатальная гибель плода. Так, L.M. Veap и соавт. описывают два выявленных при профилактическом осмотре случая внутриамниотического развития кандидоза, обусловленного *Candida albicans* [24]. *Candida glabrata* – второй (после *Candida albicans*) по распространенности вид *Candida*. Несмотря на низкую патогенность *Candida glabrata*, в литературе описаны случаи развития воспалительных процессов в верхних и нижних половых путях [25], которые приводили к локальной или системной инфекции у женщин с ослабленным иммунитетом [26].

Е. Özer и соавт. сообщили о способности *Candida glabrata* вызывать тяжелые хориоамниониты, таким образом становясь при-

чиной неблагоприятного исхода беременности. В статье описано развитие хориоамнионита, приведшего к потере плода, у женщины, беременность которой наступила после экстракорпорального оплодотворения. По мнению авторов, вероятнее всего, *Candida glabrata* была занесена во время переноса эмбрионов и наложения швов на шейку матки. Следовательно, до проведения любых манипуляций перед планируемой беременностью необходимо тщательное обследование микрофлоры влагалища с последующим лечением, чтобы предотвратить возможные осложнения [27].

Врожденный кожный кандидоз – редкая патология, возникающая в результате инфицирования кандидозной инфекцией внутриутробно или во время родов. К самым распространенным симптомам кожного кандидоза относятся эритематозные макулы, папулы и/или пустулы. У инфицированных женщин дети рождаются с кандидозом ротовой полости, а на пуповине могут наблюдаться желто-белые папулы. Нередко у таких детей развиваются проявления системного кандидоза – пневмония, сепсис [28].

Диагностика

К методам диагностики вульвовагинального кандидоза относятся микроскопическое исследование нативных и окрашенных по Граму препаратов, культуральный метод с видовой индентификацией возбудителя, молекулярно-биологические методы с определением специфических фрагментов ДНК [29]. Микробиологический метод исследования – основной метод диагностики вульвовагинального кандидоза, чувствительность которого составляет 95% [30, 31].

Лечение

Терапия назначается при установленном на основании клинической картины и лабораторных исследований диагнозе вульвовагинального кандидоза. При обнаружении элементов *Candida* spp. лечение не проводится, поскольку 10–20%

здоровых женщин являются бессимптомными носителями [29].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с урогенитальным кандидозом (2016) и рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (2015), в число основных средств для лечения вульвовагинального кандидоза входят препараты группы полиенов (натамицин) и азолов (клотримазол, итраконазол, миконазол, флуконазол) [29, 32].

К полиенам (природным антимикотикам) относятся нистатин, леворин и натамицин, обладающие не только местным, но и системным действием, а также амфотерицин В, который назначается преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Полиены в зависимости от концентрации могут оказывать и фунгистатический, и фунгицидный эффект, обусловленный связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. При системной терапии полиены (амфотерицин В) активны в отношении *Candida* spp. (среди *Candida lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*Aspergillus terreus* может быть устойчивым), *Cryptococcus neoformans*, возбудителей мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *Sporothrix schenckii*, возбудителей эндемичных микозов (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*) и других грибов. При местном применении полиены (нистатин, леворин, натамицин) действуют преимущественно на *Candida* spp.

Клотримазол, который широко используется для лечения *Candida albicans* и других грибковых инфекций [33], а также демонстрирует активность в отношении трихомонадной инфекции и некоторых грамположительных бактерий [34], – представитель класса антимикотических препаратов из группы азолов, синтезированных в 1960-х гг. Это самая боль-



шая группа противогрибковых препаратов, которая в свою очередь делится по химической структуре на имидазолы и триазолы. Клотримазол относится к имидазолам.

Все противогрибковые препараты азольной группы препятствуют биосинтезу эргостерола – основного компонента цитоплазматической мембраны гриба. Известно, что азолы, в том числе клотримазол, ингибируют опосредованное микросомальным цитохромом P450 14-альфа-ланостерол-деметилование, которое жизненно важно для биосинтеза эргостерола грибами. В результате нарушения синтеза и проницаемости клеточной стенки, снижения активности ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки, происходит разрушение клетки в целом. Кроме того, эргостерол непосредственно стимулирует рост грибковых клеток, соответственно, под влиянием азолов происходит ингибирование роста грибов.

Клотримазол относится к препаратам фунгистатического действия, однако при высоких концентрациях оказывает и фунгицидное влияние. Установлена его эффективность в отношении дерматофитов, дрожжеподобных, плесневых грибов и простейших, а также антимикробные свойства в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и анаэробов (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*). *In vitro* в концентрации 0,5–10 мкг/мл клотримазол подавлял размножение бактерий семейства *Corinebacteriaceae* и грамположительных кокков (за исключением энтерококков). Одно из положительных свойств клотримазола – отсутствие влияния на лактобактерии [35]. Еще одно существенное преимущество клотримазола заключается в том, что он разрешен к применению со второго триместра беременности [29].

Цель лечения вульвовагинального кандидоза – эрадикация возбудителя. В большинстве случаев эффективно лечение противогрибковыми средствами местного действия. К преимуществам

местных антимикотиков относят их безопасность, высокую концентрацию, создаваемую на поверхности слизистой оболочки, низкую частоту развития резистентности к ним, практически отсутствие системного влияния на организм [36–38].

Показано, что при лечении вульвовагинального кандидоза, вызванного грибами *Candida non-albicans*, распространенность которого в последнее время неуклонно растет, применение флуконазола неэффективно [39]. X. Zhou и соавт. представили результаты рандомизированного исследования, проведенного с июня 2014 по сентябрь 2015 г. В исследование были включены 240 женщин с вульвовагинальным кандидозом, разделенные на две равные группы (по 120 человек). Первой группе был назначен клотримазол по две таблетки интравагинально, второй группе – флуконазол по две таблетки перорально на протяжении 7–14 дней. Согласно полученным данным, препараты обладали одинаковой эффективностью при меньшем числе побочных явлений у клотримазола [40].

При использовании клотримазола интравагинально (таблетки по 100, 200, 500 мг, суппозитории по 100 мг) абсорбция составляет 3–10% введенной дозы. Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48–72 часов. В печени этот антимикотик метаболизируется до неактивных метаболитов, выводимых из организма почками и через кишечник.

Клотримазол 2%-ный крем (5 г) для наружного применения за счет воздействия активного вещества в дозе 100 мг проникает внутрь грибковой клетки и нарушает синтез эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов. В 2019 г. была изучена эффективность клотримазола в виде крема при остром вульвовагинальном кандидозе. В исследовании были включены 37 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинальным кандидозом. Всем пациен-

ткам был назначен клотримазол (2%-ный крем) интравагинально на протяжении шести дней. Клиническое улучшение было зафиксировано у всех женщин на третий-четвертый день терапии. Через семь дней после окончания лечения у 91% женщин, по данным лабораторных методов исследования, дрожжевые клетки и псевдомицелий отсутствовали. Таким образом, при остром вульвовагинальном кандидозе интравагинальное введение 2%-ного клотримазола обеспечило высокие показатели клинического излечения [41].

Кроме выраженного антимикотического действия, известны и другие, достаточно широкие фармакологические эффекты клотримазола. Например, он ингибирует Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулаума [42], приводит к истощению внутриклеточного запаса Ca^{2+} , блокирует кальцийзависимые калиевые и кальциевые каналы [3, 43]. В ряде работ показано, что клотримазол обладает также ингибирующим влиянием на пролиферативную активность и нормальных, и раковых клеток *in vitro* [44], экспрессию молекул адгезии фактора некроза опухоли альфа [45]. Установлены и нейропротективные свойства клотримазола, и его модулирующее влияние на цитотоксичность некоторых катионов металлов [46]. На сегодняшний день отмечен большой интерес к терапевтическому применению клотримазола при серповидноклеточной болезни, поскольку его метаболит ICA 17043 благотворно воздействует на эритроцитарную гидратацию, блокируя кальциевый канал Гардоса [47, 48]. Кроме того, клотримазол проявляет антималярийную активность *in vitro* [49], возможно, ингибируя гемопероксидазу, тем самым вызывая окислительный стресс у паразита [50].

Заключение

Вульвовагинальный кандидоз остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Выраженное негативное влияние *Candida* spp. на репродуктив-

ную систему, акушерские исходы и плод указывает на необходимость своевременной диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза, особенно перед планируемой беременностью.

Клотримазол – эффективный и безопасный препарат местного действия при вульвовагинальном

кандидозе, обладающий также выраженным терапевтическим влиянием на грамположительные бактерии и анаэробы. Показана низкая частота развития побочных явлений на фоне применения клотримазола по сравнению с другими антимикотическими препаратами.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2019), клотримазол указан как препарат выбора при вульвовагинальном кандидозе у беременных со второго триместра [51].

Литература

1. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. № 1. P. 15–21.
2. Jaeger M., Plantinga T.S., Joosten L.A. et al. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 15. № 2. P. 136–142.
3. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9577. P. 1961–1971.
4. Farhan M.A., Moharram A.M., Salah T., Shaaban O.M. Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids // *Med. Mycol.* 2018. [Epub ahead of print].
5. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике // *РМЖ.* 2014. Т. 22. № 6. С. 418–422.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Инфекции влагалища: взгляд гинеколога. Рациональная терапия кандидозного и смешанных форм вульвовагинитов // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. № 3. С. 214–218.
8. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 465–470.
9. Tehrani R., Farahmand M., Abedini M., Hashemi Z. Prevalence of vaginitis in Iranian women – symptoms and clinical association // *Med. Sci. J. Islamic Azad. Univ. Tehran Med. Branch.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 62–68.
10. Jeanmonod R., Jeanmonod D. Vaginal candidiasis (vulvovaginal candidiasis). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
11. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. и др. Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии // *Медицинский совет.* 2017. № 13. С. 172–179.
12. Mendling W., Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society // *Mycoses.* 2012. Vol. 55. Suppl. 3. P. 1–13.
13. Akerele J., Abhulimen P., Okonofua F. Prevalence of asymptomatic genital infection among pregnant women in Benin City, Nigeria // *Afr. J. Reprod. Health.* 2002. Vol. 6. № 3. P. 93–97.
14. Leli C., Mencacci A., Meucci M. et al. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. № 3. P. 303–309.
15. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // *Crit. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 250–261.
16. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 23. P. 2211–2218.
17. Robinson D.P., Klein S.L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // *Horm. Behav.* 2012. Vol. 62. № 3. P. 263–271.
18. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. № 6. P. 425–433.
19. Pazos M., Sperling R.S., Moran T.M., Kraus T.A. The influence of pregnancy on systemic immunity // *Immunol. Res.* 2012. Vol. 54. № 1–3. P. 254–261.
20. Kraus T.A., Engel S.M., Sperling R.S. et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the Viral Immunity and Pregnancy (VIP) study // *J. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 32. № 2. P. 300–311.
21. Zoller A.L., Schnell F.J., Kersh G.J. Murine pregnancy leads to reduce proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration // *Immunology.* 2007. Vol. 121. № 2. P. 207–215.
22. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open label pilot randomized controlled trial // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011. Vol. 11. ID 18.
23. Meizoso T., Rivera T., Fernández-Aceñero M.J. Intrauterine candidiasis: report of four cases // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 278. № 2. P. 173–176.
24. Bean L.M., Jackson J.R., Dobak W.J. et al. Intra-amniotic fluconazole therapy for *Candida albicans* intraamniotic infection // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 2. Pt. 2. Suppl. 1. P. 452–454.
25. Ibara A.S., Marcorelles P., Le Martelot M.T. et al. Two cases of systemic *Candida glabrata* infection following in vitro fertilization and embryo transfer // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004. Vol. 23. № 1. P. 53–56.
26. Khan Z.U., Ahmad S., Al-Obaid I. et al. Emergence of resistance to amphotericin B and triazoles in *Candida glabrata* vaginal isolates in a case of recurrent vaginitis // *J. Chemother.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 488–491.
27. Özer E., Ünlü M., Ersen A., Güleklü B. Intrauterine fetal loss associated with *Candida glabrata* chorioamnionitis: report of two cases // *Turk Patoloji Derg.* 2013. Vol. 29. № 1. P. 77–79.



28. Darmstadt G.L., Dinulos J.G., Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. № 2. P. 438–444.
29. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальным кандидозом // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. Приложение. С. 50–56.
30. Buchta V., Spaček J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 158–163.
31. Esim Buyukbayrak E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–559.
32. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm. Rep.* 2015. Vol. 64. № RR-03. P. 1–137.
33. Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future // *J. Appl. Microbiol.* 2014. Vol. 117. № 3. P. 611–617.
34. Alsterholm M., Karami N., Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study // *Acta. Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. № 3. P. 239–245.
35. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // *PMЖ. Мать и дитя*. 2017. Т. 25. № 26. С. 1965–1970.
36. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 2013.
37. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и др. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез // *Иммунопатология, аллергология и инфектология*. 2000. № 2. С. 99–106.
38. Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestation, risk factors, management algorithm // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92. № 7. P. 757–765.
39. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин – противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 161–184.
40. Zhou X., Li T., Fan S. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis // *Mycoses*. 2016. Vol. 59. № 7. P. 419–428.
41. Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза // *PMЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2. № 2. С. 139–142.
42. Bartolommei G., Tadini-Buoninsegni F., Hua S. et al. Clotrimazole inhibits the Ca²⁺-ATPase (SERCA) by interfering with Ca²⁺ binding and favoring the E2 conformation // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9547–9551.
43. Tian M., Dong M.Q., Chiu S.W. et al. Effects of the antifungal antibiotic clotrimazole on human cardiac repolarization potassium currents // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 147. № 3. P. 289–297.
44. Benzaquen L.R., Brugnara C., Byers H.R. et al. Clotrimazole inhibits cell proliferation in vitro and in vivo // *Nat. Med.* 1995. Vol. 1. № 5. P. 534–540.
45. Thapa D., Lee J.S., Park M.A. et al. Inhibitory effects of clotrimazole on TNF-alpha-induced adhesion molecule expression and angiogenesis // *Arch. Pharm. Res.* 2009. Vol. 32. № 4. P. 593–603.
46. Oyama T.M., Oyama T.B., Oyama K. et al. Clotrimazole, an antifungal drug possessing diverse actions, increases the vulnerability to cadmium in lymphocytes dissociated from rat thymus // *Toxicology*. 2006. Vol. 228. № 2–3. P. 269–279.
47. Brugnara C., De Franceschi L. Clinical trials of new therapeutic pharmacology for sickle cell disease // *Sante*. 2006. Vol. 16. № 4. P. 263–268.
48. Gbotosho O.T., Cytlak U.M., Hannemann A. et al. Inhibitors of second messenger pathways and Ca-induced exposure of phosphatidylserine in red blood cells of patients with sickle cell disease // *Pflugers Arch.* 2013. Vol. 466. № 7. P. 1477–1485.
49. Tiffert T., Ginsburg H., Krugliak M. et al. Potent antimalarial activity of clotrimazole in vitro cultures of *Plasmodium falciparum* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 1. P. 331–336.
50. Trivedi V., Chand P., Srivastava K. et al. Clotrimazole inhibits hemoperoxidase of *Plasmodium falciparum* and induces oxidative stress. Proposed antimalarial mechanism of clotrimazole // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 50. P. 41129–41136.
51. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019.

Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of Clotrimazole Therapy

A.N. Mgeryan, PhD

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

Contact person: Anna N. Mgeryan, docanna@mail.ru

Vulvovaginal candidiasis remains one of the urgent problems of obstetrics and gynecology due to the fact that it negatively affects not only women's health, but as well the course of pregnancy, fetus and newborn. Timely therapy can prevent such complications of vulvovaginal candidiasis as premature rupture of amniotic fluid, premature birth and amnionitis. The article presents the results of clinical studies confirming the effectiveness and safety of clotrimazole in vulvovaginal candidiasis, including in pregnant women.

Key words: vulvovaginal candidiasis, pregnant women, clotrimazole



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

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  Крокус Экспо

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

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

Конгресс-оператор:



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

18+ Реклама

Конгресс-оператор



26
ноября
2019



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОРУМ

ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ
СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПОДДЕРЖКЕ МЗ РФ

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

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

НАШИ ПАРТНЕРЫ

Health age.
АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ



ИНВЕСТИЦИИ
в МЕДИЦИНУ



Doc For You
Врач для тебя



mmif_forum



III Международный медицинский
инвестиционный форум



г. Москва
ул. Трубецкая д. 8

Москва
21-23 сентября
2019



**ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АКУШЕРСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ.
ПАМЯТИ ДЖЕЙМСА ЯНГА СИМПСОНА**

**III пленум правления
Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов**

Докладчики из Великобритании, Канады, Италии, Индонезии,
Австралии, Польши, России.

Адрес:
121248, Россия, Москва,
Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1
отель Radisson Collection Moscow

www.plenum2019.arfpoint.ru

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

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

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

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

15 ноября

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

22 ноября

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

4 декабря

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

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

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

ЛиквиГель

Мульти-Гин®

Гель для устранения сухости влагалища



- Гель для устранения сухости влагалища за счет компонентов 2QR-комплекса*
- Улучшение качества жизни женщины за счет устранения вагинальной сухости пролонгированного действия**
- Широкое применение косметологами всего мира компонентов 2QR-комплекса
- Бережная защита вагинальной флоры

Рег. номер №РЭН 2019/8116 от 19.03.2019



* Запатентованный 2QR-комплекс.
Комплекс биоактивных полисахаридов
** Инструкция по применению



ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ