

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2011

*акушерство и  
гинекология*

## Тема номера

Зачем нужна гормональная  
контрацепция?

### **Детская гинекология**

Синдром поликистозных яичников  
Неспецифический вульвовагинит  
ХУ-дисгенезия гонад

### **Патология шейки матки**

Сочетанные заболевания матки  
Профилактика онкотрансформации  
шейки матки

### **Опыт регионов**

Интервью с главным акушером-  
гинекологом Уральского федерального  
округа Н.В. Башмаковой



# КОМФОРТ ОДНОЙ ДОЗЫ



## ГИНОФОРТ®

- Содержит Бутконазол
- Произведен по технологии VagiSite™
- Имеет уникальный метод введения



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949  
e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

Рег. уд. П № 015895/01 от 30.06.2010



## *Создан для успешной беременности*



- ✓ Чистое прогестагенное действие
- ✓ Доказанная эффективность в низких дозах
- ✓ Высокий профиль безопасности для матери и плода во время беременности

[www.abbott-products.ru](http://www.abbott-products.ru) [www.zdoroviedevochki.ru](http://www.zdoroviedevochki.ru) [www.beremennost.info](http://www.beremennost.info)

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

# 2011



**25–27 мая**  
Москва,  
МВЦ «Крокус Экспо»

### Уважаемые коллеги!

С 25 по 27 мая 2011 года в г. Москве в «Крокус Экспо» будет проходить III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2011». Форум является одним из крупнейших медицинских мероприятий в России, масштабным общенациональным проектом, объединяющим специалистов во всех областях диагностики, который ежегодно собирает около 4 000 делегатов более чем из 70 регионов РФ и 14 стран мира. Форум является единственным мероприятием, объединяющим ключевые события в области диагностики человека в Российской Федерации:

- **V Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2011»** (включая совместное заседание с представителями Европейского конгресса радиологов — «Россия встречается с ECR»)
- **Всероссийская Конференция «Функциональная диагностика-2011»**
- **Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика-2011»**

**III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием**

# Медицинская диагностика

### Организаторами проекта выступают:

- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское объединение медицинских радиологов
- Российское научное общество интервенционных кардиоангиологов
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российское научное общество интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики (РАСФД)
- Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова
- Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК) МЗ РФ
- Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ)
- ГУ МОНКИ им. М. Ф. Владимирского
- Российская академия послепломного образования (РМАПО)
- Российский университет дружбы народов (РУДН)
- Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России
- ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
- ФГУ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко
- ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
- ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Конгресс-оператор компания «МЕДИ Экспо»

### При поддержке и участии:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Торгово-промышленной палаты РФ.

**М+Э МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru  
www.mediexpo.ru

Генеральный директор Издательского  
дома «Медфорум»  
А. СИНИЧКИН  
(e-mail: sinmed@mail.ru)  
Менеджер проекта  
Е. КОНЕВА  
(e-mail: kakoneva@yandex.ru)

**Редакция журнала:**  
выпускающий редактор  
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА  
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА  
ответственный секретарь  
И. РЕПИНА

корректор Е. САМОЙЛОВА  
набор Е. ВИНОГРАДОВА  
дизайнер А. СУШКОВА

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,  
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ  
подписка и распространение  
Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

**Редакционный совет:**

С.А. ЛЕВАКОВ, научный консультант  
Е.В. УВАРОВА, научный редактор раздела  
«Детская гинекология»  
И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, научные  
редакторы раздела «Патология шейки матки»  
Н.Ю. АРБАТСКАЯ  
В.Е. БАЛАН  
И.Ю. ДЕМИДОВА  
И.О. МАКАРОВ  
Л.Е. МУРАШКО  
О.А. МЫНБАЕВ  
Т.В. ОВСЯННИКОВА  
В.Ф. ОРДЫНСКИЙ  
А.К. РАГОЗИН

**Издательский дом  
группы компаний «Медфорум»:**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005  
Отпечатано  
в ООО «Немецкая фабрика печати»  
Тираж: 20 тыс. экз.

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.

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Надежда БАШМАКОВА:  
«В Уральском федеральном округе число родов растет на фоне снижения  
материнской и младенческой смертности» 4
- V Международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное  
здоровье с позиции современной медицины» 7
- Лента новостей 12

## Клиническая лекция

- Е.В. УВАРОВА. Гормональная контрацепция: что это такое, какой она бывает,  
зачем и кому она нужна, как ее применять? 14

## Тема номера: детская гинекология

- Е.В. УВАРОВА, Н.М. ВЕСЕЛОВА, И.А. САЛЬНИКОВА. Эффективные  
подходы к лечению пациенток с маточными кровотечениями в пубертатном  
периоде и сопутствующими патологическими состояниями 26
- Е.В. УВАРОВА, Ю.П. ГРИГОРЕНКО. Принципы терапии формирующегося  
синдрома поликистозных яичников у подростков 31
- И.С. ДОЛЖЕНКО, И.Л. БРИН, М.Л. ДУНАЙКИН. Терапия нарушений  
менструального цикла у девочек с гипоталамической дисфункцией 38
- Е.В. УВАРОВА, З.Х. КУМЫКОВА. ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая  
эффективность и прогностическая значимость 42
- Е.В. УВАРОВА, Н.Х. ЛАТЫПОВА. Неспецифический вульвовагинит у девочек:  
оценка клинической эффективности лечения 48
- И.А. КИСЕЛЕВА. Развивающая и поддерживающая гормональная терапия  
у пациенток с ХУ-дисгенезией гонад 52

## Патология шейки матки

- И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, В.И. КИСЕЛЕВ, Д.В. ЗАЛЕТАЕВ,  
И.П. ЕВТИНА. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки  
матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста 58
- И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, А.Э. КАДЫРОВА. Бактериальный вагиноз:  
особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики 62
- И.С. СИДОРОВА, М.Н. ЖОЛОбОВА, Н.В. ВЕДЕРНИКОВА, Ша Ша,  
М.Б. АГЕЕВ. Эффективность лечения заболеваний шейки матки при сочетанной  
патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) 68

## Урогинекология

- В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА. Возрастные особенности нарушений  
мочеиспускания у женщин 72

## Медицинский форум

- Постабортная реабилитация – залог успеха повторной беременности 78
- Рецепты женского здоровья: новый взгляд на старые проблемы 82
- Список литературы 90

## Надежда БАШМАКОВА: «В Уральском федеральном округе число родов растет на фоне снижения материнской и младенческой смертности»



*Концепция демографической политики РФ на период до 2025 г. предполагает улучшение состояния здоровья женщин и детей, повышение рождаемости, сокращение уровня материнской и младенческой смертности, укрепление репродуктивного здоровья населения.*

*О том, какие изменения произошли в системе родовспоможения Уральского федерального округа и какие проблемы еще предстоит решить, нашему корреспонденту рассказала главный акушер-гинеколог УФО, зам. директора по научно-исследовательской работе ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития РФ, д. м. н., профессор Надежда Васильевна БАШМАКОВА.*

**– В чем особенность организации системы акушерско-гинекологической службы Уральского федерального округа?**

– Уральский федеральный округ (УФО) представлен как высокоурбанизированными территориями (Свердловская и Челябинская области, ХМАО), так и административными образованиями с преобладанием сельского населения (Курганская и Тюменская области). Значительная часть территории округа находится в экстремальных климатических условиях – это Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа. Все это определяет особенности функционирования службы родовспоможения, особенно с учетом того, что во главу угла мы ставим такие приоритеты, как доступность и качество оказания помощи матери и ребенку. Проводимая в настоящее время модернизация отрасли направлена не только на оснащение родовспомогательных учреждений современным оборудованием, внедрение инновационных технологий, но и на построение стройной логистики перинатальной помощи, обеспечивающей ее достойное качество как в крупных городах, так и в сельской местности. В программах модернизации предусматривается финансирование службы охраны здоровья матери и ребенка в объеме не менее 25%. Это подтверждает высокий приоритет отрасли. В округе существует серьезная потребность в дооснащении учреждений, относящихся к первой группе, то есть оказывающих помощь пациентам высокого перинатального риска (таких в округе 16), а также второй группы (71) – учреждений, предназна-

ченных для пациентов со средним перинатальным риском. Именно в этих учреждениях родоразрешаются большинство пациенток, случаи которых ложатся в основу статистики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

К сожалению, за последние годы сократился коечный фонд акушерско-гинекологического профиля: в 2009 г. он составил 14 150 коек, что на 1300 коек меньше, чем в 2006 г. Однако удельный вес коек для беременных в общем числе акушерских коек (45,4%) соответствует среднему показателю в стране (46,2%). Хотелось отметить, что наметилась положительная динамика в решении кадрового вопроса: сократился дефицит врачебных кадров (4,6 на 10 тыс. женского населения в УФО, 5,2 – в РФ в 2008 г.), а обеспеченность средним медицинским персоналом сохраняется на общероссийском уровне (8,7 – в УФО и 8,4 – в РФ).

Безусловно, в программе модернизации отрасли должно быть уделено больше внимания внедрению современных информационных технологий: сплошному мониторингу беременных, электронному журналу родов, дистанционному телемедицинскому консультированию...

**– Какова демографическая ситуация в Уральском федеральном округе? Можно ли говорить о положительной динамике прироста населения?**

– Последние три года характеризуются увеличением количества родов. Пик пришелся на 2008 г., когда число родов по сравнению с предыдущим годом выросло на 9991. В 2009 г. темп прироста снизился

(абсолютный показатель составил 3920), а в 2010 г. количество родов увеличилось на 3406. В чем причины отрицательной тенденции? По-видимому, в том, что репродуктивного возраста достигли женщины, родившиеся в начале 1990-х гг., когда рождаемость в России была чрезвычайно низкой. Возможно, это связано и с переживаемым международным финансовым кризисом, последствия которого негативно отразились на жителях и нашей страны. Тем не менее в трех административных образованиях УФО (ХМАО, ЯНАО, Тюменская область) фиксируется положительный прирост населения, что улучшило демографические показатели 2009 и 2010 гг. в округе в целом.

**– Насколько успешно удается решать вопросы по сокращению материнской и младенческой смертности?**

– В течение последних лет в УФО наблюдается четкий тренд снижения показателя материнской смертности. Например, в 2002 г. этот коэффициент составлял 46,2 на 100 тыс. живорожденных детей, а в 2009 г. – 22,8 на 100 тысяч. Однако выйти на уровень показателя в целом по стране (22,5) округу удалось только в последние два года. По предварительным данным, в 2010 г. показатель материнской смертности в УФО составил 12,5 на 100 тыс. живорожденных детей, что отражает проведенную в округе работу по улучшению качества помощи беременным, роженицам и родильницам.

Существенные успехи достигнуты службой охраны здоровья матери и ребенка УФО по снижению перинатальной смертности. Уже три года УФО является лучшим округом в России по этому показателю (в 2008 г. – 7,1 на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми; в 2009 г. – 6,3). В 2010 г. самая низкая статистика перинатальной смертности в округе и в целом в Российской Федерации отмечалась в Ханты-Мансийском автономном округе – 4,7 на 1000 детей, живорожденных.

Как известно, младенческая смертность (в возрасте до 1 года) является одним из важных показателей, характеризующих здоровье населения и качество медицинской помощи в стране, и входит в систему 12 индикаторов, позволяющих оценить и прогнозировать здоровье нации. По показателям младенческой смертности Уральский федеральный округ входит в тройку лучших округов России, наряду с Северо-Западным и Приволжским округами. Например, в 2007 г. младенческая смертность в УФО составила 8,3 на 1000 родившихся живыми, в 2008 г. – 7,9, в 2009 г. – 7,1. Значительную роль в успехах по снижению перинатальной и младенческой смертности сыграло совершенствование работы неонатальной службы, реанимации и интенсивной терапии недоношенных новорожденных, внедрение прорывных технологий жизнеобеспечения детей в критическом состоянии.

**– С какими нарушениями репродуктивного здоровья чаще всего приходится сталкиваться акушерам-гинекологам лечебных учреждений УФО?**

– Бесплодие и невынашивание после прерывания первой беременности определяют низкий репродуктивный потенциал большого числа женщин. В этой связи профилактика нежеланной беременности, скрупулезная работа психологов и акушеров-гинекологов амбулаторного звена, направленная на сохранение репродуктивной функции, является задачей номер один не только в УФО, но и в целом в России.

**– Насколько успешно внедряются в практику лечения невынашивания беременности современные диагностические и терапевтические методы?**

– Появление в арсенале специалистов молекулярно-генетических методов исследования полиморфизма генов тромбофилии, нарушений фоллатного цикла, гипертонической болезни позволило углубленно

изучать механизмы формирования осложнений беременности, приводящих к репродуктивным потерям. В практику широко вошла терапия тромбофилических состояний при невынашивании беременности и фетоплацентарной недостаточности (низкомолекулярные гепарины, сулодексид), иммуномодулирующая терапия, экстракорпоральные методы детоксикации.

**– Как в округе реализуется программа оказания помощи бесплодным семьям?**

– В настоящее время в округе имеется уникальная возможность государственной поддержки преодоления бесплодия в семье. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) практикуются как государственными и муниципальными клиниками (ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, Округной клинической перинатальной центр, г. Сургут, ХМАО), так и частными клиниками в Свердловской, Тюменской, Челябинской областях. Большим преимуществом государственной клиники, выполняющей федеральный и региональный госзаказ по ВРТ, является наличие в данном учреждении полного цикла оказания поддержки семье на этапе планирования, проведения процедур ВРТ, а также на всех этапах вынашивания беременности и родоразрешения в одном учреждении с учетом преемственности специалистов и готовности к оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи. Именно поэтому показатель качества работы в данном направлении, определенный международным медицинским сообществом как Baby-home (дети после ВРТ, выписанные с мамами домой), является наиболее высоким в клинике ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России – 34% против 18% в среднем по клиникам ВРТ в Российской Федерации. Благодаря этому в разы увеличивается количество бесплодных семей, которые могут завести ребенка. ☺

*Подготовила С. Евстафьева*

## Новости компаний

### Гинофорт® возвращается в клиническую практику

Фармацевтическая компания ОАО «Гедеон Рихтер» сообщает, что известный и зарекомендовавший себя препарат Гинофорт® стал доступен для пациентов в аптеках и возвращается в клиническую практику.

Гинофорт® – единственный в России препарат местного действия для лечения кандидозного вульвовагинита на основе бутаконазола. Препарат Гинофорт® произведен по уникальной запатентованной технологии VagiSite™.

Бутаконазола нитрат, производное имидазола, обладает фунгицидной активностью против грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermaphyton* и некоторых грамположительных бактерий. Наиболее эффективен при кандидозах. Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что при-

водит к лизису клетки гриба. Вагинальный крем является эмульсией типа «вода в масле», что придает носителю бутаконазола уникальные биоадгезивные свойства.

VagiSite™ – биоадгезивная технология (эмульсия типа «вода в масле») – позволяет бутаконазолу длительно удерживаться на влажной слизистой влагалища, медленно высвобождаясь.

- Гинофорт® действует во влагалище 4,2 дня.
- Реальным становится излечение одной дозой.
- Пластиковый аппликатор гигиеничен и удобен в использовании.



- Отсутствие вытекания препарата позволяет использовать его в любое время суток.

Благодаря уникальности действующего вещества и эксклюзивной технологии, крем Гинофорт® обладает высокой фунгицидной активностью, безопасностью и минимальной системной абсорбцией.

Источник: ОАО «Гедеон Рихтер»

## План научно-практических конференций ГК «Медфорум» на март 2011 года

| НАЗВАНИЕ, ТЕМАТИКА МЕРОПРИЯТИЯ   | УЧАСТНИКИ   | ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ      |
|--|---|-----------------|-----------------------|
| Охрана здоровья матери и ребенка<br>Акушерство, гинекология<br>Педиатрия   | Акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, семейные врачи, терапевты  | 1–2 марта       | Самара                |
| Третий образовательный курс<br>«Герпетические инфекции»  | Дерматовенерологи и косметологи, офтальмологи, неврологи, клинические диагносты, аллергологи и семейные врачи<br>Москвы, Московской области и ЦФО | 10 марта        | Москва                |
| Социально значимые заболевания   | Терапевты, семейные врачи, неврологи, эндокринологи, врачи скорой помощи, кардиологи, врачи кабинетов здоровья, провизоры                         | 11 марта        | Самара                |
| V конференция Московского региона и ЦФО<br>«Рациональная фармакотерапия в дерматовенерологии. Дерматокосметология в эстетической медицине» | Дерматовенерологи, дерматокосметологи   | 16 марта        | Москва                |
| Научно-практическая областная конференция<br>«Актуальные вопросы инфекционной патологии»   | Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи                     | 16 марта        | Екатеринбург          |
| Актуальные вопросы взрослой и детской пульмонологии и аллергологии   | Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, терапевты, семейные врачи, педиатры   | 16 марта        | Кемерово              |
| Педиатрия  | Педиатры, терапевты, семейные врачи   | 22–25 марта     | Уфа                   |
| Конференция с международным участием<br>«Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки»                             | Онкологи, урологи, нефрологи  | 24–25 марта     | Москва                |
| Актуальные вопросы репродуктивного здоровья  | Акушеры-гинекологи, КДЛ   | 24 марта        | Уфа                   |
| Актуальные вопросы кардионеврологии  | Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи  | 26 марта        | Ленинградская область |

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru



## V Международный конгресс по репродуктивной медицине

# Репродуктивное здоровье с позиции современной медицины



*С 18 по 21 января 2011 г. в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова проходил V Международный конгресс по репродуктивной медицине. В нем приняли участие более 800 ученых и специалистов из 83 городов 18 стран мира. Научная программа конгресса включала в себя актуальные вопросы акушерства и здоровья женщин во время беременности, охраны здоровья плода, новейших тенденций в решении проблемы бесплодия, профилактики и своевременного выявления онкологических заболеваний репродуктивной системы и многие другие. Своим опытом и новейшими знаниями по данным проблемам поделились известные российские ученые и специалисты, а также авторитетные зарубежные эксперты из ведущих медицинских центров Италии, Испании, США, Бельгии, Франции, Германии, Хорватии, Канады и других стран.*

**П**резидент конгресса, академик РАМН Г.Т. СУХИХ (проф., директор ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, заслуженный деятель науки РФ) выразил благодарность всем российским и зарубежным гостям и участникам. В своем вступительном слове, посвященном редукцио-

низму и системному подходу в репродуктивной медицине XXI века, Геннадий Тихонович отметил, что новое тысячелетие ознаменовалось крупными открытиями: на рубеже веков была расшифрована программа генома, стартовала генная терапия, дальнейшее развитие получила молекулярная биология, клеточные технологии. «Однако за два де-

сятилетия потрясающих открытий мы так и не приблизились к ответу на фундаментальный вопрос, что такое жизнь и как построена живая система, – подчеркнул Г.Т. Сухих. – Мы понимаем, что на одном этапе науки, когда необходимо идти от общего к частному, применим редукционизм, а на другом – процесс интегрирования. Однако мы

## V Международный конгресс по репродуктивной медицине

не можем живые системы представить в виде машин, ведь ядро клетки – это не шестеренка в коробке передач. В этом смысле в медицине не всегда возможно по анализу работы отдельных составных частей по-



нать, как функционирует вся система». А значит, по мнению академика Т.Г. Сухих, нужно думать не о починке одного звена в системе нарушенного патогенеза, но необходимо понимать, что порой в живом организме следует заменять целые системы, а замену этих блоков, очевидно, могут сделать осуществимыми новые клеточные технологии.

Научную программу конгресса открыла академик РАМН Л.В. АДАМЯН (проф., главный внештатный специалист Минздрава по акушерству и гинекологии, зам. директора по научной работе ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ).

Согласно определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – это не просто отсутствие болезней или недугов, но состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех аспектах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. Три из восьми глобальных задач тысячелетия, сформулированных в «Декларации тысячелетия», непосредственно связаны с репродуктивным и сексуальным здоровьем населения. В своем докладе «Репродуктив-

ное здоровье: успехи, проблемы, задачи. Основные показатели» Лейла Владимировна Адамян охарактеризовала работу ученых и врачей в этой сфере как общественно значимую. «Сегодня статистика дает положительные данные по росту рождаемости, по снижению младенческой смертности в стране, и наша с вами работа является маленькой составной частью этих результатов», – подчеркнула она. В своем программном выступлении академик Адамян проанализировала основные показатели состояния репродуктивного здоровья в России и в мире, а также осветила успехи, проблемы, задачи в сфере охраны репродуктивного здоровья.

Безусловно, по-прежнему острой остается проблема невынашивания беременности. О необходимости придерживаться этических принципов во время ведения пациентки с возможной угрозой выкидыша говорил в своем выступлении профессор Фрэнк ЧЕРВЕНАК (Frank Chervenak), зав. кафедрой акушерства и гинекологии Нью-Йоркского Медицинского центра Вейл Корнелл (Department of Obstetrics and Gynecology, New York Weill Cornell Medical Center). Прежде всего, по его мнению, следует установить с пациенткой эмоциональный контакт, сообщить ей о целесообразности лечения, если в том возникнет необходимость, регулярно информировать женщину о состоянии плода, о возможных угрозах риска его развития. «В большинстве случаев мы не можем знать причину возникновения того или иного порока развития. Иногда аномалии возникают по неясным причинам – не по вине пациентки или врача, поэтому необходимо доводить до сведения пациентки информацию о том, что беременность может быть сопряжена с дефектами развития эмбриона», – считает профессор Червенак.

С его доводами согласилась академик РАМН Г.М. САВЕЛЬЕВА (проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ, руководитель Цен-

тра планирования семьи и репродукции). В своем докладе «Перинатология. Достижения и нерешенные вопросы» Галина Михайловна Савельева затронула многие важные практические аспекты этой науки. Перинатальный период начинается с момента зачатия и заканчивается через 7 дней после родов. Согласно статистическим данным, в последние годы перинатальная смертность в стране имеет тенденцию к снижению. Так, в 2009 г. она составила 7,9 промилле. Однако большей частью снижение показателей происходит за счет роста числа операций кесарева сечения. «За последние пять лет в нашем центре прошла 31 тыс. родов, 8785 из них – с помощью кесарева сечения», – констатировала академик Г.М. Савельева. Кроме того, в структуре перинатальной смертности в развитых странах и в России отмечаются различия: если в развитых странах 1-е место занимают врожденные аномалии, а 2-е место – внутриутробная гипоксия, то в нашей стране наоборот – на 1-м месте находится внутриутробная гипоксия, а на 2-м – врожденные аномалии. Причинами возникновения гипоксии плода могут быть перенашивание, гестозы, преэклампсия, многоплодие, невынашивание. Перенашивание очень важно диагностировать как можно раньше, начиная с 40 недель, чтобы предотвратить возможные осложнения. При гестозах беременность следует пролонгировать до 34 недель. При многоплодной беременности в Центре планирования семьи и репродукции стали применять лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты при синдроме фетальной гемотрансфузии. Причин преждевременных родов очень много, но в основе большинства из них отмечаются структурные аномалии шейки матки. Пути решения проблемы преждевременных родов, конечно, заключаются в профилактике этого состояния – своевременная диагностика угрозы преждевременных родов, диагностика и коррекция калиевой недостаточности, адекватная терапия угрозы преждевременного

## У Международный конгресс по репродуктивной медицине

прерывания и др. С целью снижения в Москве врожденной и наследственной патологии в Центре планирования семьи и репродукции был внедрен метод пренатального скрининга. По словам академика Г.А. Савельевой, это позволило уменьшить число новорожденных с синдромом Дауна.

О патогенезе привычного невынашивания беременности рассказала О.Н. САДЕКОВА (факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова). Привычное невынашивание – это самопроизвольное прерывание беременности сроком до 22 недель два и более раза подряд. Невынашивание представляет собой полиэтиологичный симптомокомплекс, который развивается вследствие нескольких потенцирующих друг друга причин, оказывающих свое действие одновременно или последовательно. Особое внимание уделяется невынашиванию беременности на ранних сроках. Дело в том, что в течение беременности выделяют ряд критических периодов, когда эмбрион оказывается наиболее чувствительным к неблагоприятным воздействиям. Основные из них – имплантация и плацентация – приходятся на первый триместр беременности. Именно эти два процесса оказываются ключевыми в формировании маточного плацентарного кровотока, необходимого для дальнейшего роста и развития эмбриона. Кроме того, эти события определяют дальнейшее течение беременности, успешное ее наступление и завершение. В этот период происходят важные процессы, большинство которых протекают в эндометрии, играющем ключевую роль в процессах наступления беременности. С позиций общепатологических механизмов развития привычного невынашивания можно охарактеризовать как устойчивое патологическое состояние. При этом первичный этиологический фактор теряет свою значимость, ключевое значение имеют следовые реакции, которые возникают в результате воздействия этого пер-

вичного этиологического фактора на организм. В результате следовых реакций формируется новый локальный гомеостаз, обеспечивающий оптимальное приспособление к новой среде, но уже не здоровой, а больной ткани. Новый гомеостаз поддерживается на основе сформированной матрицы долгосрочной памяти теми же механизмами, которыми обеспечивается гомеостаз в здоровой ткани. Матрица долгосрочной памяти представляет собой комплекс биохимических, молекулярных, клеточных изменений, которые, так или иначе, поддерживают процесс в хроническом состоянии. При привычном невынашивании беременности индикатором хронической патологии является эндометрий. Вот почему рассмотрению данного заболевания целесообразно именно с позиций формирования устойчивого патологического состояния. В поддержку данной гипотезы было проведено большое длительное многофакторное исследование эндометрия у женщин с невынашиванием беременности. По данным морфологического исследования, 60–70% биоптата эндометрия содержали хронические воспалительные изменения, был обнаружен ряд изменений на иммуногистохимическом уровне, характерном только для невынашивания беременности, склерозирование стромы эндометрия. Было также выявлено нарушение экспрессии генов ряда белков, участвующих в процессах ангиогенеза, гемостаза. Все эти нарушения – гистологические, иммуногистохимические и выявленные нарушения экспрессии генов – в конечном итоге приводят к развитию хронической тканевой гипоксии. Однако локальные изменения в эндометрии не могут существовать без системных изменений в организме женщины. С этой точки зрения важным звеном в невынашивании может быть системная биохимическая регуляция вышеуказанных процессов. Было предпринято генетическое исследование, в рамках которого изучались гены тром-

боцитарных рецепторов, гены белков, вовлеченных в патогенез эпителиальной дисфункции и участвующих в регуляции артериального давления. Выяснено, что эти гены действительно оказываются значимыми в формировании привычного невынашивания. Таким образом, привычное невынашивание беременности – это устойчивое патологическое состояние, реализующееся на локальном уровне, наиболее грубым проявлением которого является хронический эндометрит, поддерживающийся на системном уровне. Вот почему у женщин после самопроизвольных выкидышей или аборт надо уделять особо внимание реабилитации эндометрия.

По мнению профессора В.Е. РАДЗИНСКОГО (зав. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета РУДН), данные исследования представляют собой определенную базу для дальнейшего изучения того, каким образом эффективнее проводить терапию, направленную на



истинную причину невынашивания беременности, а именно – на эндометрит, а не на мифический дефицит прогестерона или другого гормона.

Ярким было выступление проф. Асима КУРЬЯКА (Asim Kurjak), руководителя Института ультразвука Загребского университета (Department of obstetrics and gynecology, Head of the Ultrasonic

## V Международный конгресс по репродуктивной медицине

Institute, School of Medicine, Zagreb University). Его доклад «Динамические исследования ранних этапов развития человека – эмбриология против 3D-ультразвуковой диагностики» сопровождался демонстрацией видеоматериалов. Профессор Курьяк наглядно продемонстрировал, как с помощью новейших технологий, а точнее 3D-ультразвуковой диагностики, можно наблюдать развитие эмбриона с момента зачатия и до родов. Благодаря этому методу можно выявлять аномалии в развитии плода уже в 1-м триместре беременности.

Как известно, риск потери беременности прогрессивно нарастает с увеличением числа неудач. Нана Картлосовна ТЕТРУАШВИЛИ (д. м. н., зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ) сфокусировала свое выступление на современных технологиях в лечении невынашивания беременности. Без терапии после трех выкидышей шанс успешного вынашивания составляет 30%, после четырех – 25%, после пяти – 5%. Среди причин привычного выкидыша хромосомная патология составляет 5–10%, гормональные нарушения – 10–15%, анатомические причины – порядка 15%, огромный сектор представлен тромбофилическими причинами. Есть общие подходы к лечению, которые в настоящий момент не вызывают сомнений и являются доказанными. В частности, при генетических сбалансированных транслокациях необходимо генетическое консультирование. При анатомических причинах должно быть восстановление полости матки. При поликистозных яичниках осуществляется подготовка эндометрия вне беременности метформин, при гипотиреозе обязательна коррекция L-тироксина, при НЛФ – производными прогестерона и компенсация сахарного диабета. Что касается аутоиммунных состояний, в настоящее время стало понятно, что это не только фосфолипидный синдром, но целая группа

аутоиммунных репродуктивных нарушений, при коррекции которых повышаются шансы на вынашивание беременности. Сейчас известно, что уже с 5–6 недель беременности продукты фетального происхождения – ДНК и РНК – попадают в кровоток матери. Если женщина беременна плодом мужского пола, наблюдается прогрессивное линейное возрастание ДНК плодового происхождения с каждой неделей беременности. «Нами предпринимались попытки судить об успешности процесса по растворимой молекуле HLA-G в материнской циркуляции. При успешной беременности значения высоки. При беременности в группе сравнения с начавшимся выкидышем это максимально низкие значения, средние значения – у пациенток на фоне терапии», – отметила Н.К. Тетруашвили. TN1 воспалительный ответ – это ответ, направленный на реакции иммунного отторжения. TN2 реакции связаны с защитной иммуномодулирующей функцией. Нужен правильный баланс, который может смещаться при воздействии инфекционно-воспалительного фактора, стрессовых воздействий, гормональных нарушений. Привычный выкидыш – пример реализации механизма отторжения трофобласта, который является носителем фетальных антигенов. Необходимо с помощью терапии предотвратить отторжение. К доказательным методам иммуномодуляции пока относится только терапия гестагенами, другие методы должны быть использованы строго по показаниям у узкого контингента пациентов. По мнению Н.К. Тетруашвили, в последнее время особое значение приобретают клеточные методы терапии, над исследованием которых работают специалисты НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

Следует отметить, что программа конгресса была чрезвычайно насыщенной. В ходе его работы были также рассмотрены новейшие тенденции в решении проблемы бесплодия, сохранении репродуктивного потенциала мужчин, состоянии здоровья и качества жизни

женщин старших возрастных групп, в профилактике и лечении заболеваний, передающихся половым путем, и др. В течение двух дней прошли интерактивные видеотрансляции из новых операционных НЦАГиП им. В.И. Кулакова, в ходе которых в режиме реального времени были продемонстрированы инновационные методики реконструктивно-пластических операций на органах репродуктивной системы при трубно-перитонеальном бесплодии, миоме матки, внутриматочных синехиях, эндометриозе, доброкачественных образованиях яичников.

Важным пунктом конгресса стало заседание главных специалистов акушеров-гинекологов регионов РФ, которое провели директор департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России В.И. ШИРОКОВА, ее заместитель О.С. ФИЛИПОВ и главный внештатный специалист Минздравсоцразвития РФ по акушерству и гинекологии академик Л.В. АДАМЯН. На совещании обсуждались важнейшие вопросы отечественного здравоохранения – программы модернизации здравоохранения, эффективность использования средств, выделяемых на охрану репродуктивного здоровья в рамках государственных гарантий и высокотехнологичной медицинской помощи, пути решения проблемы полипрагмазии, роль новых перинатальных технологий в профилактике детской заболеваемости и смертности.

В завершение были определены даты научных программ следующих конгрессов – XXIV Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», который пройдет 6–9 июня 2011 г. под эгидой 20-летнего сотрудничества с Американской ассоциацией гинекологов-лапароскопистов, и VI Международного конгресса по репродуктивной медицине (17–20 января 2012 г.).

*Подготовила С. Евстафьева*

29-30 марта  
2011 года

Москва, МВЦ  
«Крокус Экспо»

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

XVI Научно-практическая конференция

# Высокие технологии и модернизация в лабораторной медицине



## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская Медицинская Академия Последипломного Образования
- Научное общество специалистов клинической лабораторной диагностики
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

**М+Э МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

## Австралийские и датские ученые усовершенствовали технологию ЭКО

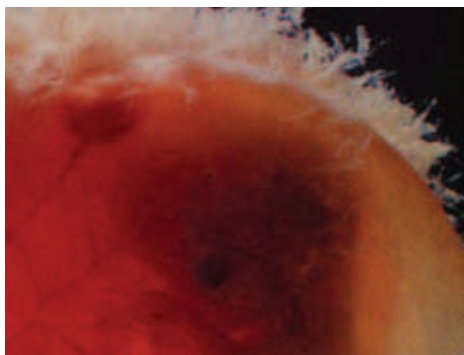
**Австралийские и датские ученые усовершенствовали технологию экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), повысив ее эффективность на десятки процентов, сообщает ScienceDaily.**

Ожидается, что усовершенствованные войдет в клиническую практику уже в 2011 г. Исследователи из университета Аделаиды и датской компании ORIGIO провели крупнейшее на сегодняшний день клиническое исследование питательных сред для эмбрионов, используемых при ЭКО. Эта работа продемонстрировала ключевое значение естественных факторов роста для успешной имплантации зародыша в матку. Созданный по результатам исследования продукт EmbryoGen содержит гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (GM-CSF, ГМ-КСФ). Этот белок из группы цитокинов обеспечивает созревание клеток крови в костном мозге. Кроме того, он обеспечивает устойчивость эмбриона к повреждающим воздействиям в раннем имплантационном периоде. Клинические испытания EmbryoGen с участием 1319 пациенток, проходящих ЭКО, показали, что его использование повышает успех имплантации зародыша, зарегистрировавшийся на 12-й неделе развития, в среднем на 20%. Выращивание эмбрионов

на этой среде оказалось наиболее эффективным у женщин, предыдущие беременности которых прерывались в первом триместре. В этой группе пациенток применение EmbryoGen повышало вероятность успешной имплантации на 40%. По словам руководителя исследования профессора Сары Робертсон (Sarah Robertson) из Аделаиды, работа над совершенствованием ЭКО заняла 20 лет. Ученые рассчитывают, что, помимо влияния на имплантацию эмбриона, EmbryoGen сможет нормализовать массу плода при рождении (обычно новорожденные, появившиеся с помощью ЭКО, весят меньше, чем зачатые естественным путем). Клинические данные, подтверждающие или опровергающие эти надежды, будут получены в течение года.

*Источник: Medportal.ru*



## Плод на последних месяцах беременности может видеть

**В лоне беременной женщины вовсе не так уж темно, как полагали до сих пор. К плоду способно проникать достаточно света, чтобы первые зрительные представления об окружающей среде могли формироваться уже на последних сроках беременности.**

лесные ткани, такие как мускульные волокна, жировая прослойка и другие. На основании этих данных была создана модель “света” в матке женщины, вынашивающей ребенка», – пояснил ученый. Он отметил, что такое исследование проводится впервые и доказывает возможность формирования у человека первых визуальных образов еще до рождения. Так, плод может видеть свои ножки и ручки. «Этот феномен не изучался ранее, поскольку до сих пор считалось, что в материнском лоне слишком темно для

формирования “зрения”. На самом деле, как мы знаем из наблюдения за недоношенными детьми, уже к седьмому месяцу плод обладает способностью к минимальной ориентации и может фиксировать какую-то точку в пространстве. Нам удалось зафиксировать его реакцию на яркий луч света, направленный на живот женщины. Все это указывает на то, что человек не только открывает глаза, но и способен наблюдать за каким-либо объектом», – уточнил Дель Джудиче.

*Источник: Ami-tass.ru*

К таким выводам пришел итальянский исследователь Марко Дель Джудиче из Университета Турина. О них он сообщил в последнем номере специализированного журнала «Психобиология развития». «Я измерил интенсивность света, способного проникать через разные те-

## Антиоксиданты мешают зачать ребенка

**Если женщина бесплодна, возможно, в этом виноваты антиоксиданты, заявляет профессор Нава Декель (Nava Dekel) из Отделения биологического регулирования Института Вейсмана.**

По ее словам, сейчас антиоксиданты стремятся добавить во все: в еду, напитки и даже в крем для лица. Но на самом деле мы не знаем, как они действуют в нашем организме, отмечает The Times

of India. Теоретически, нейтрализуя супероксидные радикалы, антиоксиданты улучшают состояние здоровья и тормозят процесс старения. Еще совсем недавно эксперты из Cochrane Library заявля-

ли о том, что антиоксиданты увеличивают шансы зачать ребенка. Между тем, профессор Декель вместе с доктором Кетти Школьник и Ари Тэдмор провела исследование и доказала обратное. Ученые добавляли антиоксиданты в яичники лабораторных мышей и зафиксировали значительное снижение овуляции, то есть яичники производили слишком мало яйцеклеток. А вот воздействие реактивного кислорода производило противоположный эффект.

*Источник: NEWSru.com*

## Лечение фертильности не связано с повышением риска рака

Лечение фертильности не может быть привязано к повышению риска развития рака, позволили предположить результаты нового исследования, проведенного в Швеции.

В исследовании, о котором сообщается в онлайн-выпуске Human Reproduction, доктор Бенгт Каллен (Bengt Kallen) (University of Lund) с коллегами проанализировали регистрационные данные 24 тыс. женщин в период 1982–2006 гг., которые родили после оплодотворения in vitro (IVF). Ученые сравнили статистику рака у этих женщин и у 1 млн 400 тыс. женщин в общей шведской популяции, которые родили в те же годы. Выяснилось, что менее 2% женщин из группы IVF заболели одним или более раковыми новообразованиями против приблизительно 5% группы контроля. После учета таких факторов,

как материнский возраст, число предыдущих беременностей и статус курения, полный риск рака был приблизительно на 25% ниже для женщин, у которых был IVF. «Риск для двух раковых образований – молочных желез и шейки матки – был значительно ниже, чем ожидаемый», – сказал доктор Каллен. Он предложил два возможных объяснения этих удивительных результатов: женщины, которые получили IVF, возможно, отличались отменным здоровьем, но более вероятно, что женщинам, подвергавшимся IVF, чаще проводилась маммография и цервикальные осмотры.

Источник: [Abbottgrowth.ru](http://Abbottgrowth.ru)



## Spina bifida можно исправить в утробе матери

Хирургическую операцию по исправлению врожденного дефекта, известного как spina bifida (порок развития позвоночника), лучше всего делать непосредственно в утробе матери, а не после рождения ребенка.

Такой вывод был сделан американскими медиками после восьми лет тщательных исследований. Метод оказался настолько успешным, что исследование было решено завершить раньше намеченного срока. Выводы специалистов опубликованы в журнале New England Journal of Medicine. Порок развития позвоночника – это нарушение, при котором спинной мозг частично раскрыт и выступает на спине ребенка. Обычно врачи ждут рождения ребенка, чтобы сделать операцию. Но пренатальная хирургия может проводиться на сроке беременности до 26 недель. Врачи выполняют своего рода раннее кесарево сечение и вынимают матку из тела женщины. Затем и матери, и плоду делают общий наркоз, матку разрезают, затем акушер кладет плод назад во вскрытую матку, а хирург ее зашивает, тем самым прооперированный малыш продолжает развитие в утробе матери вплоть до положенного срока родов.

Источник: [MIGnews.com](http://MIGnews.com)

## Приливы – хороший знак при менопаузе

Женщины, которые страдают от приливов, не должны расстраиваться, ведь это является хорошим знаком. Ученые выяснили: приливы в 50% случаев гарантируют защиту от рака груди.

Степень защищенности увеличивается прямо пропорционально степени тяжести симптомов менопаузы, пишет The Daily Mail. Исследователи из Университета Вашингтона и Исследовательского ракового центра Фреда Хатчинсона уверены: дефицит гормонов, приводящий к появлению симптомов менопаузы, также снижает вероятность развития опухоли. Было установлено, что женщины, испытывающие по несколько приливов в день во время менопаузы, имеют до 40% меньше эстрадиола – формы гормона эстрогена. А эстроген играет ключевую роль в развитии рака молочных желез. Чтобы проследить взаимосвязь симптомов и риска развития рака, ученые собрали группу из 1000 женщин в возрасте от 55 до 74 лет, у которых был диагностирован рак груди. Каждую участницу исследования спрашивали, насколько она страдала от симптомов менопаузы. Полученные результаты сравнили с ответами контрольной

группы, в которую входили женщины, не имевшие рака. Оказалось, что женщины, пережившие сильные приливы, ночные приступы потливости, депрессию и бессонницу, имели на 50% меньше риска развития инвазивного лобулярного рака или инвазивного протокового рака молочной железы – двух самых распространенных форм рака груди.

Источник: [Medicine.newsru.com](http://Medicine.newsru.com)



ФГУ «НЦАГиП  
им. В.И. Кулакова»,  
Москва

Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра акушерства,  
гинекологии,  
перинатологии и  
репродуктологии  
ФППОВ

# Гормональная контрацепция: что это такое, какой она бывает, зачем и кому она нужна, как ее применять?

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА

*В 2010 г. мировая научная общественность отметила 50-летний юбилей первой гормональной таблетки. С 60-х гг. прошлого века как минимум 7 новых поколений достигли репродуктивного возраста. Свыше 63 млн женщин во всем мире являются постоянными пользователями комбинированных оральных контрацептивов (рис. 1) [1].*

**Н**акопленный мировой опыт позволил уверенно обозначить показания, противопоказания и противопоказания к использованию тех или иных гормональных контрацептивов.

Однако прогресс всегда вынужден преодолевать препятствия, сопротивление людей, не готовых к переменам по тем или иным причинам. В этом смысле не стала исключением и проблема гормональной контрацепции. Отрицательная информация распространяется быстро, поэтому до сих пор препятствуют широкому использованию гормональной контрацепции.

Перечислим наиболее распространенные мифы о вреде гормональной контрацепции.

**Миф № 1.** Гормональная контрацепция вредна для здоровья женщины. Притом раннее начало применения гормональных контрацептивов и их длительное использование без перерывов влечет необратимый вред здоровью.

**Миф № 2.** Гормональные контрацептивы нельзя применять женщинам моложе 20 лет.

**Миф № 3.** Лучше принимать гормоны от случая к случаю после сексуальных контактов в «опасные» дни, чем «травить» себя ими постоянно.

**Миф № 4.** Гормоны из таблеток накапливаются в организме, поэтому каждые полгода (год, два) для восстановления здоровья следует делать перерыв в их приеме как минимум на месяц.

**Миф № 5.** Синтетические гормоны вносят в организм искусственную, фальшивую информацию, особенно если они вводятся, чтобы нарушить функцию репродуктивной системы.

**Миф № 6.** От гормональных таблеток полнеют, появляются прыщи, усиливается рост волос на теле.

**Миф № 7.** Гормональные таблетки, содержащие эстрогены, должны быть запрещены для контрацепции по причине высокой опасности для сосудов и печени женщин.

**Миф № 8.** Появление тошноты, головных болей и кровяных выделений на фоне приема гормональных контрацептивов требует их скорейшей отмены.

**Миф № 9.** В результате продолжительного приема гормональных контрацептивов месячные становятся нерегулярными, а иногда могут даже совсем исчезнуть.

**Миф № 10.** Гормональные таблетки снижают либидо, повышают раздражительность, вызывают приступы меланхолии и депрессии.

**Миф № 11.** Отсутствие страха забеременеть способствует росту безответственной сексуальной активности, особенно в молодежной среде.

**Миф № 12.** После применения гормональных таблеток долгое время не получается забеременеть.

**Миф № 13.** Если на фоне применения гормональной контрацепции возникла беременность, высока вероятность рождения ребенка с пороками развития и проблемами сексуальной идентификации.

**Миф № 14.** Гормональными таблетками ни в коем случае не должны пользоваться кормящие матери.

**Миф № 15.** При использовании гормональных контрацептивов уменьшается риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем.

**Миф № 16.** Прием таблеток, особенно молодыми женщинами, провоцирует рак молочной железы и половых органов.





**Миф № 17.** Перед началом использования гормональных контрацептивов нужно пройти тщательное обследование, на которое нужно будет потратить большую сумму денег.

**Миф № 18.** Гормональные таблетки вызывают привыкание, поэтому один и тот же препарат нельзя принимать долго.

**Миф № 19.** Лучше поставить спираль, чем пить гормональные таблетки.

**Миф № 20.** Современные гормональные контрацептивы подходят всем, и их можно принимать без ограничений в любом возрасте.

**Миф № 21.** Подростки должны принимать комбинированные оральные контрацептивы с более высоким содержанием эстрогенов, чем женщины репродуктивного возраста.

Этот перечень далеко не полный, поскольку кому-то выгодно постоянно выдумывать и распространять все новые мифы. На страницах интернет-порталов слово в слово переписываются «компетентные мнения», согласно которым врачей и фармакологов, пропагандирующих использование контрацепции для профилактики абортов, называют лжецами, политиками и рекламными трюкачами. Представители некоторых интернет-блогов помещают высказывания о том, как счастливы своей многодетностью неискушенные в контрацепции люди и как несчастны в своем старческом одиночестве пользующиеся средствами предотвращения непланируемого зачатия. Вредные последствия от приема гормональных контрацептивов эти недобросовестные адепты «здорового» образа жизни сравнивают с хронической алкоголизацией, табакокурением и наркоманией. Возникает закономерный вопрос: чья правда есть истина?

Попытаемся на него ответить, разбив сложную проблему на простые составляющие: что такое гормональная контрацепция, какой она бывает, зачем она нужна, кому показана гормональная контрацепция и как ее применять?

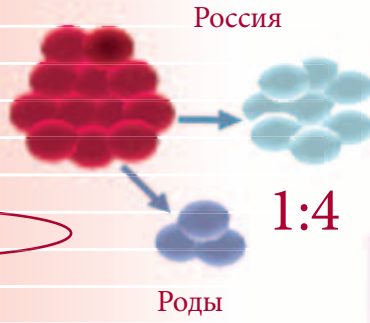
Начнем с определения. Гормональная контрацепция – это ме-



**Рис. 1.** Динамика численности женщин, использующих КОК, в мире (2004–2008)

**Подросток как клиент при выборе метода контрацепции**

| Страна         | Количество беременностей среди подростков на 1000 женщин 15–19 лет |
|----------------|--|
| Южная Корея    | 3  |
| Япония         | 4  |
| Китай          | 5  |
| Германия       | 11   |
| Австрия        | 12   |
| Польша         | 16   |
| Израиль        | 17   |
| Великобритания | 20   |
| Беларусь       | 27   |
| <b>Россия</b>  | <b>30</b>  |
| Украина        | 38   |
| Болгария       | 41   |
| Индия          | 73   |
| Нигер          | 233  |



**Аборты**



**Роды**

**Рис. 2.** Количество беременностей на 1000 женщин и соотношение родов и абортов среди подростков в возрасте 15–19 лет в России в сравнении с другими странами

тод профилактики абортов путем применения аналогов женских половых гормонов эстрогенов и/или прогестагенов. Заметьте, это не метод защиты от деторождения, а действительная мера профилактики абортов и их отрицательных последствий для сексуально активных и способных к зачатию женщин.

В 2008 г. Шерон Кемп (Sharon Camp), директор Института Гуттмахера (Центр изучения сексуального и репродуктивного поведения мирового сообщества) справедливо отметила: «Женщины будут продолжать искать возможность сделать аборт, безопасно ли это или нет, пока неудовлетворенная потребность в контрацепции остается высокой».

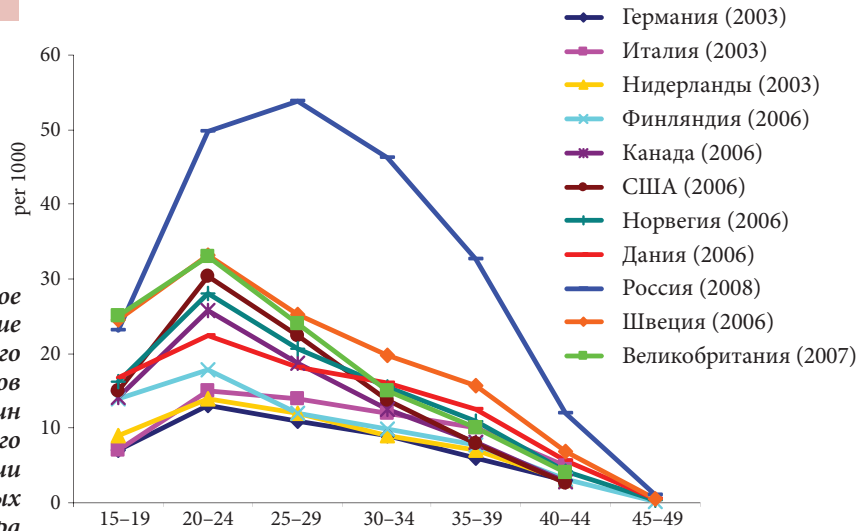
В подтверждение этому высказыванию можно привести данные современной мировой и российской статистики. В 2008 г. 76 млн (38%) беременностей в мире были нежеланными, 22% из их

числа закончились абортами. В этом же году в Российской Федерации из 2 912 944 беременностей 1 676 582 (57,6%) закончились родами и 1 236 362 (42,4%) – абортами. В 2009 г. доля абортов среди всех беременностей у российских женщин значительно не изменилась и составила 40,2% (1 161 690 из 2 886 553 беременностей).

Притом не секрет, что число абортов стабильно преобладает в группе женщин молодого и активного репродуктивного возраста, имеющих наивысший репродуктивный потенциал, но не готовых по тем или иным причинам к деторождению. Так, Россия, несмотря на значимое снижение числа абортов, все еще остается страной с высокой частотой искусственного прерывания беременности у сексуально активных подростков (рис. 2).

Если оценить число абортов в пересчете на 1000 женщин в возрасте

Рис. 3. Возрастное распределение относительного числа абортс (на 1000 женщин фертильного возраста) в России и некоторых странах мира



от 15 до 45 лет в различных странах, становится отчетливо заметной роль системы планирования семьи. Чем лучше организована и популяризирована профилактика незапланированной беременности в стране, тем ниже относительное число абортс. Как видно на графике рисунка 3, число абортс в России значительно выше во всех возрастных группах, поэтому пролонгированная и подогреваемая борьба с системой пропаганды планового и желанного деторождения не только не логична, но и опасна [2-7].

Напротив, обеспечив гормональными контрацептивами женщин, не имеющих доступа к контрацепции, можно ежегодно преду-

ждать около 1,5 млн случаев материнской и детской смертности, а также уменьшить число искусственных абортс на 64% [8-9]. Более того, гормональные контрацептивы могли бы ежегодно предупредить более 1 млн серьезных лекарственных реакций, возникших на фоне лечения осложнений абортс даже в условиях здравоохранения развитых стран [10].

На рисунке 4 отмечены наиболее популярные средства контрацепции у сексуально активного населения ряда европейских стран. Франция, Германия, Чехия, Великобритания и Италия – страны, активно использующие КОК, Испания – презервативы, Россия –

наименее надежные методы контрацепции.

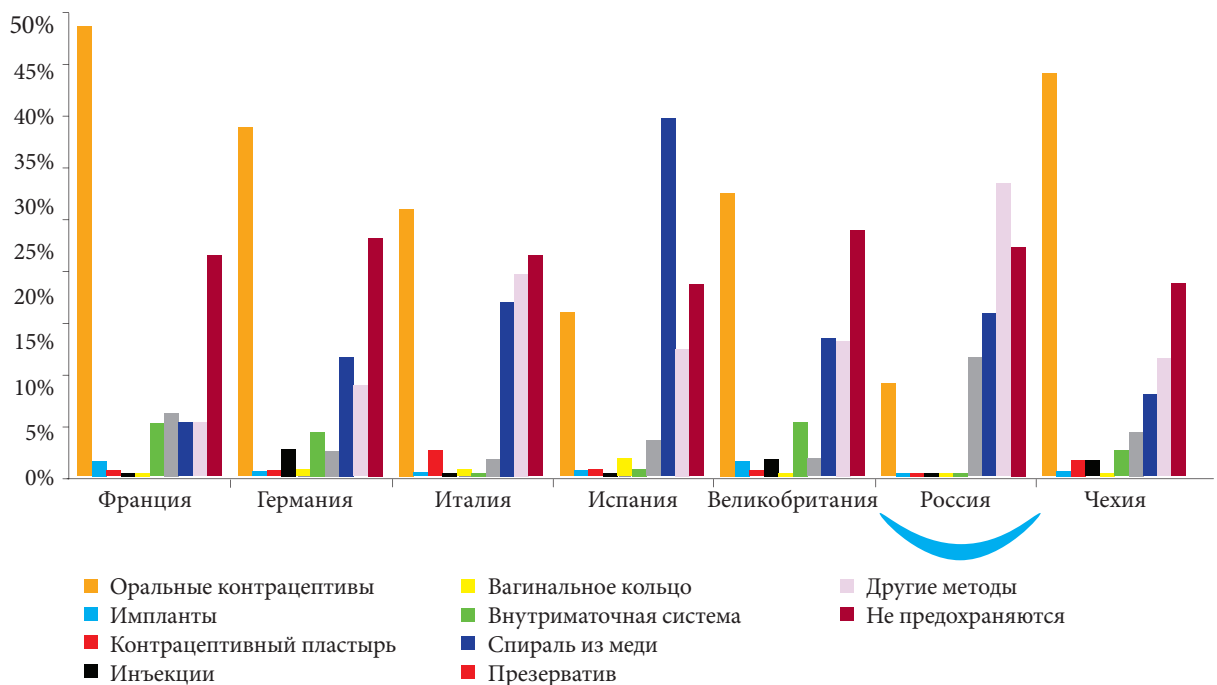
По данным опроса, проведенного в рамках проекта «Мать и дитя», в 2008 г. в России лидерами используемых средств контрацепции явились так называемые другие методы (38%); 25% респондентов ответили, что они не предохраняются, 18% – используют презервативы, 12,9% – ВМС с медью. КОК применяли лишь 10,6% респондентс (рис. 5).

В Германии, Франции, Великобритании и скандинавских странах женщины начинают пить таблетки одновременно с началом половой жизни, тогда как в России разница между возрастом сексуального дебюта и началом использования КОК составляет в среднем 3 года.

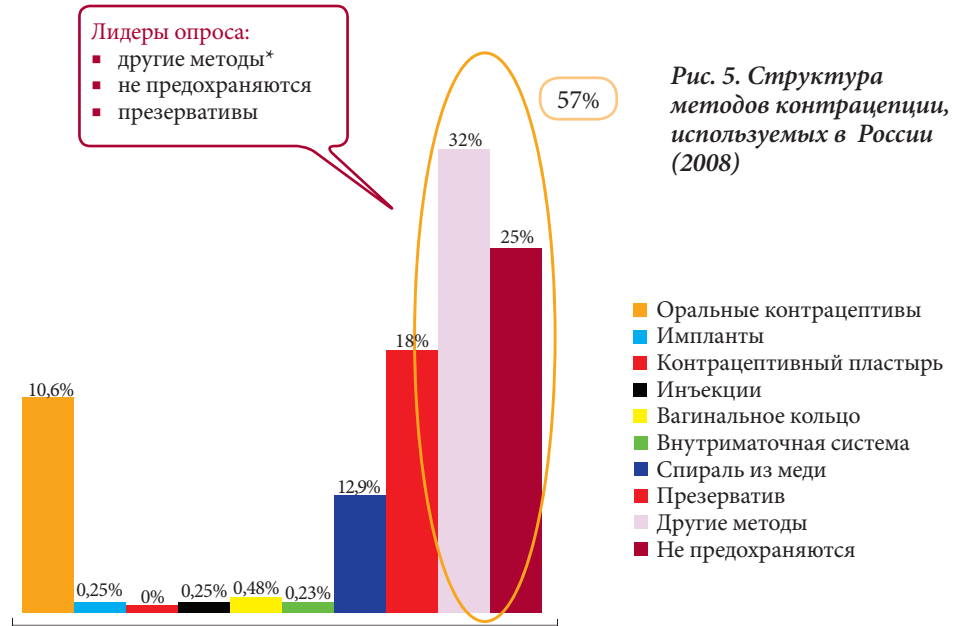
В этой связи представляют интерес данные опроса, проведенного среди молодежи из 14 стран мира в 2009 г. (рис. 6). Большинство опрошенных женщин и мужчин в возрасте от 15 до 24 лет одинаково отметили, что наиболее эффективными средствами контрацепции, которые они использовали, являются презервативы, контрацептивные таблетки и посткоитальные таблетки.

Естественно, при решении вопроса о выборе контрацептивных средств необходимо учитывать социальные и поведенческие факторы, в том числе регулярность сексу-

Рис. 4. Структура современных методов контрацепции, популярных среди населения ряда европейских стран



альных контактов, желание скрыть наличие сексуальных отношений, а также эмоциональную реакцию на эффекты контрацептивных средств и методов. Не менее важно соблюдение репродуктивных прав человека, включая право использовать любой способ контрацепции. Однако выяснилось, что на выбор метода контрацепции существенное, хотя и не всегда правильное, влияние оказывают медицинские работники. В 2007 г. по данным опроса среди американцев, презервативы использовали 37%, тогда как первоначальное желание их использовать отметили лишь 14,5% респондентов. До обращения к врачу применять КОК хотели 34,3% американцев, ВМС – 33,7%, а остановили свой выбор на них 18,5% и 12,7% респондентов соответственно. В России врачи еще чаще, чем в США, оказывают негативное влияние на пациентов при обсуждении вопросов гормональной контрацепции.



\* Графа «другие методы» включает в себя колпачки, диафрагмы, спермициды, календарный метод, измерение базальной температуры.

**Мужчины и женщины 15–24 лет приняли участие в опросе в августе 2009 г.**

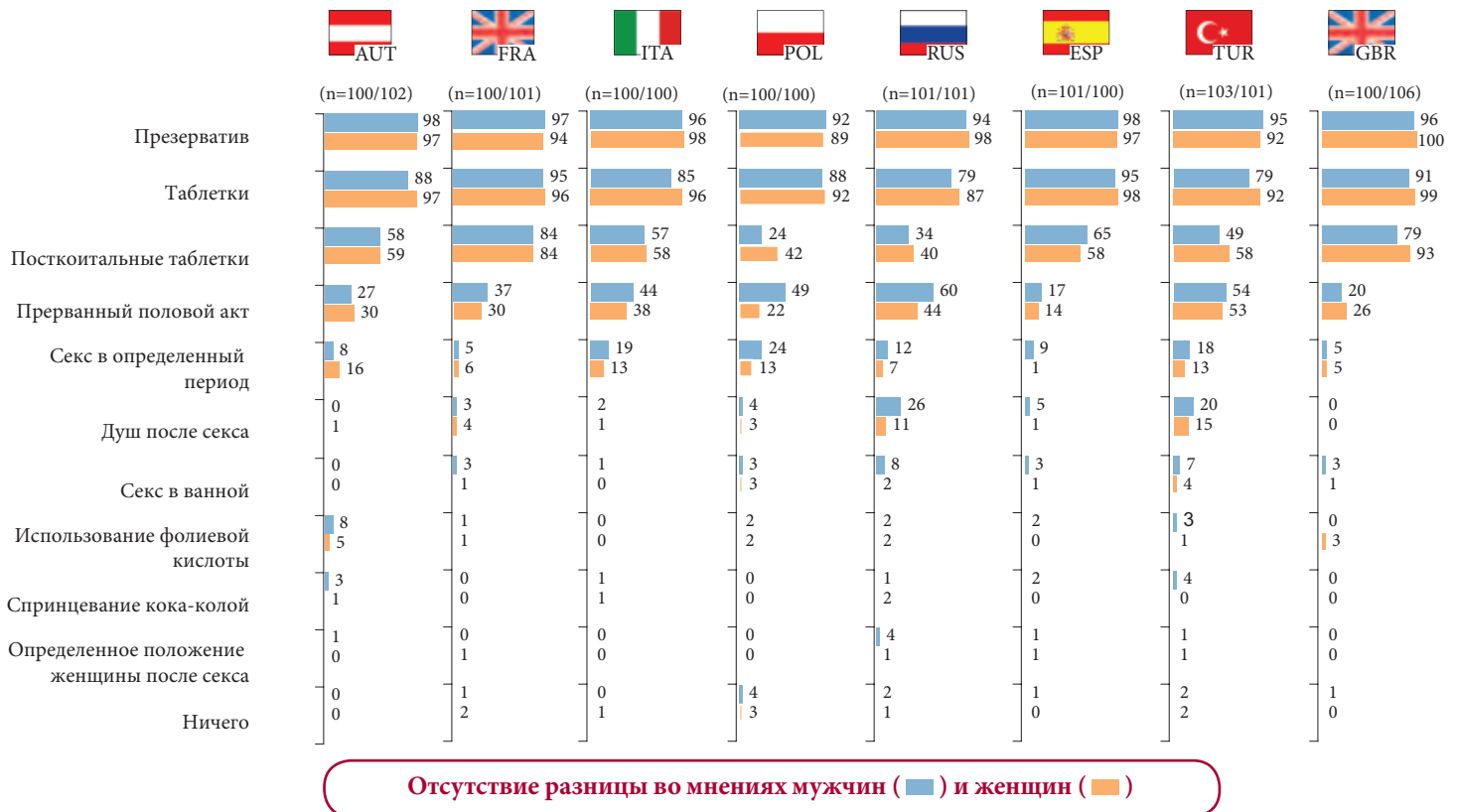


Рис. 6. Предпочтения в выборе методов контрацепции с учетом их эффективности среди мужчин и женщин различных стран (Австрия, Франция, Италия, Польша, Россия, Испания, Турция, Великобритания)



Рис. 7. Виды, состав и способ введения современной гормональной контрацепции

оральные контрацептивы) и для ежемесячных инъекций. Контрацептивы прогестагенового ряда – пероральными таблетками для ежедневного применения (Лактинет) и для болюсного применения после незащищенного сексуального контакта (Постинор и Эскапел), а также инъекционными препаратами для ежеквартального внутримышечного введения. Влагалищные кольца, накожный пластырь, подкожный имплант и ВМС с левоноргестрелом представляют группу гормональных рилизинг-систем.

Каждый из названных гормональных контрацептивов имеет свои преимущества. Одни могут понадобиться экстренно после незащищенного сексуального контакта (посткоитальная контрацепция), другие предназначены для длительного использования в перерывы до и после рождения желанного ребенка (постоянная контрацепция).

Методы посткоитальной контрацепции российскими медиками и населением еще пока мало освоены, хотя имеют очень высокий потенциал в предотвращении того колоссального числа медицинских абортов, которое производится в России до сих пор. Гестагенные препараты для посткоитальной контрацепции представлены на территории России препаратами Постинор и Эскапел («Гедеон Рихтер») – наиболее удобные и эффективные средства, обладающие выраженной прогестагенной и анти-

не вызывает возражений, что презерватив является единственным средством для одновременного предотвращения незапланированного зачатия и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. Однако репродуктивное здоровье нужно не только оберегать, но и сохранять.

В данной связи считаем необходимым «прицельно» рассмотреть вопросы пользы и рисков применения КОК именно в аудитории

современных врачей акушеров-гинекологов.

На рисунке 7 отображены разнообразные гормональные контрацептивы, разделенные с учетом их состава на 3 группы: эстроген-гестагенные контрацептивы, контрацептивы прогестагенового ряда и гормональные рилизинг-системы.

На мировом рынке современные эстроген-гестагенные контрацептивы представлены препаратами для перорального ежедневного применения (комбинированные

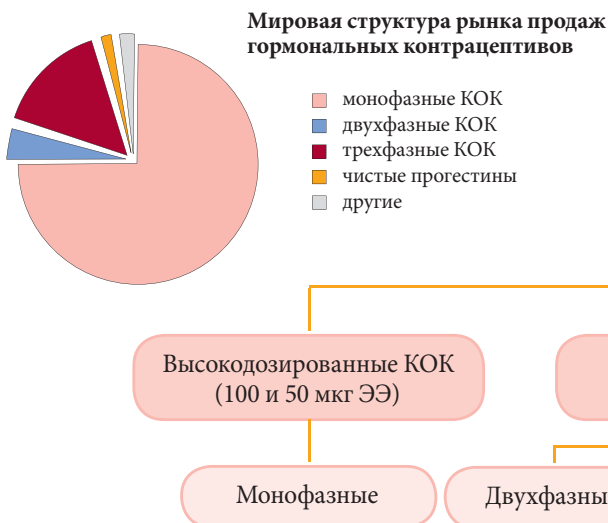
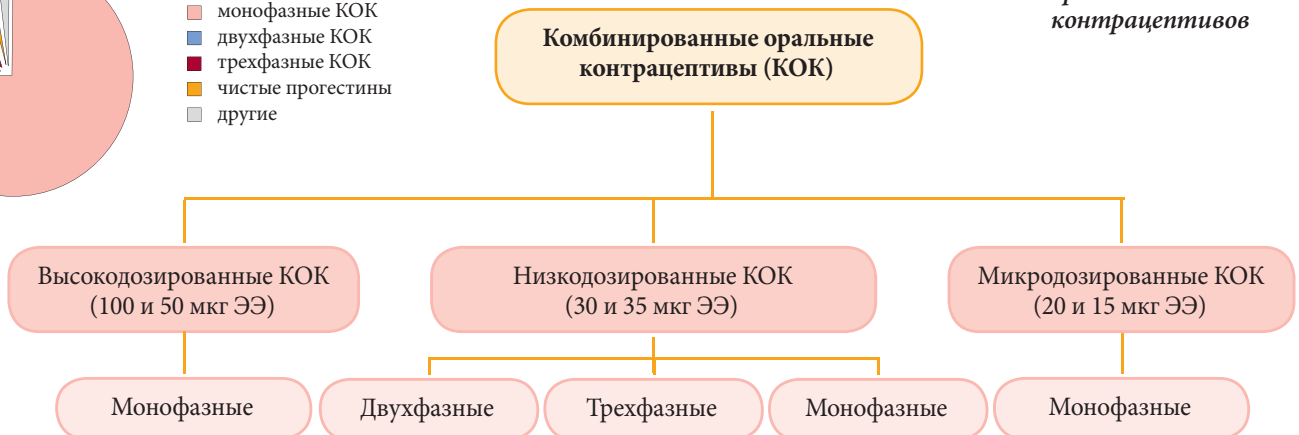


Рис. 8. Виды комбинированных оральных контрацептивов





эстрогенной активностью. Преимуществами метода являются высокая эффективность и меньшая частота побочных эффектов по сравнению с другими гормональными методами. Максимальный контрацептивный эффект (до 99%) достигается при применении препаратов в течение 24 часов после незащищенного коитуса. Впоследствии эффективность составляет до 95–97,6%. Постинор содержит 750 мкг левоноргестрела и применяется двукратно: 1-я таблетка не позднее чем через 72 ч после незащищенного полового акта, 2-я – через 12 часов после приема первой. Эскапел содержит 1,5 мг левоноргестрела и применяется однократно в сроки до 96 ч включительно после незащищенного полового акта. Если после полового акта прошло более 96 ч, данный препарат можно рекомендовать в сроки до 120 ч, но женщина должна быть проинформирована, что в данном случае эффективность используемого препарата снижается.

На сегодняшний день наиболее востребованными препаратами для постоянной контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы, о чем свидетельствует мировая структура рынка продаж гормональных контрацептивов, представленная на рисунке 8.

Наиболее важной пользой КОК является их высокая эффективность в условиях реальной жизни

(рис. 9). Это верно для популяции пользователей как с высокой (например, в Центральной Европе), так и с умеренной комплаентностью (например, в США). Данные анкетирования 450 тыс. женщин в 12 странах Европы (1975–1998) свидетельствовали о том, что КОК выбирают женщины, желающие повысить удовлетворенность жизнью, получить или продолжить работу и образование, иметь достаточный уровень дохода, в том числе для приобретения КОК. Более двух третей женщин выбрали КОК, отметив их контрацептивную надежность. В то же время чаще чем каждый третий респондент обосновал свой выбор хорошей переносимостью и улучшением физического и эмоционального самочувствия, отсутствием нежелательного влияния на массу тела и характер менструаций (рис. 10) [11].

Важно отметить, что эффективность КОК зависит преимущественно от соблюдения правил приема таблеток. Каждая таблетка КОК содержит прогестагены и эстрогены, в основном этинилэстрадиол. Функция этих гормональных компонентов отражена на рисунке 11. Контрацептивный эф-

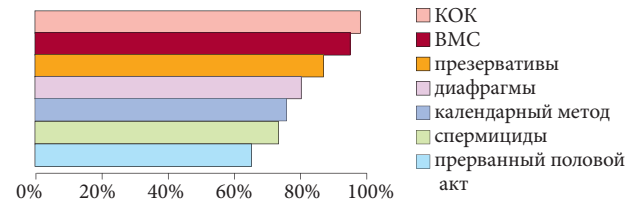
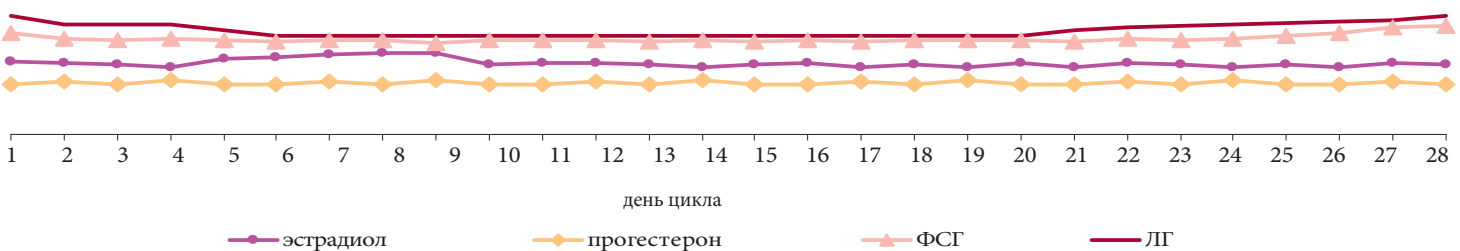
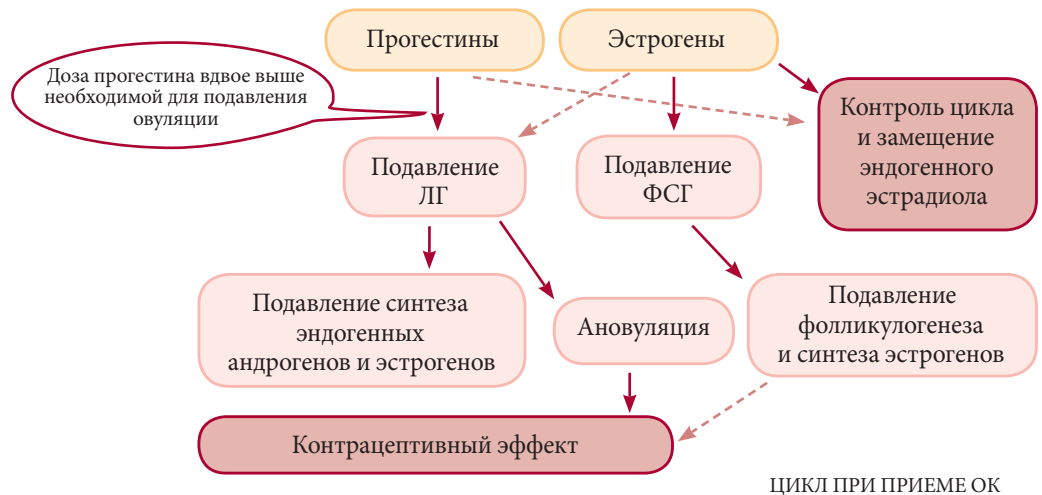


Рис. 9. Уровень надежности методов контрацепции (отсутствие беременности)

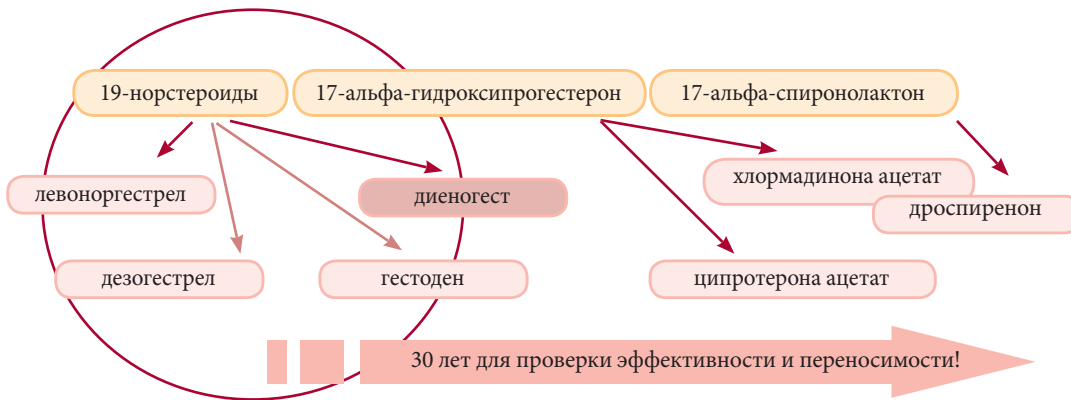
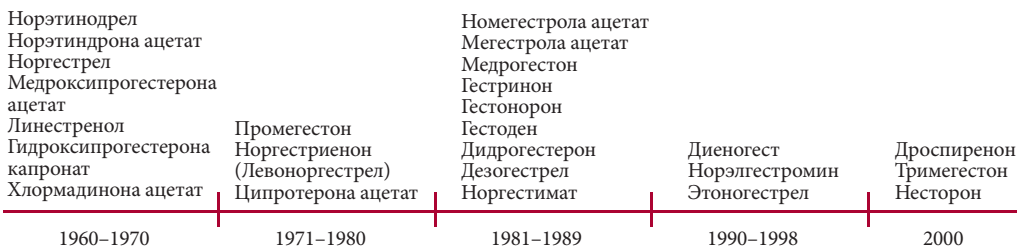
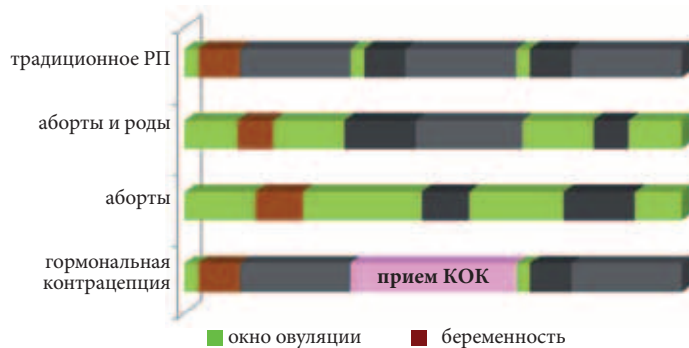


Рис. 10. Преимущества использования КОК (мнение респондентов европейских стран)

Рис. 11. Механизмы действия прогестинов и эстрогенов в составе комбинированных оральных контрацептивов



**Рис. 12.**  
Особенности функционирования репродуктивной системы с учетом репродуктивного поведения женщины



**Рис. 13.** Эволюция прогестагенных компонентов для КОК (1960–2000)

фekt гормональной таблетки обеспечивают прогестагены. Они блокируют секрецию гонадотропинов, преимущественно лютеинизирующего гормона (ЛГ), за счет чего снижается секреция андрогенов тека-клетками, эстрогенов гранулезными клетками, замедляется рост и созревание полостных фолликулов, предотвращается овуляция. Эстрогены добавлены в таблетку для поддержания эстрогенной насыщенности, достаточной для минимальной пролиферации эндометрия, костного ремоделирования и синтеза различных белков. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщи-

ны, принимающей КОК, нередко сравнивают с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом (рис. 12). На заре формирования репродуктивного поведения, обеспечивающего восполнение и приумножение рода человека разумного, женщины могли иметь не более 20 реализованных зачатий, так как основной период репродуктивной жизни приходился на вынашивание плода и на кормление детей. Хроническая эндогенная ановуляция поддерживала в организме стабильность и монотонность метаболических процессов. Интерес-

но отметить, что длительное использование КОК (от одной желанной беременности, закончившейся родами, до следующей) не менее осознанно, чем желанная беременность, создает условия функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей.

Цивилизация привела к метаморфозе не только социальной сферы, но и репродуктивной системы женщины. Стремление к вынашиванию, вскармливанию и выращиванию детей у современных женщин заместилось желанием карьерного роста и свободы репродуктивного выбора. Изменения в репродуктивной системе привели к увеличению возможных для зачатия дней за счет более раннего менархе (в 11–13 лет), регулярной овуляции и более поздней менопаузы (в среднем в 51 год). Несоответствие желаний и способностей цивилизованного женского бытия способствовало созданию индустрии средств борьбы с незапланированной беременностью. Рост популярности инструментального прерывания беременности в XX веке привел к сокращению периодов физиологической ановуляции за счет редких деторождений и повторных аборт и возрастанию частоты патологической ановуляции за счет постабортных осложнений. Более того, постабортные осложнения представляли реальную и более значимую, чем роды, угрозу жизни женщины. В современном мире от осложнений во время и после аборта умирают 70 тыс. женщин.

Именно поэтому создание и применение первой гормональной таблетки в 1960 г. имеет бесспорную ценность для цивилизованного мира. За 50 лет состав и дозы эстроген-гестагенных оральных контрацептивов существенно изменились. Трансформация КОК шла по пути сокращения и уменьшения выраженности побочных реакций, с одной стороны, и сохранения и приумножения их контрацептивной надежности – с другой.



| Прогестаген            | Гестагенная | Антигонадо-<br>тропная | Андрогенная | Антиандро-<br>генная | Глюкокорти-<br>коидная | Антиминерал-<br>кортикоидная |
|------------------------|-------------|------------------------|-------------|----------------------|------------------------|------------------------------|
| Левоноргестрел         | +           | +                      | +           | -                    | -                      | -                            |
| Гестоден               | +           | +                      | (+)         | -                    | +                      | +                            |
| 3-кето-<br>дезогестрел | +           | +                      | (+)         | -                    | -                      | -                            |
| Дроспиренон            | +           | +                      | -           | +                    | -                      | +                            |
| Диенгест               | +           | +                      | -           | -                    | -                      | -                            |
| Хломадинона<br>ацетат  | +           | +                      | -           | +                    | +                      | -                            |
| Ципротерона<br>ацетат  | +           | +                      | -           | +                    | +                      | +                            |

Рис. 14. Характеристика биологической активности современных прогестагенов

Комбинированные оральные контрацептивы с учетом режима дозирования и состава каждой таблетки делятся на низко- и микродозные, моно-, двух- и трехфазные препараты. Однако сегодня хорошо известно, что двух- и трехфазные препараты были необходимы для уменьшения побочных эффектов прогестагенного компонента в гормональной таблетке и в большей степени являются продуктами исторического этапа развития индустрии гормональной контрацепции (рис. 13). С-19-ностероиды, 17-альфа-гидроксипрогестероны, 17-альфа-спиронолактон – синтетические прогестагены, обладающие, в отличие от натурального прогестерона и 17-альфа-прогестерона, способностью стойко подавлять овуляцию в процессе приема и вызывать быструю секреторную трансформацию эндометрия, имеющие низкую скорость метаболизма, то есть более выраженный биологический эффект. В состав наиболее востребованных КОК входят левоноргестрел (Ригевидон, Микрогинон), дезогестрел (Регулон, Новинет) и гестоден (Линдинет-30 и Линдинет-20). Эти ностероиды используются как минимум 30 лет – достаточный период времени для проверки эффективности, переносимости и приемлемости препаратов.

Портрет прогестагена обусловлен его биологической активностью; аффинитетом к стероидным рецепто-

рам; дозой, подавляющей овуляцию; дозой, вызывающей секреторную трансформацию эндометрия; связыванием с тестостеронэстрадиолсвязывающим глобулином (ТЭСГ) или тестостеронпрогестеронсвязывающим альбумином (ТПСА).

Как следует из данных рисунка 14 [12–13], абсолютно все современные прогестагены, входящие в состав КОК, обладают выраженной гестагенной и антигонадотропной активностью. Различия в биологическом действии заключаются в выраженности андрогенного, антиандрогенного, глюкокортикоидного и антиминералкортикоидного эффекта.

Имеющиеся различия являются причиной необоснованных споров о преимуществах того или иного КОК. На самом деле все современ-

ные КОК имеют право быть предложенными нуждающимся в эффективной контрацепции женщинам, а их разнообразие лишь расширяет круг пользователей.

Чем меньше доза, необходимая для блокады овуляции, тем более выражена антигонадотропная активность прогестагена, тем меньшее количество прогестагена в составе КОК необходимо, чтобы обеспечить блокаду овуляции. Чем меньше доза, обеспечивающая трансформацию эндометрия, тем сильнее проявляется антипролиферативное влияние на эндометрий (рис. 15). Этими характеристиками обладают гестоден, 3-кето-дезогестрел, левоноргестрел.

Взаимодействуя с несколькими рецепторами, прогестаген обладает дополнительными лечебными свойствами, но и дополнительными

| Прогестаген        | Доза трансформации<br>эндометрия,<br>мг/цикл | Доза блокады<br>овуляции,<br>мг/сут |
|--------------------|--|-------------------------------------|
| 3-кето-дезогестрел | 2  | 0,06                                |
| Гестоден           | 3  | 0,04                                |
| Норгестимат        | 7  | 0,2                                 |
| Левоноргестрел     | 4  | 0,06                                |
| Диенгест           | 6  | 1,0                                 |
| Ципротерона ацетат | 20   | 1,0                                 |
| Дроспиренон        | 50   | 2                                   |

Рис. 15. Доза блокады овуляции и трансформации эндометрия у современных прогестагенов

Количество гормонов в КОК, содержащих гестоден, самое низкое

| Прогестаген         | Рецепторы прогестерона | Рецепторы андрогенов | Рецепторы глюкокортикоидов | Рецепторы минералкортикоидов |
|---------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| Левоноргестрел      | 150                    | 45                   | 1                          | 75                           |
| 3-кето-дезогестрел  | 150                    | 20                   | 14                         | 0                            |
| Гестоден            | 90                     | 85                   | 27                         | 290                          |
| Дигидродиеногест    | 26                     | 13                   | 1                          | 0                            |
| Хлормадинона ацетат | 50                     | 0                    | 8                          | 0                            |
| Ципротерона ацетат  | 90                     | 6                    | 6                          | 8                            |
| Дроспиренон         | 35                     | 65                   | 6                          | 230                          |

3-кето-дезогестрел является гестагеном с самым высоким индексом селективности

Высокая аффинность к минералокортикоидным рецепторам обуславливает клиническое антиминералокортикоидное действие гестодена

Рис. 16. Чувствительность различных прогестагенов к рецепторам стероидных гормонов

побочными эффектами (рис. 16) [14]. Если необходимо направленное гестагенное действие, следует выбрать прогестаген с самым высоким индексом селективности. Этим свойством обладает 3-кето-дезогестрел – активный метаболит дезогестрела, входящего в состав препаратов Регулон и Новинет («Гедеон Рихтер»). Кстати, минимальная аффинность к другим стероидным рецепторам (глюкокортикоидным, минералкортикоидным, эстрогенным и андрогенным) позволяет относить КОК с дезогестрелом к гормональным препаратам с минимальным вме-

шательством в системный метаболизм.

Высокая аффинность к минералокортикоидным рецепторам обуславливает клиническое антиминералокортикоидное действие гестодена (Линдинет 30 и Линдинет 20).

У женщин с выраженными гиперандрогенными проявлениями преимущество при выборе КОК имеют препараты, содержащие прогестагены с минимальной аффинностью к андрогеновым рецепторам (ципротерон ацетат, хлормадинон и диеногест). Однако для эффективного подавления секреции ЛГ требуются многократно боль-

| Прогестин           | Комплекс с глобулинами ТЭСГ, % | Комплекс с альбуминами ТПСА, % |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Хлормадинона ацетат | –                              | 70                             |
| Ципротерона ацетат  | –                              | 93                             |
| Левоноргестрел      | 50                             | 50                             |
| 3-кето-дезогестрел  | 15                             | 66                             |
| Гестоден            | 40                             | нет данных                     |
| Диеногест           | –                              | 90                             |
| Дроспиренон         | –                              | 95–97                          |

Рис. 17. Способность прогестинов связываться с глобулинами и альбуминами плазмы крови

шие дозы указанных прогестагенов – 2000 (для ЦПТА и ХМДА) и 3000 мкг (для дроспиренона).

Важным показателем антиандрогенности/андрогенности препарата является его способность к связыванию и переносу глобулином, связывающим половые стероиды. Сочетание дезогестрела и этинилэстрадиола (ЭЭ) обеспечивает более выраженное антиандрогенное действие, чем сочетание этинилэстрадиола с левоноргестрелом или гестоденом. Это подтверждается данными клинических исследований (рис. 17) [12]. Современные исследования доказали роль альбуминов в переносе тестостерона и прогестерона, поэтому при оценке биологической активности прогестагенов следует обращать внимание и на активность их связывания с альбуминами.

Систематический обзор 25, в том числе 7 плацебо-контролируемых исследований, представленный библиотекой Кохрейна (The Cochrane library) в 2009 г., убедительно доказал, что все КОК редуцируют проявления гиперандрогении. При этом не было обнаружено достоверных различий в клинической эффективности КОК с различными типами прогестинов (включая дроспиренон) и с различной дозировкой гормонов. Антиандрогенный эффект КОК связан с тем, что прогестагены подавляют выработку ЛГ, стимулирующего синтез андрогенов в яичниках; ЭЭ стимулирует выработку ТЭСГ и альбуминов, что приводит к уменьшению свободной фракции андрогенов.

В этой связи следует отметить: достоинства комбинации 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (Новинет) являются достаточным контролем цикла, минимизированная доза этинилэстрадиола, кумулятивный антиандрогенный эффект при акне, себорее и умеренном гирсутизме, слабый антиглюкокортикоидный эффект при отсутствии влияния на водно-электролитный баланс. Указанная комбинация имеет преимущество в применении у женщин с нарушением углеводного и жирового обмена.

Комбинация 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела обеспечивает оптимальный контроль цикла, макси-



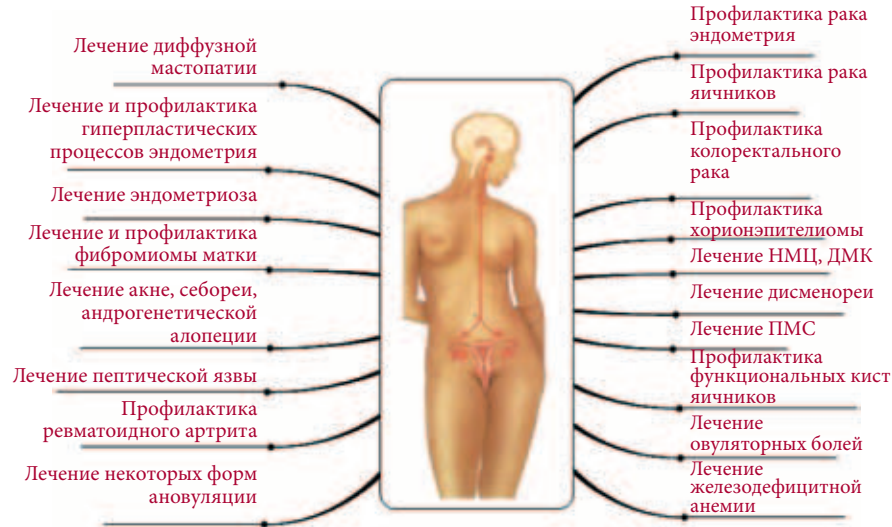


мальное антигонадотропное и антипролиферативное действие. Низкодозный КОК с дезогестрелом имеет преимущество в применении сразу после аборта, неразвивающейся маточной или внематочной беременности. Отмечена высокая эффективность пролонгированного режима применения при формирующемся синдроме поликистозных яичников, рецидивирующих функциональных кистах яичников.

В то же время в препарате Линдинет 20 – самое низкое содержание гормонов в каждой таблетке. У Линдинета 20 (20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена) отмечена хорошая переносимость и контроль цикла за счет разностороннего и сбалансированного действия гестодена и этинилэстрадиола и мягкого антиминералкортикоидного действия гестодена, максимальное антигонадотропное и выраженное антипролиферативное действие на эндометрий. Линдинет 20 имеет преимущество в применении у женщин с тяжелыми проявлениями дисменореи и с дисгормональными доброкачественными заболеваниями молочных желез, а Линдинет 30 – у женщин с масталгией, ПМС и склонностью к задержке жидкости (отеки, головные боли, гипертензия).

Особое место в ряду прогестагенов занимает дроспиренон. Являясь дериватом спиронолактона, дроспиренон, входящий в состав препаратов Ярина, Джес и недавно появившегося на российском рынке препарата Мидиана («Гедеон Рихтер»), имеет низкое сродство к прогестероновым рецепторам. В результате доза дроспиренона, необходимая для подавления овуляции, составляет 3000 мкг. Несомненным достоинством КОК с дроспиреноном, однако, является его способность конкурентно занимать рецепторы андрогенов и минералкортикоидов с устранением доступа к ним собственных стероидных гормонов.

Сегодня мы вправе говорить не только о высокой эффективности, особенно у подростков и молодежи, но и о множестве неконтрацептивных преимуществ КОК. Из данных рисунка 18 следует, что исполь-



зование КОК привносит в организм многообразные лечебные действия и является действенной мерой профилактики многих хронических заболеваний и состояний.

Существующее до сих пор мнение об опасности длительного применения гормональной контрацепции без перерывов на 2–4 месяца не только малообоснованно, но и вредно. Во время перерывов нежеланная беременность возникает у каждой четвертой молодой женщины, имеется риск нарушения системы гемостаза, обмена липидов и углеводов, вегетативных и психосоматических связей, уменьшение или потеря терапевтических эффектов.

Наоборот, вполне правомерна точка зрения современных специалистов, согласно которой возможно и необходимо принимать КОК без перерывов так долго, сколько существует потребность в контрацепции. По данным ряда исследователей, благотворное действие КОК на репродуктивную систему усиливалось по мере увеличения продолжительности их применения, а защитный эффект препаратов был выражен гораздо сильнее у сексуально активных женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте. Частота последующего бесплодия у женщин, применяющих КОК, оказалась в сотни раз меньшей, чем у их сверстниц, имевших роды и аборты без использования контрацепции. В процессе приема КОК в яичниках продол-

Рис. 18. Неконтрацептивные профилактические и лечебные преимущества комбинированных оральных контрацептивов

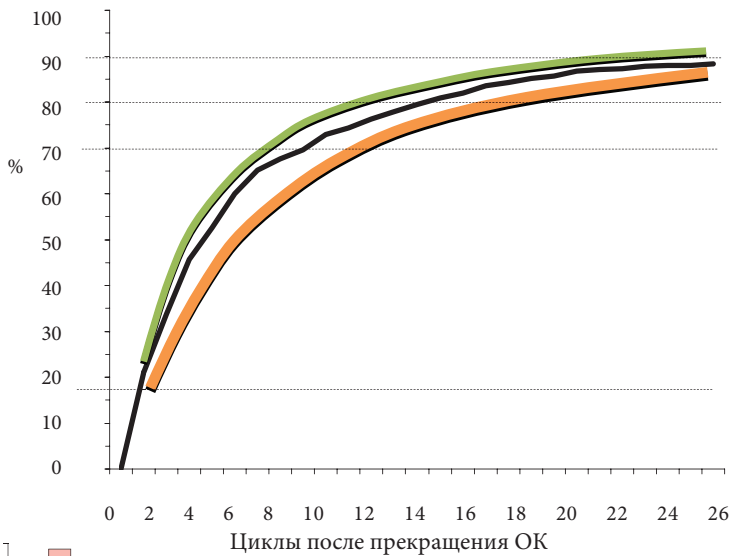
|  |
|--|
| Меноррагия   |
| Гиперпигментация, хлоазма, сухость кожи  |
| Гиперкоагуляция, риск тромбозов  |
| Гиперсекреция влагалищного содержимого   |
| Мастодиния   |
| Быстрая прибавка веса  |
| Нервозность  |
| Головная боль, тошнота, рвота  |
| Судороги нижних конечностей  |
| Ускорение пролиферации и риск неоплазии эндометрия, миомы матки, эндометриоидных гетеротопий |

Рис. 19. Эстрогензависимые побочные эффекты

|   |
|---|
| Аменорея  |
| Акне, себорея, жирная кожа                                |
| Экзантема   |
| Сухость или дисбиоз влагалища                             |
| Замедление перистальтики кишечника                        |
| Уменьшение размера молочных желез                         |
| Постепенная прибавка в весе                               |
| Апатия, депрессия, усталость, сонливость, снижение либидо |

Рис. 20. Прогестеронзависимые побочные эффекты

**Время до наступления беременности: для всех групп**



Не использовали КОК:  
 - 1 год: от 75 до 82%  
 - 2 года: от 87 до 91%

Использовали КОК ранее:  
 - 1 год: 79,4%  
 (95% ДИ: 77,6-81,1)  
 - 2 года: 88,3%  
 (95% ДИ: 86,8-89,6)

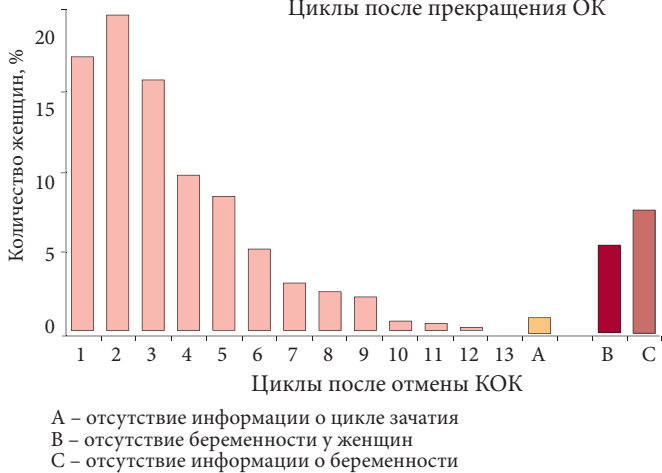
**Рис. 21. Время наступления беременности в незащищенных циклах у женщин, принимавших и не принимавших КОК**

КОК, чтобы предотвратить 1 случай тромбоза в год.

Риск post pill аменореи на фоне приема КОК не превышает 1%. Причинами отсутствия менструальных реакций в дни перерыва приема КОК являются латентная или транзиторная гиперпролактинемия, потеря массы тела, гипоталамическая дисфункция или хронический базальный эндометрит. Параллельное применение с КОК фитопрепарата Циклодинон, содержащего прутняка обыкновенный (*Vitex agnus-castus*), позволяет восстановить менструальные реакции у женщин с гиперпролактинемией и гипоталамической дисфункцией.

Самое главное, что предшествующее использование КОК не оказывает отрицательного влияния на время возникновения беременности в незащищенных циклах, что можно видеть на рисунке 21. При этом беременность чаще всего возникает в 1–4-м месяце после отмены КОК с последующим уменьшением числа беременностей в течение года (рис. 22). Более того, в пересчете на каждые 100 тыс. женщин в возрасте от 15 до 44 лет частота бесплодия после использования КОК оказалась минимальной, у использующих барьерные методы контрацепции женщин – в 2 раза большей, а после абортов была максимальной (рис. 23).

Итак, гормональная контрацепция: что это такое, какой она бывает, зачем и кому она нужна, как ее применять? Простые вопросы – простые ответы для каждой женщины. Надеемся, что данная клиническая лекция поможет врачам переломить существующую статистику, согласно которой 42% женщин прекращают прием оральных контрацептивов, не посоветовавшись с врачом; еще 19% прекращают употреблять КОК, не выбрав иной метод контрацепции; 70% выбирают менее эффективный метод контрацепции. Увы, многие, в том числе и врачи, до сих пор полагают, что контрацепция придумана для того, чтобы не было детей. Отнюдь нет. Контрацепция нужна, чтобы дети были, но... желанные. ☺



яются физиологические процессы созревания фолликулов с сохранением наиболее генетически полноценных яйцеклеток до момента отмены препарата. Благодаря этому применение КОК предотвращает риск потери беременности на ранних сроках, а также риск рождения детей с генетическими дефектами и врожденными пороками развития.

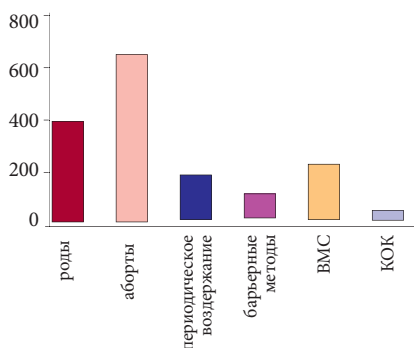
Вместе с тем, говоря о благотворном и защитном действии КОК, нельзя не назвать наиболее вероятные побочные реакции, возникающие при использовании любых, в том числе и гормональных, препаратов.

На рисунках 19 и 20 [15] представлены эстрогензависимые и прогестеронзависимые побочные эффекты КОК. Для устранения побочных эффектов прогестагенов можно назначить агонисты дофаминовых рецепторов (при гиперпролактинемии), выбрать препарат с меньшей суточной дозой или иным типом прогестагена или большей дозой эстрогена. Способом коррекции эстрогензависимых эффектов является выбор препарата с меньшей суточной дозой эстрогена (например, не 30 мкг, а 20 или 15 мкг), увеличение дозы или изменение типа прогестагена.

Кстати, абсолютный риск венозного тромбоза составляет в среднем 2–3 случая на 10 тыс. женщин, принимавших КОК. Это означает, что несколько тысяч женщин должны отказаться от приема

**Рис. 22. Частота беременностей, возникших в течение 12 месяцев после отмены КОК**

**Бесплодие на каждые 100 000 женщин в возрасте от 15 до 44 лет**



**Рис. 23. Частота бесплодия у женщин после родов, абортов и использования разных методов контрацепции**

Литература →  
 С. 90

# ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ: от экстренной до плановой контрацепции

## ЛАКТИНЕТ®

дезогестрел 0,075 мг

*Эффективная  
контрацепция  
для кормящих мам*



- не содержит эстрогенов
- не подавляет лактацию\*
- индекс Перля сопоставим с КОК\*

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Лактинет®

Рег. уд. ЛСР-002481/10-260310



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)  
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950 Факс: (495) 363-3949  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

# Эффективные подходы к лечению пациенток с маточными кровотечениями в пубертатном периоде и сопутствующими патологическими состояниями

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА, д. м. н. Н.М. ВЕСЕЛОВА, н. с. И.А. САЛЬНИКОВА

*Клиника, патогенез, диагностика и лечение маточных кровотечений в пубертатном периоде достаточно подробно и широко освещены в литературе, но представлены довольно разноречивыми данными. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение данной проблемы, остается немало спорных и нерешенных вопросов.*

Прослеживается отчетливая тенденция к затяжному течению данной патологии с частыми рецидивами. Эта проблема имеет большое социальное значение [37], поскольку маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности и, несомненно, сказываются на репродуктивной функции пациенток в будущем. Неполноценность обследования, многообразие форм данной патологии, полиэтиологичность заболевания нередко приводят к неправильному выбору терапевтической тактики при лечении больных в пубертатном возрасте. Не менее важным является отсутствие должного внимания к психоэмоциональным нарушениям при ведении девушек с МКПП. Даже при нормальном течении периода полового созревания организма подростка находится в значительном напряжении, обусловленном не только гормональной

перестройкой, но и другими факторами. Кроме приспособительных реакций, связанных с гендерной самоидентификацией, происходит социально-психологическая адаптация. Естественно, в случаях отставания (ретардация), ускорения (акселерация) или нарушения синхронности развития организма (асинхронное развитие) адаптационное напряжение систем организма подростка существенно усиливается. В целом такие варианты течения физиологического и психологического развития (в том числе и подросткового периода) в клинической практике определяются как дизонтогенез, который и проявляется различными функциональными нарушениями гомеостаза растущего организма [5, 17].

У обследованных нами ранее больных в 67,8% случаев основными предрасполагающими и провоцирующими факторами кровотечения явились продолжительные психотравмирующие события, то

есть то, что обычно определяют как психологический стресс (точнее – дистресс). Наличие дистресса проявилось более выраженной реакцией погружения в болезнь и высоким уровнем личностной и реактивной тревожности, чем у здоровых сверстниц [3]. Собственно психологический стресс может играть двоякую роль. С одной стороны, как условие для нарушения гармоничного развития (чаще длительные психологические нагрузки), с другой – как фактор запускающий (чаще острые психологические травмы). В качестве острой психологической травмы может выступать собственно менархе, в том случае если девочка не подготовлена к этому событию, что подтверждается нашими наблюдениями. Оказалось, что у здоровых девочек частота психологического дистресса во время менструации была достаточно высока (34,6%) и приближалась по значению к частоте психологического дистресса у больных с МКПП (46,3%). У девочек имеет место низкая резистентность к различного рода стрессогенным воздействиям. Так же высока вероятность формирования «порочного круга» – стресс вызывает нарушения менструального цикла, что в свою очередь увеличивает степень эмоционально-психологического напряжения и так далее.

В клинической медицине в последнее время особое внимание уделяется так называемым дис-



функциональным расстройством, в том числе функциональным пубертатным расстройством (ФПР), к которым относятся маточные кровотечения подросткового периода. Основной отличительной чертой ФПР является отсутствие выраженных морфо-функциональных изменений, приводящих к необратимым дефицитарным последствиям страдающих органов и систем организма (что, кстати, декларируется как диагностический критерий МКПП в современной классификации болезней – МКБ-10), то есть практически полная обратимость морфо-функциональных изменений, в том числе при наличии выраженных клинических феноменов в структуре расстройств [3, 4, 17, 27, 38]. Их обратимость может быть спонтанной, за счет рекреационных возможностей молодого организма. Но чаще этот позитивный эффект достигается своевременным и адекватным медицинским вмешательством. Вместе с тем для клиницистов ФПР представляют большой интерес, так как функциональные нарушения, приобретающие затяжной характер, обуславливают повышенный риск возникновения любых патологических процессов, в особенности – в сфере репродуктивной системы женщины.

Лечение пациенток с маточными кровотечениями в пубертатном периоде несомненно вызывает определенные трудности. Несмотря на имеющийся широкий спектр медикаментозных средств (в основном гормональных препаратов), на сегодняшний день отсутствуют убедительные результаты клинических исследований, на основании которых можно было бы определить наиболее выгодную, с разных позиций, тактику лечения пациенток с МКПП [3, 6, 8, 16, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

В настоящее время в практику все шире внедряются негормональные методы лечения, которые отличаются неинвазивностью, отсутствием побочных эффектов. В последние годы в различных сферах медицины, включая неонатологию, акушерство и гинекологию, с успехом используются антигемостатические лекарственные средства,

которые изготавливают из натуральных природных компонентов: экстрактов растений, вытяжек из органов животных, стерилизованных культур микроорганизмов, минеральных веществ, микроэлементов, катализаторов и т.п. Терапия комплексными антигемостатическими препаратами заключается в восстановлении нарушенных регуляторных процессов в организме, активации процессов дезинтоксикации, стимуляции собственных иммунных сил с помощью индукции антигемостатических активных ферментов [16].

Большинство исследователей указывают на то, что лечение маточных кровотечений в пубертатный период должно быть комплексным и включать в себя как остановку кровотечения, так и нормализацию менструального цикла. Сегодня основным общепринятым методом лечения является последовательное применение симптоматической консервативной гемостатической терапии и одномоментное устранение анемии. Не менее важна коррекция физического и психического статуса и профилактика рецидивов МКПП [1, 4, 5, 6, 8, 13, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 25, 39].

Неотъемлемым компонентом в лечении МКПП, по мнению многих исследователей, должен быть успешно проведенный период реабилитации, который начинается с момента восстановления ритма менструаций и завершается переходом к зрелому типу функционирования репродуктивной системы. Важным аспектом терапии МКПП является выявление и своевременное устранение основной и сопутствующих причин заболевания.

У подростков с дисфункциональными МКПП можно выделить клинические типы заболевания с учетом уровня эстрогенной насыщенности. До проведенного нами исследования в публикациях российских исследователей имелись сведения о гипоестрогенном и гиперэстрогенном типе кровотечения. Однако полученные нами данные свидетельствуют о наличии референтных значений эстрадиола: наибольшей по численности была группа с гипоестрогенным типом

( $126,7 \pm 38,6$ ) – 41,5%; наименьшей – с гиперэстрогенным типом – 21,2% ( $436 \pm 98,0$ ); доля пациенток с нормоэстрогенным типом кровотечения составила 37,3% ( $253,5 \pm 34,4$ ) от общего числа больных.

Однако лишь у половины пациенток (54,2%) содержание эстрадиола соответствовало общему уровню эстрогенной насыщенности и состоянию органов-мишеней (типичная форма МКПП). У 45,8% наблюдалось несоответствие данных критериев. Это означает, что МКПП не всегда сопровождается типичной картиной. Диагностическими критериями атипичных форм МКПП являются: несоответствие уровня полового и физического развития больных клиническому портрету подростка с выделенными типами МКПП, несоответствие размеров матки и эндометрия типу кровотечения и уровню плазменного эстрадиола.

Сопоставление симптомов, эстрогенной насыщенности и психологического статуса наших пациенток позволило определить клинический портрет с учетом типа и формы МК, обобщив наиболее характерные проявления. При гипоестрогенном типе – наиболее часто встречающемся в нашем исследовании – обращает внимание несоответствие ювенильного облика (хрупкое телосложение, значительное отставание от сверстниц по уровню полового развития) и уровня психологического развития, высокой готовности к стрессовым реакциям на фоне стремления превосходить окружающих во всем (перфекционизм). Для этого контингента были характерны депрессивно-тревожные расстройства в сочетании с нарушением сна. При нормоэстрогенном типе отмечено гармоничное физическое и половое развитие при умеренной склонности к тревожным расстройствам. Именно в этой группе наиболее частой причиной кровотечения является эмоционально-стрессовое происхождение маточных кровотечений. При гиперэстрогенном типе отмечено дисгармоничное ускорение развития молочных желез и внутренних половых органов в сочетании

с физической акселерацией при замедленном психосоматическом развитии.

В случае если клинической картине соответствует типичная форма кровотечения, наиболее вероятен гипоэстрогенный тип (52,4%), менее – гиперэстрогенный тип (12,2%). Когда же наблюдается атипичная форма МК, с равной вероятностью отмечаются гипо-, нормо- и гиперэстрогенные типы.

Современные методы лечения и предлагаемые профилактические программы в большей степени учитывают этиологию заболевания и клинический диагноз, чем индивидуальные особенности конкретного индивидуума. Вместе с тем учет конституции детей и подростков позволяет персонализировать лечение и, что очень важно, ускорить лечебный

эффект гемоглобина в сыворотке крови. Критерием правильного подбора и адекватности ферротерапии при железодефицитных анемиях является наличие ретикулоцитарного криза, то есть трехкратное и выше увеличение количества ретикулоцитов на 7–10-й день приема железосодержащего препарата. Антианемическая терапия назначается на период не менее 1–3 месяцев. С осторожностью следует применять соли железа у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Не менее сложной задачей, чем остановка кровотечения у девушек с МК, является проведение терапии, направленной на регуляцию менструального цикла и профилактику рецидива кровотечения. Важный компонент противорецидивного лечения МКПП – соблюдение режима труда и отдыха, а также осуществление общих оздоровительных мероприятий с целью повышения иммунитета. Девочки не должны освобождаться от занятий по физкультуре, кроме критических дней. Необходимо назначение комплекса поливитаминов и минералов. Питание должно быть калорийным и разнообразным, с достаточным количеством белка (обязательное включение в рацион мяса, печени) [4, 13, 15].

Несмотря на множество методов негормонального лечебного воздействия, наиболее популярным и рекомендуемым международными экспертами способом коррекции менструального цикла и профилактики рецидивов кровотечений у девушек остается применение гормональных препаратов. Наиболее часто в целях регуляции менструального цикла у подростков гинекологи используют гестагены или комбинированные оральные контрацептивы. Секвенциальные гормональные препараты, содержащие аналоги натурального эстрадиола, при ведении девушек с МК применяются довольно редко. Как правило, выбор препарата и количества циклов его приема зависит от уровня эстрогенной насыщенности, состояния эндометрия и характера сопутствующей патологии. У пациенток с высоким уровнем эстроге-

нов при ановуляции в сочетании с гиперплазией эндометрия показан прием гестагенов во 2-ю фазу цикла по 10-дневной схеме в течение 3–4–6 циклов [3, 24, 26, 34]. Выбор гестагенов зависит от состояния эндометрия. При атипичской гиперплазии эндометрия показано назначение гестагенов в непрерывном режиме, не менее 6 циклов, с последующим контрольным диагностическим выскабливанием полости матки [4, 15]. При пролиферативных процессах или простой гиперплазии предпочтительней лечение аналогами прогестерона: микронизированный прогестерон, дидрогестерон. Главной особенностью микронизированного прогестерона в семействе С-21 стероидов является его естественный метаболизм и наиболее полное проявление всех физиологических эффектов эндогенного прогестерона. Путь введения микронизированного прогестерона может быть вагинальный и пероральный. Применение микронизированного прогестерона обеспечивает надежное восстановление репродуктивной системы девочек с МКПП [26]. При выборе для коррекции ритма менструации у больных с МКПП дидрогестерона следует учитывать его отличный регулирующий эффект и отсутствие побочных реакций [24].

У больных с МКПП, имевших при контрольном обследовании после остановки кровотечения высокий базальный уровень секреции ЛГ (индекс ЛГ/ФСГ > 2,5), патогенетически обосновано использование монофазных низко- или микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [2, 3, 28, 29, 32]. Продолжительность лечения, как правило, составляет 6 и более месяцев. Преимущества микродозированных КОК, например, Новинета (20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ), заключается в снижении риска эстрогензависимых побочных эффектов, отсутствии клинически значимого влияния на свертываемость крови. По нашим данным [25], сбалансированное соотношение эстрогенов и гестагенов в микродозированных КОК способствует устранению различных вегетативных

*Наиболее часто в целях регуляции менструального цикла у подростков гинекологи используют гестагены или комбинированные оральные контрацептивы.*

эффект как при остановке кровотечения, так и при последующей регуляции ритма менструаций.

Общими целями медикаментозного лечения маточных кровотечений пубертатного периода являются [7, 10, 11, 14, 32, 33, 34, 35, 36]:

- остановка кровотечения во избежание острого геморрагического синдрома;
- стабилизация и коррекция менструального цикла и состояния эндометрия;
- антианемическая терапия.

Всем больным с МКПП показано назначение препаратов железа для предотвращения и профилактики развития железодефицитной анемии. Доказана высокая эффективность применения сульфата железа в комбинации с аскорбиновой кислотой, который обеспечивает поступление в организм больной 100 мг двухвалентного железа в сутки [22]. Суточная доза сульфата железа подбирается с учетом уров-

# ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ: от экстренной до плановой контрацепции

## Новинет

- Плановая контрацепция у подростков и женщин старше 35 лет
- Не влияет на массу тела\*
- Обладает антиандрогенным эффектом\*\*



## Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении



## Линдинет 30

- Контрацепция с лечебным воздействием на эндометрий
- Отличный контроль менструального цикла



\* Акопян А.Н., Межевитинова Е.А. 2007. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет. Гинекология, том 9, №2

\*\* Кузнецова И. В. 2007. Комплексная терапия андрогензависимых дерматитов у девушек-подростков. РМЖ, том16, № 3



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

проявлений, сопутствующих развитию нарушений становления репродуктивной системы. По данным ЭЭГ, у девушек с дисменореей и МКПП уже через 3 месяца от начала приема КОК четко прослеживалась тенденция к восстановлению соотношения корково-

*Наиболее популярным и рекомендуемым международными экспертами способом коррекции менструального цикла и профилактики рецидивов кровотечений у девушек является применение гормональных препаратов.*

подкорковых структур и активности синхронизирующих и десинхронизирующих влияний ствола на разных уровнях головного мозга.

Проведенный ретроспективный анализ анамнестических данных у здоровых женщин активного репродуктивного возраста, имевших в прошлом МКПП, показал, что у больных без признаков стертой вирусологии полноценное восстановление репродуктивной системы стало возможным благодаря приему КОК. В то же время у женщин, имевших в прошлом МКПП и выраженные клинические проявления гипоталамической дисфункции, наиболее адекватным оказалось комплексное лечебное воздействие, сочетающее диетотерапию, витаминотерапию, а также терапию, обеспечивающую дегидратацию, улучшение трофики головного мозга [1, 6, 12, 18].

Н.В. Кобозева и соавторы [12] провели сопоставление данных менограммы с характером экскреции гонадотропинов и картиной ЭЭГ на первом месяце после отмены гормонотерапии. Оказалось, что у больных, имевших после отмены препаратов благоприятные изменения электрической активности мозга и восстановление секреции ЛГ, формировались полноценные овуляторные менструальные

циклы. Если же этого не происходило, самостоятельные менструации после отмены гормонотерапии отсутствовали. По мнению авторов, подобные отклонения являются отражением гиперторможения в гипоталамо-гипофизарной системе. Проведение повторных курсов гормональной терапии в такой клинической ситуации окажется бесполезным, и, наоборот, использование физиотерапии, витаминотерапии, а лишь затем гормональной терапии может обеспечить желаемый результат.

Установлено, что применение КОК наиболее эффективно у больных, у которых после наступления менархе следует период регулярных менструаций, и наименее благоприятно у больных с рецидивирующими кровотечениями после менархе. На основании оценки отдаленных результатов лечения МКПП (через 2–15 лет) определили, что частота нормальных менструальных циклов оказалась обратно пропорциональной длительности заболевания и частоте его рецидивирования, но прямо пропорциональной адекватности проведенного лечения. Стимулирующий эффект оценивался как положительный, если у больных с ановуляцией после отмены препаратов устанавливаются регулярные менструальные циклы [32, 33].

Согласно полученным нами данным, эффект лечения в первую очередь зависит от клинического типа МКПП. При гиперэстрогенном типе МКПП для нормализации менструального цикла наиболее оправданной является терапия КОК. При назначении прогестагенов имеются равновероятные исходы регуляции менструального цикла (регулярные менструации – рецидивы).

При нормоэстрогенном типе МКПП наибольшая вероятность рецидивов заболевания отмечается после проведения терапии прогестагенами, а при регуляции менструального цикла КОК – наибольшая вероятность развития нерегулярных менструаций.

При гипоэстрогенном типе МКПП применение КОК в равной мере может привести к равноценным исходам регуляции менструального

цикла (нерегулярные – регулярные менструации). Терапия прогестагенами также приводит к вероятно равноценному клиническому исходу регуляции менструального цикла (регулярные – нерегулярные менструации – рецидив) [3].

Вместе с тем следует учесть: лечение конкретной больной может быть неэффективным вследствие случайных, неконтролируемых факторов, которые могут определять резистентность больной к избранным методам лечения или свидетельствовать о неправильности поставленной диагнозе. Возможно, МКПП у подобных больных возникло вследствие других заболеваний [9, 30, 18].

Пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода нуждаются в постоянном динамическом наблюдении один раз в месяц до стабилизации менструального цикла, затем можно ограничить частоту контрольного обследования до одного раза в 3–6 месяцев. Проведение эхографии органов малого таза должно осуществляться не реже одного раза в 6–12 месяцев. Все больные должны быть обучены правилам ведения менструального календаря и оценке интенсивности кровотечения, что позволит определить эффективность проводимой терапии.

Больные должны быть информированы о целесообразности коррекции и поддержании оптимальной массы тела (как при дефиците, так и при избыточной массе тела), нормализации режима труда и отдыха.

Учитывая высокую частоту последующего развития гинекологической патологии у женщин, имевших в пубертатном возрасте МКПП, необходимо понимать, что залогом успешного сохранения репродуктивного здоровья подобных больных является обязательное диспансерное наблюдение на протяжении всей жизни. Ведь не секрет, что успех лечения любого заболевания зависит от того, насколько точно была определена основная мишень терапевтического воздействия, насколько правильно – с максимальной эффективностью и наименьшей тратой сил – были подобраны поражающие ее средства. 



# Принципы терапии формирующегося синдрома поликистозных яичников у подростков

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА, Ю.П. ГРИГОРЕНКО

*В статье представлены результаты использования низкодозированного монофазного комбинированного орального контрацептива в пролонгированном режиме у девочек-подростков с формирующимся синдромом поликистозных яичников. Положительный клинико-лабораторный эффект достигнут у 78,7% пациенток.*

Лечебная тактика при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) в течение последних лет претерпела существенные изменения, однако окончательно она еще не определена. В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003) СПКЯ был охарактеризован как синдром овариальной дисфункции, к специфическим проявлениям которой относятся гиперандрогения, нарушения менструального цикла, «поликистозная» морфология яичников. В этой связи логично, что лечение СПКЯ в значительной степени зависит от возраста больной.

Традиционные схемы лечебных мероприятий у девушек и молодых женщин, не планирующих беременность, направлены на нормализацию менструального цикла, устранение клини-

ческих проявлений гиперандрогении, а также на профилактику гиперпластических процессов в органах-мишенях. Своевременное и адекватное лечение гиперандрогении и ановуляции у пациенток с СПКЯ уже в подростковом периоде решает не только текущие медицинские задачи, но и является профилактикой отдаленных осложнений этого состояния, способствует улучшению репродуктивной функции в дальнейшем, повышению качества жизни, снижению заболеваемости и смертности.

В современных публикациях описаны многочисленные варианты лечения – от витаминов и прочих негормональных препаратов до комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [2, 5]. В послед-

ние годы в иностранных и отечественных источниках, включая руководства для врачей, при лечении СПКЯ (в том числе у подростков) рекомендовано применение ингибиторов синтеза пролактина, бигуанидов, сенситайзеров инсулина и др. [3, 8]. Однако, несмотря на многочисленность используемых схем лечения, ожидаемый результат достигается далеко не во всех случаях [4].

В соответствии с патогенезом заболевания, в пубертатном периоде наиболее оправданным является применение КОК. Этинилэстрадиол в комбинации с прогестагеном повышает синтез глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ) в клетках печени, снижает секрецию тестостерона и андростендиона яичниками. Прогестагены снижают выброс ГнРГ гипоталамусом и как следствие – секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, в результате чего снижается синтез андрогенов яичниками [1]. К тому же прогестагенный компонент конкурентно связывается с рецепторами андрогенов и может оказывать антиандрогенное действие на ткани-мишени. Результаты современных исследований показали, что при использовании КОК в непрерывном режиме в течение 3 циклов

имеет место более полноценное торможение секреции ФСГ и отсутствие фолликулярного роста [6, 7], однако в подростковом периоде оценка подобного способа лечения не проводилась.

Целью проведенного нами исследования явилось определение эффективности и безопасности использования КОК в пролонгированном режиме у девочек с диагностированным СПКЯ.

#### Материалы и методы

В исследование включено 47 девочек-подростков наблюдавшихся в НЦАГиП им. В.И. Кулакова в 2008–2010 гг. с диагнозом формирующийся СПКЯ, подтвержденным клинико-лабораторными данными (нарушение менстру-

содержащий в каждой таблетке 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела (препарат Регулон® фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия) в пролонгированном режиме в течение трех 63-дневных курсов с семидневными перерывами между ними. Этот препарат выбран на основании имеющихся данных о высокой прогестагенной активности, сохранении биологического действия эстрогеновых рецепторов дезогестрелом, отсутствии метаболического и андрогенного эффектов.

Лечение начиналось с первого дня спонтанного или индуцированного приемом дидрогестерона менструального цикла (по 10 мг x 2 раза в день в течение 10 дней) при наличии задержки менструаций более чем на 40 дней.

Клиническая эффективность терапии оценивалась на основании изучения меноциклограммы и степени выраженности симптомов гиперандрогении у пациенток в течение 6 месяцев после окончания приема КОК. Оценка ритма самостоятельных менструаций была сопоставима с данными меноциклограммы до включения пациенток в исследование. Каждая девочка вела дневник, где отмечала прием таблеток, кровяные выделения и побочные эффекты (головная боль, головокружение, тошнота, метеоризм, депрессия). Ациклическими кровяными выделениями считались скудные «мажущие» кровяные выделения или кровотечения «прорыва». Скудные кровяные выделения на фоне приема КОК, требующие использования максимальной одной ежедневной прокладки или вообще не требующие применения дополнительных средств гигиены, расценивались как «мажущие», а кровяные выделения, требующие использования как минимум двух ежедневных прокладок, считались кровотечением «прорыва».

Адекватность, приемлемость и наличие побочных эффектов проводимой терапии оценивали по результатам динамического контроля уровней гормонов крови, эхографии органов малого таза

и показателей гемостаза и липидного спектра крови на 5–7-й день отмены первого и третьего 63-дневного курса приема КОК, а также спустя 3 и 6 месяцев после окончания гормонотерапии на 3–5-й день менструального цикла. В эти дни определяли концентрацию в крови ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, кортизола, ДГАС, пролактина, тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ).

Эхография проводилась с помощью датчика внутрисредственого сканирования с возможностью автоматического сбора информации для получения трехмерного изображения и диапазоном частот 3,7–9,3 МГц на стационарном аппарате «Voluson 730 Pro» (GE Medical Systems Kretztechnik, Австрия), оснащенном режимами цветовой доплеровской картирования (ЦДК), трехмерной эхографии. Во время сонографического исследования особое внимание уделяли размерам и форме яичников, количеству и характеру расположения в них фолликулов. В режиме трехмерной реконструкции сосудов (3D-эхоангиографии) была получена пространственная карта сосудов структур органов малого таза, позволяющая выявить их анатомотопографическое расположение, а также оценить локализацию и количество внутриорганных кровеносных сосудов. На третьем этапе исследования проводилась доплерометрия сосудов с регистрацией кривых скоростей кровотока и анализом доплеровского спектра эхосигналов. Доплеровский анализ включал определение характера кровотока, количество цветовых сигналов от сосудов в исследуемой зоне.

#### Результаты

Обследовано 47 девственниц в возрасте от 12 до 19 лет (средний возраст  $17,13 \pm 0,18$  лет). По возрасту большие распределены следующим образом: до 13 лет – 3 девочки (6,3%), 14–16 лет – 12 девушек (25,5%), 17–19 лет – 32 девушки (68,2%).

*Своевременное и адекватное лечение гиперандрогении и ановуляции у пациенток с СПКЯ уже в подростковом периоде решает не только текущие медицинские задачи, но и является профилактикой отдаленных осложнений этого состояния, способствует улучшению репродуктивной функции в дальнейшем, повышению качества жизни, снижению заболеваемости и смертности.*

ального цикла, андрогензависимая дермопатия, уровень гормонов: ЛГ > 10 МЕ/л, отношение ЛГ/ФСГ > 2,5, общий тестостерон > 2,5 нмоль/л) и результатами эхографии (увеличение объема яичников более 10 см<sup>3</sup>, наличие в ткани множества (> 10) мелких анэхогенных образований до 10 мм в диаметре, увеличение яичниково-маточного индекса > 3,5). После получения информированного согласия на лечение и исключения противопоказаний к использованию гормональной терапии всем девочкам назначен монофазный низкодозированный контрацептив,

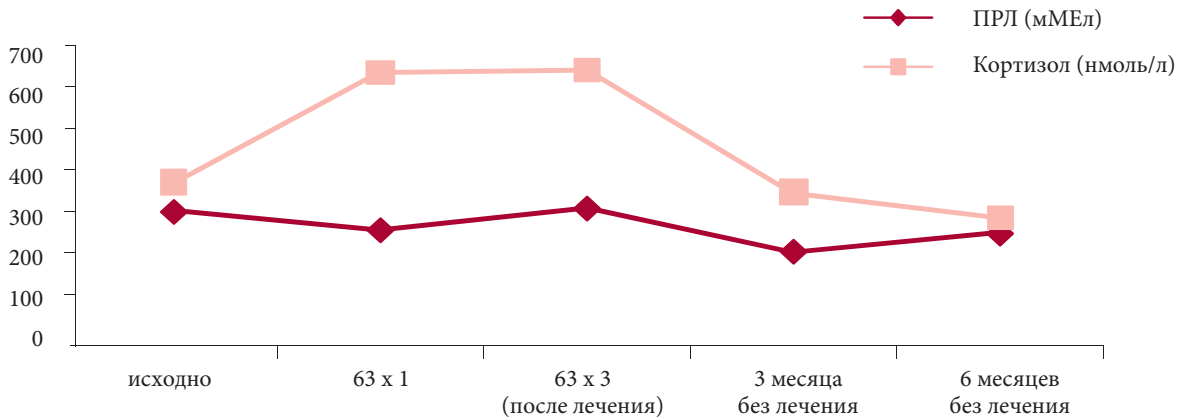


Рис. 1. Динамика средних значений ПРЛ и кортизола у пациенток на фоне лечения Дюфастоном

В зависимости от полученных результатов все пациентки были разделены на две группы: в 1-ю группу (группа эффективного лечения) включены 35 девушек с регулярным менструальным циклом, нормативными значениями изучаемых гормональных и эхографических показателей; во 2-ю группу (группа неэффективного лечения) вошли 12 пациенток с возобновившимися расстройствами менструаций, гормональными и эхографическими отклонениями, выявленными в исходном цикле обследования до начала лечения. При этом пациентки 2-й группы оказались в среднем на 1 год старше девушек из 1-й группы ( $18,5 \pm 0,1$  лет и  $17,1 \pm 0,3$  соответственно).

Большинство пациенток (85,1%) наблюдались по месту жительства и получали различное лечение по поводу расстройств менструаций. Анализ предшествующей терапии показал, что комбинированные оральные контрацептивы в 21-дневном режиме получили 17 девушек, прогестагены (преимущественно дидрогестерон 20 мг/сутки во вторую фазу цикла) – 5, причем указанные препараты назначались, как правило, не более чем на 3 месяца. Негормональная коррекция нарушений ритма менструаций проведена 12 девушкам. Из их числа 4 пациентки получили витаминотерапию в циклическом режиме (ЦВТ), 5 – препараты раститель-

ного происхождения, трем пациенткам ранее не назначалось лечение, а была предложена выжидательная тактика, несмотря на то что после менархе у каждой из них прошло более года.

Анализ особенностей менструального цикла показал, что 39 (83%) девушек имели своевременное менархе в возрасте от 11,8 до 14 лет, в среднем –  $13,6 \pm 0,24$  лет. У одной девушки менархе возникло в 9 лет, у 35 (87,5%) пациенток нарушения менструального цикла начались с менархе и у 5 (12,5%) – через 2–6 месяцев после менархе. Задержки менструаций до 6 месяцев имели место у 23 (57,5%), более полугода – у 14 (35%), маточные кровотечения – у 3 (7,5%) из 40 больных. Продолжительность менструации колебалась от 3 до 7 дней и в среднем составила 4 дня. При этом умеренное количество кровяных выделений отметили 27 (67,5%), обильные менструации – 6 (15%), скудные менструальные выделения – 7 (17,5%) девушек.

У 7 пациенток имела место первичная аменорея. Для определения реактивности эндометрия и исключения маточной формы первичной аменореи этим девочкам была проведена проба с гестагенами. В качестве гестагена использовался дидрогестерон, который по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к природному прогестерону, но не обладает эстро-

генной, андрогенной и термогенной активностью. Дидрогестерон использовался в форме таблетированного препарата Дюфастон для перорального применения по 10 мг x 2 раза в день (максимальная доза) в течение 10 дней. Появление кровяных выделений из половых путей пациенток до окончания цикла приема гестагена расценивалось нами как начало индуцированной менструа-

*К достоинствам Дюфастона относится отсутствие анаболического эффекта, минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности, а также отрицательного влияния на метаболизм белков, углеводов, на уровень липидов крови. Препарат не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, не влияет на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза.*

ции, что требовало отмены препарата. К достоинствам Дюфастона относится отсутствие анаболического эффекта, минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности, а также отрицательного влияния на метаболизм белков, углеводов, на уровень

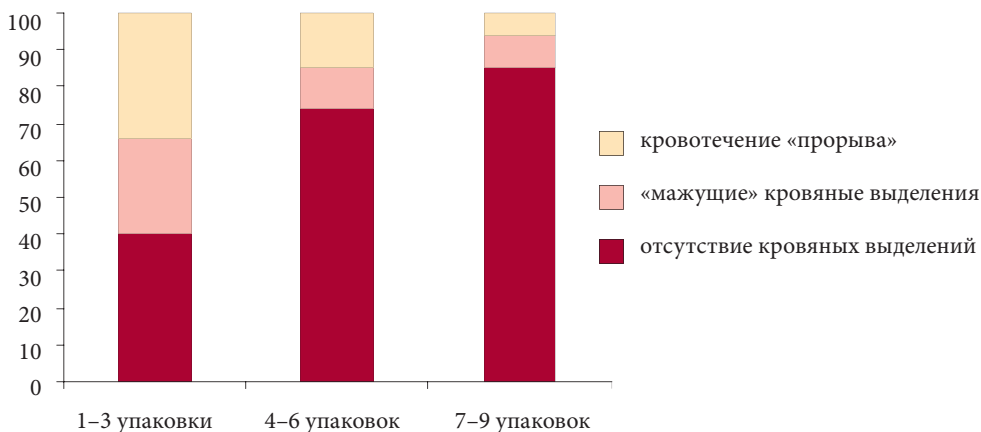


Рис. 2. Динамика длительности кровотечений «прорыва» и «мажущих» кровяных выделений у пациенток за время лечения

липидов крови. Препарат не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, не влияет на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза. Менструально-подобная реакция возникла на 2–8-й день (положительная проба) после отмены препарата у всех семи девочек, что исключило маточную форму аменореи I.

Все 47 пациенток получили терапию в полном объеме. В единичных случаях наблюдались кратковременные побочные эффекты, не требовавшие отмены препарата. Так, в течение первых нескольких дней на фоне лечения 3 девочки предъявляли жалобы на преходящую тошноту, 3 – на умеренные и непродолжительные головные боли, 2 – на редкие головокружения без обмороков. Жалобы на кратковременную (за 2–3 месяца) прибавку массы тела на

1–2 кг в первые 2–3 месяца от начала терапии предъявили 4 (8,5%) пациентки. У всех больных печеночные ферменты на фоне терапии остались в пределах нормативных значений (АЛТ; АСТ; ЩФ до/после лечения:  $21,7 \pm 3,1 / 22,4 \pm 4,6$ ;  $22,7 \pm 2,5 / 22,4 \pm 2,3$ ;  $156,7 \pm 7,1 / 158,5 \pm 10,6$  соответственно). На фоне применения КОК не выявлено заметных изменений в показателях гемостазиограммы (изокоагуляция наблюдалась после лечения у всех девушек).

Прием гормональных препаратов существенно не повлиял на показатели пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови пациенток и находился в пределах нормативных значений на протяжении всего времени наблюдения. В то же время исследование уровня кортизола свидетельствовало о значительном увеличении его содержания в сыворотке крови на протяжении всего курса лечения, что

было расценено нами как закономерные изменения гомеостаза на фоне приема гормональных препаратов. Однако уже через 3 месяца после отмены лечения уровень кортизола снизился до нормативных возрастных значений (рис. 1).

У всех пациенток наблюдались менструальноподобные реакции на отмену препарата, аменорея не отмечена ни в одном случае. Кровотечения «прорыва» возникали после приема различного количества таблеток, однако со временем постепенно снижалась их частота и интенсивность. Так, в начале исследования, в период приема первых трех упаковок они выявлены у 16 (34%) девушек и средняя продолжительность кровотечений составила 2,1 дня, однако к концу исследования, за время приема последних трех упаковок этот показатель снизился до 0,3 дней и кровотечения отмечены лишь 3 (6%) девушками. «Ма-

Таблица 1. Особенности менструального цикла у пациенток до и после лечения

| Показатели      | Больные с СПКЯ на фоне терапии Регулоном (n = 47) |                               |
|-----------------|---|-------------------------------|
|                 | До лечения  | Через 6 месяцев после лечения |
| Регулярный цикл | 0   | 37                            |
| Олигоменорея    | 23  | 5                             |
| Аменорея I      | 7   | 0                             |
| Аменорея II     | 14  | 4                             |
| МКПП            | 3   | 1                             |



жущие» кровяные выделения наблюдались в основном в течение приема первых трех упаковок у 12 (26%) пациенток со средней продолжительностью 6,27 дней. Однако во время приема последних трех упаковок число больных с указанными жалобами уменьшилось до 4 (9%) пациенток, а средняя продолжительность кровотечений составила 0,9 дней (рис. 2).

Значительное уменьшение выраженности гирсутизма и исчезновение угревых высыпаний отмечено уже через 3 месяца приема КОК у 24 (51%) и у 18 (38,3%) девушек соответственно, положительный результат сохранялся спустя 6 месяцев после окончания лечения.

Положительная динамика в характере менструального цикла (4 самостоятельные менструации за 6 месяцев) отмечена нами у 37 (78,7%) пациенток после лечения (табл. 1).

На фоне применения КОК у пациенток обеих групп произошло одинаковое снижение ЛГ и Т – основных маркеров формирующегося СПКЯ – уже после первого 63-дневного курса, при этом достигнутые показатели ЛГ и Т остались неизменными до окончания гормонотерапии. Спустя 3 месяца после отмены препаратов было отмечено увеличение уровня ЛГ и Т, причем в группе с положительным эффектом, несмотря на некоторое плавное увеличение изучаемых гормональных показателей, их значения находились в нормативных пределах и через 6 месяцев после лечения, тогда как у девушек 2-й группы было отмечено стойкое значительное повышение уровня ЛГ и Т, превышающее верхнюю границу нормативных значений (рис. 3, 4).

Несмотря на закономерное увеличение содержания ТЭСГ в сыворотке крови пациенток в ходе лечения, снижение данного показателя после отмены терапии у девушек из обеих подгрупп было различным. Так, у пациенток в группе с положительным эффектом снижение данного по-

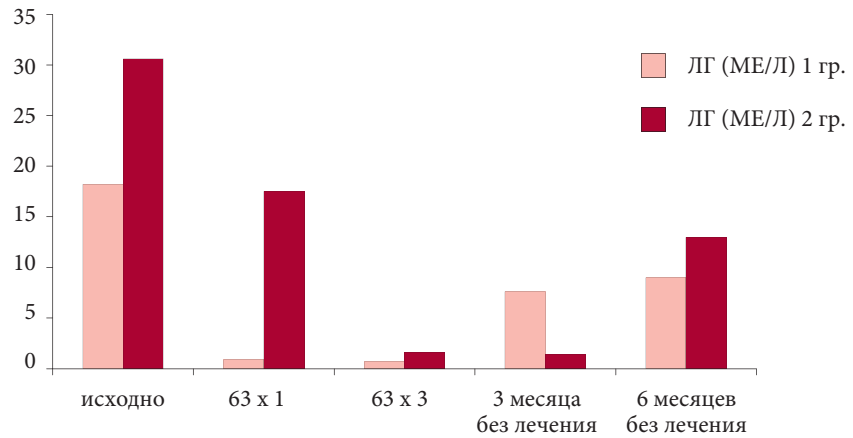


Рис. 3. Динамика ЛГ у пациенток в процессе наблюдения в группах эффективного лечения и без лечения

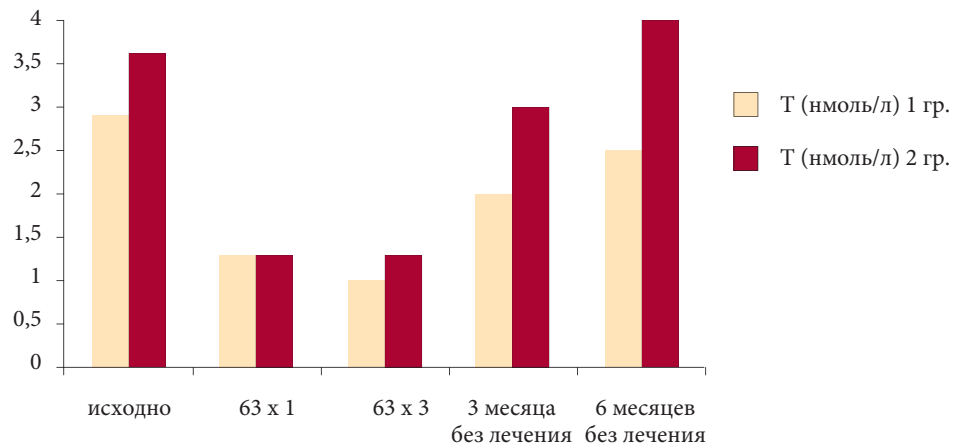


Рис. 4. Динамика Т у пациенток в процессе наблюдения в группах эффективного лечения и без лечения

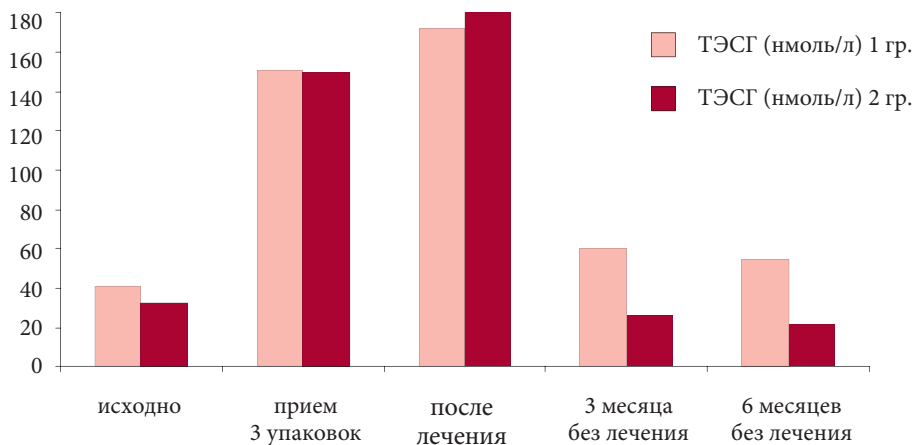


Рис. 5. Динамика показателей ТЭСГ в процессе наблюдения в группах эффективного лечения и без лечения

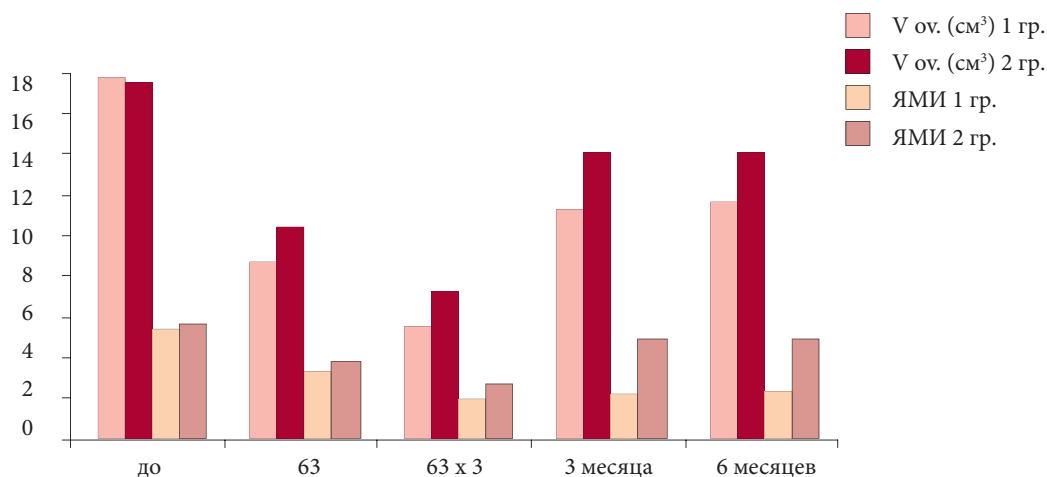


Рис. 6. Динамика объема яичников и ЯМИ у пациенток в группах эффективного лечения и без лечения

казателя не выходило за рамки референсных значений, тогда как у пациенток 2-й группы на 3-й и 6-й месяцы без лечения наблюдалось снижение ТЭСГ до  $22,46 \pm 4,3$  нмоль/л и  $17,55 \pm 0,34$  нмоль/л соответственно, что выходит за рамки нормативных показателей (рис. 5).

Клиническая эффективность терапии четко коррелировала с изменениями изучаемых эхографических параметров органов малого таза (рис. 6). У пациенток 1-й группы в ходе лечения отмечалось более выраженное уменьшение объема яичников по сравнению с больными 2-й группы (после приема 1 курса терапии:  $8,6 \text{ см}^3$  и  $10,4 \text{ см}^3$  соответственно;

затель, хотя и не соответствовал прежним значениям, регистрировался как высокий –  $14,1 \text{ см}^3$ . Кроме того, через 6 месяцев после лечения у них сохранялись явления асимметрии яичников ( $V$  правого яичника  $> V$  левого яичника в среднем на  $4,1 \pm 0,9$ ), ранее нивелировавшиеся на фоне терапии.

У пациенток с восстановленным менструальным циклом и нивелированием признаков гиперандрогении через 6 месяцев после окончания терапии объем яичников незначительно превышал допустимое значение ( $11,2 \text{ см}^3$ ), что, скорее всего, связано с визуализацией у большинства из них желтого тела в стадии обратного развития. У пациенток этой группы даже при отсутствии признаков свершившейся овуляции (12 и 9 больных соответственно через 3 и 6 месяцев обследования без лечения) разница в объеме правого и левого яичника была незначительной и составила в среднем  $1,9 \pm 0,3 \text{ см}^3$ . В этой группе также не наблюдалось сгруппированности фолликулов, их контуры при этом расценивались нами как изоэхогенные, отмечался менее выраженный сосудистый рисунок в сравнении с прежними результатами при цветовом доплеровском картировании. В ходе проведения импульсной доплерометрии у пациенток 1-й группы выявлены нормативные значе-

ния индекса резистентности (ИР) ( $0,50 \pm 0,05$  в яичниках с признаками свершившейся овуляции и  $0,52 \pm 0,06$  в неовулирующих яичниках). У пациенток 2-й группы отмечались повышенные, монотонные значения ИР ( $0,62 \pm 0,05$ ), при этом признаки овуляции отсутствовали.

### Заключение

Применение КОК в 63-дневном режиме в течение 29 недель позволяет достичь положительного клинико-лабораторного эффекта у 78,7% подростков с формирующимся СПКЯ. Достоверными критериями эффективного лечения являются формирование регулярного ритма менструации после отмены КОК, стойкое улучшение состояния кожи, нормализация уровня ЛГ, Т, ТЭСГ, объема и структуры яичников, уменьшение васкуляризации стромы, циклическое выявление желтых тел. Высокая эффективность предложенной схемы лечения, низкий процент побочных эффектов и в целом хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать Регулон® для лечения СПКЯ у подростков. Пациентки группы неэффективного лечения нуждаются в дальнейшем углубленном обследовании для уточнения природы заболевания и более точного подбора патогенетически оправданного лечебного воздействия.

*Высокая эффективность предложенной схемы лечения, низкий процент побочных эффектов и в целом хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать Регулон® для лечения СПКЯ у подростков.*

после окончания лечения:  $5,5 \text{ см}^3$  и  $7,2 \text{ см}^3$  соответственно). Более того, у девушек в группе неэффективной терапии данный пока-

# КОК, содержащие 30 мкг ЭЭ необходимы:



- Плановая контрацепция с 30 мкг этинилэстрадиола



- Контроль менструального цикла

- Лечебное воздействие на эндометрий



- Восстановление гормонального фона после аборта и гинекологических операций



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949  
e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

# Терапия нарушений менструального цикла у девочек с гипоталамической дисфункцией

Д. м. н. И.С. ДОЛЖЕНКО<sup>[1]</sup>, д. м. н. И.Л. БРИН<sup>[2]</sup>, к. п. н. М.Л. ДУНАЙКИН<sup>[2]</sup>

*Среди причин нарушений менструального цикла в пубертатном возрасте достаточно распространенной является гипоталамическая дисфункция (ГД), которая до широкого внедрения МКБ-10 в клиническую практику чаще обозначалась как гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП).*

Исторически сложилось так, что определенная структура мозга – гипоталамус – дала нозологическое название целой группе расстройств с различными клиническими проявлениями. Однако диэнцефальная область и анатомически входящее в нее подбугорье (гипоталамус) являются хотя и важным, но всего лишь одним из звеньев в сложной системе вегетативной и нейрогормональной регуляции, ведущее значение в которой принадлежит об-

ширным зонам в коре головного мозга и лимбической системе.

Структурно-функциональные связи гипоталамо-гипофизарной системы с различными образованиями мозга (корой, зрительным бугром, двигательными подкорковыми ядрами и мозжечком, лимбической системой и стволовыми структурами) начинают формироваться внутриутробно и развиваются в течение всей последующей жизни человека. Особо значимые перестройки в этих сложных систе-

мах происходят в критические возрастные периоды бурного роста и созревания организма, наиболее ярко – в пубертатном возрасте. Являясь своеобразным анатомическим «центром» мозга с особенностями ликворо- и кровоснабжения, гипоталамическая область достаточно уязвима в связи с большей проницаемостью гемато-энцефалического барьера, возможностью травмирования вследствие резких ликвородинамических изменений при ушибах головы и черепно-мозговых травмах; известна ее особая чувствительность к патологическим изменениям при перинатальной ишемически-гипоксической энцефалопатии со специфическими изменениями – перивентрикулярной лейкомаляцией вещества мозга [1, 2, 3, 6].

Патогенез гипоталамической дисфункции до конца не изучен. Ученые исходят из представления о полиэтиологичности развития заболевания у подрост-





ков с конституциональной или врожденной недостаточностью гипоталамуса. Широкий спектр симптоматики, развивающейся при ГД, объясняется, в первую очередь, обширными функциями гипоталамуса, к которым относятся непосредственный контроль секреции тропных гормонов и опосредованный контроль активности желез внутренней секреции, метаболических изменений, функции вегетативной нервной системы, температурной регуляции, эмоциональных реакций, полового и пищевого поведения и др.

Состояние репродуктивной системы больных с ГД характеризуется различной степенью выраженности дисбаланса половых гормонов, формирующего картину недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) или стойкой ановуляции, где ведущим признаком остается абсолютная или относительная гиперэстрогения. Клинически описанный феномен выражается маточными кровотечениями (МКПП), олигоменореей или аменореей [4, 5, 6].

С целью изучения возможностей регуляции менструального цикла при ГД без применения гормональных препаратов в НЦАГиП им. В.И. Кулакова совместно с НЦЗД РАМН\* были обследованы 114 девочек-подростков в возрасте 12–18 лет с нарушениями менструаций по типу МКПП (13,6%), олигоменореей (70,5%) и аменореей продолжительностью более года (15,9% больных). Были изучены биологический и социальный анамнез, соматические особенности, неврологический и психический статус, проведены исследования гормонального профиля и по показаниям МРТ головного мозга. В обследование были включены эхографические, рентгенологические и электрофизиологические методы обследования, а также консультация у невропатолога и анкетирование пациенток.

В комплекс терапии входило консультирование по поводу режима умственных и физических, в том числе спортивных (плавание), нагрузок, были даны рекомендации по выбору физических факторов воздействия (массаж воротниковой зоны и электрофорез с ангиотропными препаратами). Для улучшения нейродинамических процессов и оптимизации взаимодействия корковых и стволовых систем мозга медикаментозное лечение включало карбамазепин (финлепсин) в малых дозах, нотропы, L-карнитин (Элькар), метаболически-ангиотропные препараты (Оксибрал, Трентал, Кавинтон, Билобил и др.). Продолжительность лечения подбиралась индивидуально с учетом клинических особенностей, условий развития и жизни девушки.

На фоне лечения у всех больных отмечена положительная динамика по основным неврологическим показателям (включая ЭЭГ): уменьшились или исчезли головные боли, явления вегетодистонии, метеопатии, повысилась работоспособность и академическая успеваемость, улучшился сон, эмоционально-поведенческие проявления, состояние кожи.

Проведенная терапия позволила восстановить менструальный цикл у 81 девушки (71,9%), из их числа у 58 пациенток в течение 6 месяцев от начала лечения, а у 23 (28,3%) девушек менструация возникла в течение первого месяца лечения.

Особую группу\*\* составили 32 (28%) девушки, у которых на фоне проведенной терапии восстановление цикла не зафиксировано. Возраст девушек с неэффективным лечением колебался от 14 до 18 лет, в среднем – 15,6 лет. Проведенное углубленное обследование указанной группы пациенток определило выбор гормональных препаратов в целях лечения.

Течение полового созревания у девушек этой группы характеризовалось ранним началом (8–10 лет) и быстрой прибавкой массы тела за 2–4 года. Возраст менархе составил в среднем 11,8 лет. У подавляющего большинства пациенток нарушения менструального цикла зафиксированы через 0,5–2,5 года после начала менструаций, как прави-

*Состояние репродуктивной системы больных с гипоталамической дисфункцией характеризуется различной степенью выраженности дисбаланса половых гормонов, формирующего картину недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) или стойкой ановуляции, где ведущим признаком остается абсолютная или относительная гиперэстрогения. Клинически описанный феномен выражается маточными кровотечениями (МКПП), олигоменореей или аменореей.*

ло, в возрасте 14–16 лет. Средняя длительность заболевания к моменту обследования составила в среднем 4,7 года. Все больные имели ожирение 1–2 степени выраженности, индекс массы тела колебался от 30,2 до 37,4, в среднем составив 34,3.

Характерным было наличие белых и розовых стрий на коже различной степени выраженности, головные боли и метеозависимость, быстрая утомляемость, сонливость и эмоциональная лабильность.

Рентгенография черепа позволила исключить опухоль гипофиза у всех пациенток, но констатировала наличие в области

\* Были привлечены детский невролог и клинический психолог НЦЗД РАМН.

\*\* Исследование в данной группе пациентов проводилось в НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

свода черепа «пальцевых вдавлений» у 17 девушек.

На ЭЭГ выявлены общемозговые изменения, а также изменения, свидетельствующие о во-

*Применение Дюфастона для регуляции ритма менструаций у девочек с гипоталамической дисфункцией позволяет получить полноценный гестагенный эффект при отсутствии побочных реакций и ухудшений общего самочувствия у 84,4% больных.*

влечении в патологический процесс диэнцефальных структур мозга, усугубляющиеся в условиях функциональных проб. У 7 девушек констатировано снижение порога судорожной готовности.

Нарушения менструаций отмечались у всех 32 больных, из них у 15 – по типу МКПП, у 13 – олигоменореи. У 4 девушек имелись нарушения менструаций по типу дисменореи, в их числе у 2 в сочетании с олигоменореей.

*При назначении плановой гормональной контрацепции девушкам с ГД в качестве «стартового» контрацептива можно рекомендовать Линдинет 20.*

*Благодаря минимальной гормональной нагрузке (0,02 мг этинилэстрадиола и 0,075 мг гестодена) препарат обладает отличной переносимостью и вызывает минимальное число побочных эффектов.*

В анамнезе 12 пациенток имелись указания на применение комбинированных оральных контрацептивов в лечебных целях, притом у 10 из них на фоне

лечения отмечено ухудшение самочувствия, прибавка в весе на 2–8 кг, увеличение интенсивности и частоты головной боли.

В целях регуляции ритма менструаций всем 32 девушкам был назначен гестагенный препарат, содержащий дидрогестерон (Дюфастон). Показанием для назначения Дюфастона явилась задержка очередной менструации более чем на 60 дней и/или увеличение эндометрия по данным УЗИ более чем на 10 мм на 30–35-й день цикла. У 5 больных применение Дюфастона было обусловлено необходимостью регуляции ритма менструаций после остановки маточного кровотечения.

Всего проведено 64 курса лечения препаратом: 9 больным по 1 курсу, 14 – по 2 курса и 9 – по 3 курса терапии. Дюфастон назначался по общепринятой схеме – 10 мг 2 раза в сутки в течение 10–12 дней.

Оценка действия препарата проводилась по наиболее значимым для больных с ГД критериям:

- выраженность гестагенного действия;
- наличие прибавки массы тела;
- интенсивность проявления вегетосудистой дистонии (субъективная оценка).

Анализ эффективности применения препарата показал: прямой гестагенный эффект достигнут у всех 32 пациенток, что подтверждено клинической картиной и уменьшением толщины эндометрия не менее чем до 5 мм по данным УЗИ внутренних половых органов на 5–7-й день менструальноподобной реакции.

Оценили самочувствие как «улучшенное» 11 (34,4%) девушек, «без изменений» – 16 (50%). Важно отметить, что все 27 девушек отметили отсутствие прибавки массы тела на фоне применения Дюфастона. Особого внимания заслуживает анализ истории болезни остальных 5 (из 32) пациенток, которые оценили свое состояние на фоне терапии как «ухудшение».

В эту группу вошли девушки, у которых на фоне приема Дюфастона отмечена прибавка веса на 2–4 кг, усиление интенсивности головных болей, снижение настроения, нарастание слабости. Применение Дюфастона у этих пациенток совпало с активной стадией заболевания, когда прибавка в весе и вегетативные сосудистые проявления отражают тяжесть основного патологического процесса. Подтверждением этой гипотезы является следующее наблюдение и лечение совместно с неврологом.

Оценивая результаты проведенного исследования, следует констатировать: применение Дюфастона для регуляции ритма менструаций у девочек с ГД позволяет получить полноценный гестагенный эффект при отсутствии побочных реакций и ухудшений общего самочувствия у 84,4% больных.

Таким образом, предложенный неврологический подход в лечении больных с различными нарушениями менструального цикла в сочетании с гипоталамической дисфункцией позволил получить эффект оптимизации менструального цикла более чем у 70% пациенток без использования гормональных регуляторов и улучшить общее состояние у всех наблюдавшихся. В то же время применение гестагенов, в частности Дюфастона, в комплексной терапии нарушений менструального цикла у девушек с ГД вполне оправданно, позволяет предотвратить маточные кровотечения и обеспечить регуляцию менструального цикла.

Если решается вопрос о назначении плановой гормональной контрацепции девушкам данной группы, можно рекомендовать в качестве «стартового» контрацептива Линдинет 20. Благодаря минимальной гормональной нагрузке (0,02 мг этинилэстрадиола и 0,075 мг гестодена) препарат обладает отличной переносимостью и вызывает минимальное число побочных эффектов. ☺



# Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mcg ethinylestradiol

Низкодозированный  
комбинированный оральные  
контрацептив с дроспиреноном

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

*Планируй незапланированное*

## Дорогие коллеги!

Фармацевтическая компания ОАО «Гедеон Рихтер» рада сообщить о выходе нового контрацептивного препарата — Мидиана®.

- Мидиана® — комбинированный оральные препарат для плановой контрацепции, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона.
- Мидиана® обеспечивает надежную блокаду овуляции, контролирует массу тела, лечит предменструальный синдром, оказывает косметический эффект.
- Мидиана® — контрацепция красоты и здоровья

Регистрационное удостоверение для разрешения применения  
препарата Мидиана на территории РФ № ЛСР-008855/10 от 30.08.2010

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

На правах рекламы

# ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА, н. с. З.Х. КУМЫКОВА

*Иммунная система человека обладает уникальной способностью к запоминанию и быстрому реагированию на повторный контакт с любым опасным агентом – микробами, вирусами, химическими веществами, биологическими молекулами и даже их частицами. Это свойство иммунокомпетентных клеток лежит в основе формирования естественного иммунитета. Однако большинство существующих в современном мире микроорганизмов обладают способностью ускользать от агрессивного контакта с антиген-презентирующими клетками при первичном попадании в организм человека и клетками «иммунной памяти» – при повторном. В результате иммунная система не может обеспечить адекватную защиту при повторном инфицировании, что приводит к персистенции или неуправляемому патогенному вмешательству микробов и вирусов в жизнедеятельность клеток хозяина.*

Устранить это неблагоприятное явление позволило изобретение различных противомикробных и противовирусных вакцин, давно нашедших свое законное место в медицинской практике врачей педиатров и инфекционистов всего мира. Достижениями тотальной вакцинации в мире стало уменьшение, вплоть до полного исчезновения, наиболее угрожающих жизни человека острых инфекционных заболеваний.

Появились и время, и возможность углубленно изучать патогенез смертоносных соматических заболеваний человека, что привело к открытию ведущей роли вирусов и микробов в возникновении многих соматических патологий. Так, по данным ВОЗ, более 80% некоторых форм рака оказались вызванными инфекционными агентами [6]. Доказательство того, что рак шейки матки является последствием ВПЧ-инфекции,

поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, и четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Показатели смертности от РШМ занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого. По данным ВОЗ, ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, то есть 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [30]. В развивающихся странах РШМ остается ведущей причиной гибели женщин от онкологических заболеваний. Расчеты показывают, что к 2050 г. заболеваемость РШМ удвоится и достигнет более 1 млн новых случаев в год [14, 18, 24].

Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III стадии у девочек-подростков, имеющих аномальную цитологию, существенно не отличается от взрослых женщин, однако риск развития РШМ в группе подростков значительно ниже. Лишь 0,1% всех случаев цервикального рака развивается в возрасте моложе 20 лет, в то время как 15,2% случаев инвазивного рака диагностируется в возрастном промежутке от 20 до 34 лет. Воз-



растное распределение заболеваемости РШМ на 100 тыс. молодых женщин может быть представлено следующим образом. У женщин в возрасте до 20 лет частота его выявления составляет 0,26 случаев, от 20 до 24 лет – 1,9, от 25 до 29 лет – 6,45, от 30 до 34 лет – 11,37 [8].

К концу 2009 г. в Российской Федерации под наблюдением по поводу РШМ находились 158 349 женщин. За 2009 г. выявлено 13 867 новых случаев рака шейки матки, из которых всего у 28,2% больных заболевание обнаружено при профилактическом осмотре. В их числе 40,3% женщин имели III–IV стадии заболевания, что привело к летальности 18,1% больных на 1-м году с момента выявления рака шейки матки. Абсолютное число больных со злокачественными опухолями шейки матки в России за 10 последних лет увеличилось с 11 946 (1999) до 13 867 (2009). При этом в 2009 г. абсолютное число больных в стадии *in situ* равнялось 2729, что составило 19,7% от всех форм злокачественных новообразований шейки матки, или 111,6 на 100 тыс. населения (при расчете численности населения в 2007 г.) [7]. Важно отметить увеличение заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет, в которой прирост этого показателя составил 150% [3]. В целом в нашей стране от РШМ ежегодно умирают около 6 тыс. женщин, то есть 17 женщин ежедневно [4, 17]!

Важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии. Вирусы папилломы человека классифицируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, где каждый тип более чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются только на 1–2%.

Вирусы папилломы человека – широко распространенная и очень

вариабельная группа вирусов, обладающих онкогенным потенциалом. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы, около 40 типов способны поражать слизистую генитального тракта человека, 15 из которых классифицируются как высокоонкогенные – ВПЧ высокого риска (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66 типы) [9]. На сегодняшний день идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию. Различные типы ВПЧ выявляются в 99,7% биоптатов, взятых у больных с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки по всему миру. В мировом масштабе 16 и 18 типы ответственны более чем за 70% случаев цервикального рака. Следующими по значимости (14,3%) в генезе рака шейки матки вирусами папилломы человека являются 45, 31 и 33 типы [22, 27]. Не следует забывать, что спектр злокачественных заболеваний человека, ассоциированных с ВПЧ, продолжает расти. Согласно литературным данным, доля раковых заболеваний, связанных с ВПЧ (преимущественно 16 типа), колеблется от 100% при цервикальном раке до 25% при злокачественных процессах полости рта [5]. ВПЧ обнаруживают при некоторых других видах рака (карцинома вульвы, рак пениса, анальной и перианальной областей, некоторые опухоли ротовой полости, карцинома среднего уха). ДНК ВПЧ 16, 18 была найдена в лимфатических узлах и гранулоцитах женщин с раком шейки матки, в яичниках и эндометрии, в опухолях мочевого пузыря, при раке протоков молочной железы, при папилломатозе гортани [24]. С ВПЧ 16 и 18 типов связывают более 28 тыс. ежегодно регистрируемых злокачественных новообразований у мужчин. Так, в Дании и Швеции 90% женщин и 100% гомосексуальных мужчин с анальным раком оказались положительными в отношении ВПЧ высокого риска. Установлено, что анальный рак даже чаще ассоциируется с ВПЧ 16 типа, чем цервикаль-

ный [15]. В ряде исследований установлено, что ВПЧ 16 типа принадлежит доминирующее значение в генезе 87–95% ВПЧ-положительных орофарингеальных раков. Показано 14-кратное возрастание риска развития орофарингеального рака среди ВПЧ-положительных пациентов [13].

Важно отметить, что ВПЧ передается только при тесном контакте

*По данным ВОЗ, более 80% некоторых форм рака оказались вызванными инфекционными агентами. Доказательство того, что рак шейки матки является последствием ВПЧ-инфекции, поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.*

инфицированного и неинфицированного эпителия. Как установлено, зрелые вирусы выделяются при естественном разрушении (слущивании) клеток поверхностных слоев, но инфицируют только клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Их последующая репликация и формирование зрелых вирионов проходит в ядрах клеток по мере созревания многослойного плоского эпителия.

Попав внутрь базальной клетки эпителия, вирус активизирует синтез собственных ранних (E – early), играющих ключевую роль в рецепции и онкотрансформации клеток хозяина, и поздних (L – late) белков, самособирающихся в оболочку (капсид) зрелой вирусной частицы. Белки L1 и L2 образуют слой, защищающий вирусную ДНК, при этом белок L1 является активным лигандом рецепторов поверхностных эпителиальных клеток, а оба белка играют основную роль в проникновении ДНК вируса в ядро клетки. Кроме того, белок L1 служит презентующим маркером ВПЧ, что позволяет вирусам распознавать друг друга по принципу «свой – чужой». Белок E1 явля-

ется ферментом, ответственным за деспирализацию вирусной ДНК на этапе инициации репликации вирусного генома. Белок E2 обеспечивает контроль за персистенцией и распространением вирусной инфекции, контролируя передачу вирусной ДНК дочерним эпителиальным клеткам в процессе их деления. Кроме того, белок E2 играет ключевую роль в способности вирусной ДНК закоривать митотические хромосомы клетки, но в то же время действует как транскрипционный фактор, контролирующий репрессию генов, ответственных за синтез онкогенных белков E6 и E7.

Вирусы могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии ДНК вируса, существующая в эписомальной

Одновременно происходит усиленное размножение клеток базального слоя эпителия, что ведет к прогрессированию инфекции и появлению вегетаций в форме папиллом и кондилом кожи и слизистых оболочек. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки.

Злокачественная перестройка базального слоя эпителиальных клеток хозяина начинается при интеграции ДНК вируса в геном клетки, что сопровождается делецией гена-супрессора E2 и ответной активацией синтеза вирусных белков E6 и E7. Взаимодействие этих онкогенных вирусных белков с регуляторными протеинами (p53 и pRb) обуславливает дисрегуляцию дифференцировки клеток, что является критической ступенью цервикального плоскоклеточного канцерогенеза [1, 11].

Злокачественному поражению шейки матки предшествует неопластическое изменение поверхностного эпителия, интраэпителиальная неоплазия. Для обозначения дисплазий различной степени тяжести был принят термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) и охарактеризованы морфологические стадии прогрессии рака шейки матки – CIN I, CIN II, CIN III/карцинома in situ (CIS). При этом дисплазия без лечения может наблюдаться в течение длительного времени. Стадии CIN I и CIN II обладают меньшей прогрессирующей способностью и могут спонтанно регрессировать. CIN III с вероятностью 35–50% может прогрессировать в инвазивный рак в течение 2–10 лет. Для возникновения необратимой интраэпителиальной неоплазии необходима избыточная экспрессия вирусных генов E6 и E7, в результате чего запускается механизм преимущественной конверсии эстрадиола в 16-альфа-гидроксистерон (16,2 – OH) и индукция множественных повреждений ДНК хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения [2].

Перенесенная ВПЧ-инфекция защищает от повторного инфици-

рования тем же типом вируса, так как в течение более одного тысячелетия ВПЧ приобрел уникальное свойство ускользать от иммунных механизмов. В результате антительный ответ организма человека на естественную ВПЧ-инфекцию развивается относительно медленно и является слабым [25, 26].

ВПЧ имеет несколько характеристик, приспособляющих его к уклонению от иммунной системы [28]:

- ВПЧ является исключительно интраэпителиальным вирусом;
- ВПЧ проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита;
- ВПЧ препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности ТНФ-альфа и гамма-интерферона;
- ВПЧ не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточное количество копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла).

Несмотря на способность ВПЧ уклоняться от иммунной системы, у 50–70% ВПЧ-инфицированных женщин происходит сероконверсия (в сыворотке крови определяются нейтрализующие антитела к белку L1 капсида). Однако уровень этих антител настолько низкий, что защиты от ВПЧ даже при реактивации и реинфицировании человека не происходит.

Напротив, вакцины против ВПЧ, вводимые внутримышечно, легко и быстро доставляют антиген через кровотоки и лимфатические пути к лимфатическим узлам, где иницируется иммунный ответ.

Вакцины состоят из молекул клонов белка L1 ВПЧ 16 и 18 типов, синтезированных с помощью генной инженерии и биотехнологий, что обуславливает их запрограммированную самосборку в капсид без опасной начинки – ДНК вируса. Искусственно синтезированные L1-белки, в отличие от естественных аналогов вирусного капсида, являются мощными иммуногенами, в том числе за счет добавления

*Несмотря на способность ВПЧ уклоняться от иммунной системы, у 50–70% ВПЧ-инфицированных женщин происходит сероконверсия.*

*Однако уровень этих антител настолько низкий, что защиты от ВПЧ даже при реактивации и реинфицировании человека не происходит. Напротив, вакцины против ВПЧ, вводимые внутримышечно, легко и быстро доставляют антиген через кровотоки и лимфатические пути к лимфатическим узлам, где иницируется иммунный ответ.*

(плазмидной) форме, многократно копируется в инфицированных клетках, экспрессируя синтез поздних белков, составляющих оболочку новых папилломавирусов. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку. Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей.



специальных адъювантов, что обеспечивает длительное сохранение способности их активного взаимодействия с дендритными клетками в месте введения вакцины. Указанные клетки, попадая в лимфатические узлы, представляют антиген Т-лимфоцитам, в результате чего секретируется большое количество нейтрализующих антител и клеток «иммунной памяти». Эти антитела способны связываться с вирусами и предупреждать инфицирование эпителиальных клеток.

У подростков и молодых женщин, исходно серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и/или 18 типов, вакцина вызывает выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин, притом титр антител после вакцинации значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. В соответствии с этим необходимость проведения ВПЧ-тестирования у женщин перед вакцинацией отсутствует, а вакцинация показана не только ВПЧ-наивным, но также ВПЧ-инфицированным женщинам даже при наличии интраэпителиальной неоплазии с целью защиты от заражения другими типами ВПЧ или реинфекции тем же типом ВПЧ в случае регрессии поражения [18]. Вакцинация оправдана в указанной группе пациенток, поскольку одновременное поражение несколькими типами ВПЧ встречается редко. В случае наличия CIN I/ II вакцинировать женщину можно до, во время или после хирургического лечения патологических изменений эпителия шейки матки при решении врача о необходимости подобного лечения.

Согласно рекомендациям FDA, ВПЧ-тестирование не целесообразно как скрининговый метод диагностики патологии шейки матки в подростковой популяции, что объясняется широкой распространенностью повторного инфицирования и быстрой элиминацией ВПЧ в этой возрастной группе [21]. Так, например, более трех четвертей подростков с ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) являются позитивными в отношении высокоонкоген-

ных типов ВПЧ, однако эти изменения в преобладающем большинстве случаев оказываются транзиторными и разрешаются без лечения. Напротив, определение ДНК онкогенных типов ВПЧ оправдано в качестве первичного скринингового теста у женщин старше 30 лет отдельно или в комбинации с Пап-тестом (тест Папаниколау), у пациенток с сомнительными результатами цитологического скрининга или поражениями низкой степени, а также как прогностический маркер терапевтических исходов после лечения CIN I–III.

ВПЧ – генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожно мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации, в отличие, например, от РНК-содержащего вируса гриппа, который часто модифицируется и требует регулярной ревакцинации.

Таким образом, вакцинация против 16 и 18 типов ВПЧ сможет предотвратить до 70% случаев РШМ. Кроме того, эффект перекрестной защиты, как ожидается, сможет предотвратить случаи РШМ, обусловленные филогенетически родственными 16 и 18 типам ВПЧ – 31, 33 и 45.

На сегодняшний день разработаны и успешно прошли процедуру лицензирования две профилактические вакцины против ВПЧ, эффективность которых была подтверждена результатами масштабных рандомизированных клинических исследований, – Гардасил и Церварикс [10, 23]. Обе вакцины содержат моноклеточные искусственно полученные капсиды, внешний вид которых не отличается по своим антигенным свойствам от частиц двух самых распространенных высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18. Вакцина Гардасил дополнительно содержит синтетические капсиды, имеющие внешнее сходство с двумя низкоонкогенными ВПЧ 6 и 11 типа, тем самым обеспечивая защиту от развития аногенитальных кондилом, вызываемых ВПЧ 6 и 11 типов. Оба вакцин-

ных препарата прошли двухфазные рандомизированные клинические исследования, в ходе которых была подтверждена как иммуногенность вакцин, так и эффективность в отношении профилактики первичных и персистирующих типоспецифических инфекционных

*ВПЧ – генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожно мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации. Таким образом, вакцинация против 16 и 18 типов ВПЧ сможет предотвратить до 70% случаев РШМ. Кроме того, эффект перекрестной защиты, как ожидается, сможет предотвратить случаи РШМ, обусловленные филогенетически родственными 16 и 18 типам ВПЧ – 31, 33 и 45.*

процессов. В нашей стране Гардасил зарегистрирован в 2007 г., Церварикс – в 2008 г. Обе вакцины одобрены к применению FDA США.

Для усиления иммунного ответа на антигены ВПЧ каждая вакцина содержит свой адъювант. Гардасил содержит алюминиевый адъювантный компонент – гидроксифосфат сульфата алюминия (Al(OH)<sub>3</sub>). При анализе иммуногенности Гардасила было отмечено, что в группе вакцинации выраженность выработки антител в течение 7 месяцев была в 10–100 раз больше по сравнению с группой плацебо. Несмотря на снижение титра антител к 36-му месяцу, суммарно они оставались значительно более высокими в группе вакцинации, превышая таковые в группе плацебо в 30 раз.

Эффективность квадριвалентной вакцины в отношении профилактики поздних стадий CIN была изучена в ходе международного рандомизированного трехфазного клинического исследования


FUTURE II с участием 90 медицинских центров из 13 стран мира. Исследование проводилось с 2002 по 2007 г. и включало в себя 12 167 женщин в возрасте от 15 до 26 лет, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 месяцев. Эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN при полном соответствии протоколу исследования составила 98%. Аналогичная эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN – 95% – была продемонстрирована у исходно ВПЧ-негативных пациенток при

Одной из ключевых характеристик квадριвалентной вакцины является эффективность в отношении ВПЧ 6 и 11 типов, что позволяет осуществлять профилактику образования генитальных кондилом у исходно ВПЧ-негативных пациенток при условии полного курса вакцинации в 100%, при введении менее 3 доз вакцины – в 96% и независимо от ВПЧ-статуса пациенток и приверженности вакцинации – в 76% случаев [16].

Изучение безопасности ВПЧ-вакцин продемонстрировало низкий профиль реактогенности, так как частота неблагоприятных явлений, включая важные с медицинской точки зрения состояния, была схожа в группах контроля и плацебо. В частности, применение квадριвалентной вакцины Гардасил характеризовалось возникновением нежелательных явлений с частотой не более 1%; из них 80% женщин, получавших вакцинный препарат или плацебо, предъявляли жалобы на боли в области инъекции, а 30–40% – на патологические системные эффекты (чаще всего – умеренно выраженные головные боли). Уровень аутоиммунных заболеваний, наблюдаемый в клинических исследованиях после вакцинации, сравним с таковым в общей популяции молодых женщин. Кроме того, клинически значимых различий в исходах беременностей у женщин, вакцинированных исследуемой вакциной, и в группе плацебо выявлено не было.

Дополнительными преимуществами ВПЧ-вакцин является обеспечение перекрестной защиты у вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса (31, 33, 45, 52, 58) [10, 18]. После введения вакцины антитела образуются не только к вакцинным типам ВПЧ (16 и 18), но и к 31, 33, 45 типам за счет филогенетической близости 16 типа с 31 и 33, а 18 типа – с 45 [10, 23]. В частности, использование квадριвалентной вакцины показало снижение случаев поражений шейки матки высокой степени (CIN II/III и аденокарцинома in situ [AIS]), вызванных 10 филогенетически род-

ственными невакцинными типами ВПЧ. Вакцина обеспечивает 33% защиту от CIN II/III, вызванной ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 и 59 типов [10, 29]. Собираательно перечисленные выше 10 типов ВПЧ определяются почти в 20% случаев инвазивной карциномы в мире. Преобладающим невакцинным типом вируса, к которому развивается перекрестная защита при вакцинации квадριвалентной вакциной, относится ВПЧ 31 типа (70% случаев). Протективная эффективность вакцин против невакцинных типов ВПЧ ниже, чем для вакцинных типов вируса. В то же время случаи CIN II/III поражений, ассоциированных с перечисленными невакцинными типами вируса, ниже, чем для ВПЧ 16 и 18 типов.

Таким образом, вакцинопрофилактика ВПЧ-инфекции впервые в истории человечества открывает возможности превентивной борьбы с ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями. В первую очередь, это доказанное решение проблемы рака шейки матки – тяжелого инвалидизирующего и жизнеугрожающего заболевания женщин активного трудоспособного возраста. Кроме того, результаты недавнего опубликованного комбинированного ретроспективного анализа показали высокую эффективность квадριвалентной вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища (VIN и VAIN) среди вакцинированных женщин [12, 19] и рака аноректальной области среди мужчин. В этом контексте наилучших результатов можно достичь сочетанием скрининговых программ обследования с повсеместной разумной организацией плановой добровольной вакцинации населения России, особенно определенных медико-социальных контингентов: девственниц, подростков из группы рискованного поведения, сексуально-активных женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, гомосексуалистов и лиц с иммунодефицитом различного генеза. 

*На сегодняшний день разработаны и успешно прошли процедуру лицензирования две профилактические вакцины против ВПЧ, эффективность которых была подтверждена результатами масштабных рандомизированных клинических исследований, – Гардасил и Церварикс. Обе вакцины содержат моноклеточные искусственно полученные капсиды, внешний вид которых не отличается по своим антигенным свойствам от частиц двух самых распространенных высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18. Вакцина Гардасил дополнительно содержит синтетические капсиды, имеющие внешнее сходство с двумя низкоонкогенными ВПЧ 6 и 11 типа, тем самым обеспечивая защиту от развития аногенитальных кондилом, вызываемых ВПЧ 6 и 11 типов.*

введении менее 3 доз вакцины. При проведении анализа в группе пациенток вне зависимости от ВПЧ-статуса и приверженности вакцинации средняя эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16- или ВПЧ-18-специфической CIN II или более поздних стадий CIN составила 44%.



# Защитите ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Генитальные  
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов

КАЖДЫЙ  
НА  
СЧЕТУ



Реклама

## Важная информация о вакцине ГАРДАСИЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина, применение которой показано девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет с целью профилактики рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых и диспластических заболеваний, генитальных кондилом и инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины или к тем или иным вспомогательным веществам. Лицам, у которых после введения одной из доз вакцины ГАРДАСИЛ имели место симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности, не следует вводить последующие дозы ГАРДАСИЛА.

В период проведения схемы вакцинации ГАРДАСИЛОМ следует избегать наступления беременности.

Вакцина не предназначена для лечения активных наружных генитальных поражений; рака шейки матки, вульвы или влагалища; цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) или вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VaIN). После вакцинации ГАРДАСИЛОМ в некоторых случаях наблюдались синкопальные состояния, иногда сопровождаемые обмороком. В связи с этим после введения ГАРДАСИЛА пациенты в течение около 15 минут должны находиться под тщательным наблюдением.

ГАРДАСИЛ – торговая марка компании «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиала компании «Мерк и Ко., Инк.»



Copyright © 2010 «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиал компании «Мерк и Ко., Инк.»  
Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США Все права защищены.

К числу связанных с вакцинацией нежелательных явлений, которые имели место у реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой не менее 1,0% и чаще, чем при использовании плацебо, относятся боль в месте введения, отечность, эритема, головная боль, зуд, образование кровоподтека, боль в конечности, лихорадка, тошнота и головокружение.

ГАРДАСИЛ следует вводить в форме 3 отдельных внутримышечных инъекций. Пациентам рекомендуют придерживаться следующей схемы вакцинации: 0, 2 и 6 месяцев.

**Перед применением ГАРДАСИЛА ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.**

СЕГОДНЯ У ВАС ЕСТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ  
ЗАЩИТИТЬ ЕЩЕ БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ

  
**ГАРДАСИЛ®**

[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина  
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

# Неспецифический вульвовагинит у девочек: оценка клинической эффективности лечения

Д. м. н., проф. Е.В. УВАРОВА, к. м. н. Н.Х. ЛАТЫПОВА

*За последние годы наблюдается увеличение частоты и тяжести течения воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии у девочек, что, очевидно, связано с широким распространением дисбиотических состояний, которые являются следствием часто неоправданного использования антибактериальных препаратов. Обилие применяемых для данного контингента больных лечебных схем свидетельствует об их невысокой терапевтической эффективности. Длительное антибактериальное лечение хронических неспецифических вульвовагинитов изменяет эндогенную микрофлору, обуславливая увеличение числа штаммов, устойчивых к действию антибактериальных препаратов.*

Естественная защита от воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии поддерживается благодаря особенностям анатомии наружных половых органов, их функциональной активности и составу нормальной микрофлоры. Сейчас общепризнано, что значение показателя рН, будучи наглядным индикатором состояния влагалищной экосистемы, позволяет обнаружить тревожные ситуации и своевременно принять адекватные меры. Анализ назначений гинекологов показывает: схемы лечения патологий наружных половых органов, в том числе воспалительных заболеваний, очень сложны и требуют использования нескольких лекарственных препаратов. Более того, к сожалению, медикаментозная терапия не всегда оправдывает ожидания. Вместе с тем соблюдение правил интимной гигиены безусловно является основой успешного лечения.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности лечения неспецифических вульвовагинитов препаратом Гексикон®Д интравагинально у девочек.

В исследование были включены 25 девочек до менархе (от 2,5 до 11 лет) с диагнозом «неспецифический вульвовагинит». Больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 12 девочек, лечение которых проводилось в условиях стационара специалистом по проблемам гинекологии детского и юношеского возраста препаратом Гексикон®Д интравагинально, и 13 девочек, лечившихся в домашних условиях (свечи Гексикон®Д интравагинально вводили мамы).

Препарат Гексикон®Д – суппозитории вагинальные для местного применения (производства ОАО «Нижфарм») – использовали как монотерапию 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Все больные обратились с жалобами на гиперемию вульвы, желтоватые выделения из влагалища, реже на зуд и чувство дискомфорта в области наружных половых органов, иногда жжение после мочеиспускания.

У всех обследованных пациенток был исключен специфический вульвовагинит (ПЦР-диагностика ИППП).

В комплекс обследования, помимо гинекологического осмотра с оценкой состояния наружных и внутренних половых органов и характера выделений, входила интегральная оценка состояния микроценоза влагалища, на основании культуральной диагностики (посев отделяемого влагалища) и бактериоскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму. Исследование у каждой пациентки проводили дважды – до и после лечения.

В микробиоте влагалища девочек с неспецифическим вульвовагинитом доминировали эпидермальный стафилококк, энтеробактерии (кишечная палочка, протей, клебсиелла) – обнаружены у каждой второй девочки и составили 23,0 и 19,7% среди всех выделенных культур. Столь же часто выявлялись энтерококки – 19,7%, а у каждой третьей девочки выделены бета-гемолитические стрептококки (высеваемость – 12,3%).

Как видно из данных рисунка 1, у девочек допубертатного возраста основными возбудителями вульвовагинитов были колиформные бактерии (доминировала кишечная палочка) и энтерококки (64,6% среди установленных возбудителей).

# СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ДЕВОЧЕК


## детские вагинальные свечи




## Заботится как мама


Бережная забота  
о репродуктивном здоровье с детства




 Местное лечение вагинальных инфекций неспецифические и специфические вагиниты, смешанные инфекции



 Широкий спектр противомикробного действия стафилококки, стрептококки, гонококки, кишечная палочка, гарднереллы, бактероиды, другая Gr+ и Gr- флора, трихомонады, хламидии, уреаплазмы

 Сохранение нормальной вагинальной микрофлоры после проведения курса лечения не требуется дополнительного восстановления интимной флоры

 Удобство применения небольшая свеча легко вводится во влагалище, не затрагивая девственную плеву

 Не формирует привыкания при необходимости курсы терапии можно повторять



Реклама

ОБЕРЕГАЯ САМОЕ ЦЕННОЕ

Гексикон® Д

Состав: 1 вагинальная свеча содержит 8 мг хлоргексидина

Курс лечения: по 1 вагинальной свече 2 раза в день, 7–10 дней



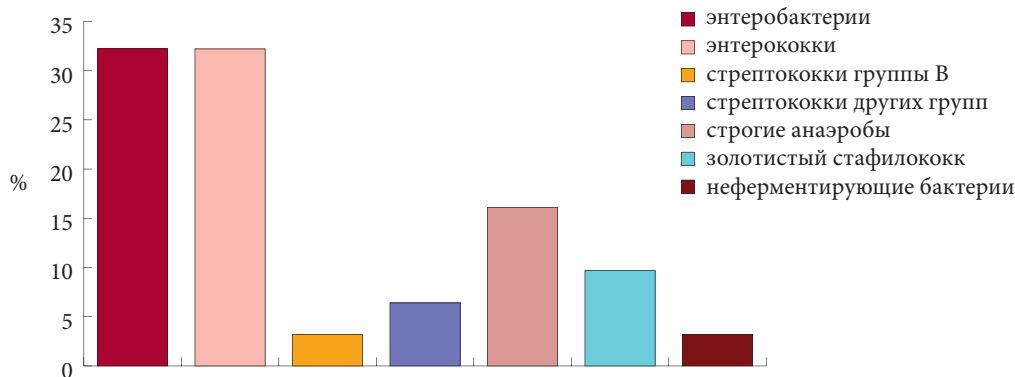


Рис. 1. Возбудители неспецифического вульвовагинита у девочек допубертатного возраста

Анаэробные вагиниты выявлены в 16,1%. Нередко как возбудитель обнаруживался золотистый стафилококк и бета-гемолитические стрептококки различных серогрупп (по 9,7% в спектре возбудителей).

Проводили клиническую оценку эффективности лечения (по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра) и микробиологическую (по результатам исследования вагинального отделяемого через 5–7 дней после завершения курса терапии).

Хороший результат лечения был отмечен во всех случаях при колиформной, энтерококковой, стафилококковой этиологии вульво-

вагинитов у девочек. Что касается бета-гемолитических стрептококков, персистенция стрептококков группы В продолжалась после окончания курса лечения, тогда как стрептококки других серогрупп полностью элиминировались.

Следует отметить, что гиперемия наружных половых органов, зуд и чувство дискомфорта, отечность исчезли у всех пациенток 1-й группы, лечившихся в стационаре, на 3–5-е сутки применения терапии. А у пациенток 2-й группы гиперемия наружных половых органов, зуд и чувство дискомфорта были купированы лишь на 7–8-е сутки. При подробном расспросе мам, осуществлявших лечебные

манипуляции, было выяснено, что большинство мам, «жалая» детей, самовольно уменьшали кратность введения свечей (вводили свечи не дважды в день, а однократно), что и приводило к замедлению процесса выздоровления. В тех случаях, когда мамы четко выполняли рекомендации врача, сроки наступления улучшения не отличались от таковых в группе пациентов, лечившихся стационарно.

В процессе лечения жалобы на патологические выделения из влагалища и чувство жжения во время мочеиспускания исчезли у всех пациенток. При гинекологическом исследовании состояние вульвы и влагалища позволило исключить у них наличие воспалительного процесса вульвы.

**Выводы.** На основании проведенного исследования можно заключить, что Гексикон®Д является эффективным препаратом для лечения детей с неспецифическим вульвовагинитом, вызванным бактериями кишечной группы, золотистым стафилококком и стрептококками, но не группы В.

Применение препарата Гексикон®Д интравагинально у девочек рекомендовано проводить в строгом соответствии с инструкцией, под тщательным контролем специалиста с целью быстрого купирования проявлений вульвовагинита.

Литература →  
С. 92

## Памятка

### Правила интимной гигиены девочки

Интимная гигиена девочки начинается с момента ее рождения. Сразу после рождения влагалище заполнено густой слизью, а в складках кожи имеются скопления так называемой «первородной смазки» (смегмы, верникса), представляющей собой сыровидное вещество серо-белого цвета, с трудом поддающееся удалению. Первородная смазка обеспечивает защиту кожи плода от воздействия околоплодных вод и обладает бактерицидными свойствами. Однако при разложении и окислении через 1–2 дня она за счет «прогоркания» находящихся в ней жиров становится питательной средой для различных микроорганизмов, способных вызвать раздражение и воспаление окружающих тканей. Кожные покровы наружных половых органов девочек до периода полового созревания отличаются повышенной ранимостью, так как состоят из меньшего числа слоев клеток. В этих условиях при несоблюдении гигиены моча и каловые массы, попадая на наружные половые органы, могут усилить патологическое воздействие вплоть до появления мацерации, гиперемии и воспаления кожи промежности и слизистой оболочки вульварного кольца. Если у новорожденной девочки из половой щели появляются кровяные выделения (на 3–6-й день), представляющие собой одно из проявлений «полового криза», это значит, что создаются дополнительные условия, благоприятствующие возникновению вульвита и даже вульвовагинита.

В данной связи промежность и наружные половые органы новорожденной девочки нуждаются в регулярной гигиенической обработке и, конечно, смене подгузников. Однако вне зависимости от вида подгузников их необходимо менять каждые 1,5–2 часа (не реже чем через 3 часа). Следует избегать применения подгузников для постоянного ношения у девочек в возрасте старше 1,5 лет.

После прекращения использования подгузников изменяются частота и техника проведения гигиенических процедур у девочки.

В среднем до возраста 5 лет в вопросах интимной гигиены девочкам помогают взрослые члены семьи. В этот период жизни важно воспитать у девочки правильные навыки интимной гигиены, стереотип правильного подмывания – 2–3 раза в день.

При подмывании наружных половых органов обыкновенное мыло используется крайне редко, однако можно использовать специальные гели для интимной гигиены для девочек.

В детском возрасте средство следует наносить только на наружную поверхность больших половых губ, исключая попадание в половую щель.



**XXIV Международный конгресс  
с курсом эндоскопии**

# **Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний**

**6–9 июня  
2011 года**

**Место проведения:**

Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
ФГУ «Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития

В рамках Конгресса состоится выставочная экспозиция, на которой ведущие компании — производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки.

### **Организаторы**

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

### **Контактная информация**

**Оргкомитет Конгресса**

Тел.: 438-34-11, 438-85-39, 438-24-55, 438-94-00

Факс: 438-34-11, 438-85-39, 438-40-68

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4, ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», отделение оперативной гинекологии

e-mail: endogyn@mail.ru



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru



www.mediexpo.ru  
www.ncagip.ru



# Развивающая и поддерживающая гормональная терапия у пациенток с ХУ-дисгенезией гонад

К. м. н. И.А. КИСЕЛЕВА

*В статье приводятся результаты комплексного ведения пациенток с дисгенезией гонад и кариотипом 46,ХУ с оценкой динамики антропометрических и клинических (в том числе гормональных и метаболических) показателей на всех этапах лечения. Обоснованы сроки и объем оперативного лечения. Даны рекомендации по выбору оптимальной развивающей и поддерживающей гормональной терапии в сочетании с препаратами, способствующими репарации костной ткани.*

**Н**арушение дифференцировки половых желез, исходом которой является дисгенезия гонад, относится к группе заболеваний, сопровождающихся гипоэстрогенией. Гипоэстрогенное состояние характеризуется отсутствием полового развития, менструаций и феминизации фигуры; гиперлипидемией; снижением минеральной плотности костной ткани и др. В отсутствие своевременной коррекции гормональные и метаболические нарушения могут привести к развитию раннего атеросклероза, нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, снижению когнитивных функций, значительному увеличению риска переломов костей.

Дисгенезия гонад с наличием в кариотипе больной Y-хромосомы (ХУ-ДГ) связана с мутациями генов, отвечающих за половую диф-

ференцировку по мужскому типу, и наследуется по мужской линии. Она характеризуется наличием двусторонних дисгенетичных тестикулов, персистенцией мюллеровых протоков и крипторхизмом у индивидуумов с кариотипом 46,ХУ (или с мозаичным присутствием Y-хромосомы) и возможным неопределенным строением наружных половых органов. Данная форма ХУ-реверсии пола заслуживает особого внимания в связи с высоким риском малигнизации неполноценных половых желез, находящихся в брюшной полости. Риск неопластической трансформации увеличивается с возрастом – от 2% в 10-летнем возрасте до 27% в 30-летнем [1, 8, 6]. Более того, в литературе имеются данные об обнаружении опухолевых процессов в гонадах при ХУ-ДГ у детей в возрасте до 1 года жизни [5, 6, 10]. В свя-

зи с высокой частотой малигнизации гонад лечение данного контингента больных состоит из двух этапов – хирургического (двустороннего удаления половых желез) и последующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ), направленной на возмещение дефицита эстрогенов. В последние годы рядом исследователей показана большая эффективность ЗГТ препаратами, имеющими в своем составе натуральные эстрогены [3, 4].

Принимая во внимание длительность (с пубертатного периода до возраста физиологической менопаузы) заместительной гормональной терапии, актуален вопрос ее корректного подбора. Целью нашего исследования явился поиск препаратов для ЗГТ, имеющих наименьшее число побочных реакций, но обеспечивающих достаточный эстрогенный фон.

## Пациенты и методы исследования

Нами было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 40 пациенток (согласно паспортному полу), у которых был выявлен мужской кариотип 46,ХУ. Пациентки характеризовались задержкой полового созревания при нормально выраженном оволосении по женскому типу и наличии матки и влагалища.



Таблица 1. Возрастное распределение содержания половых и гонадотропных гормонов у больных с ХУ-ДГ

| Возраст больных (n = 38) | ФСГ, МЕ/л         | ЛГ, МЕ/л       | Эстрадиол, пмоль/л | Тестостерон, нмоль/л |
|--------------------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------------|
| до 14 лет                | 89,0 (61,5–127,4) | 27,2 (14–52)   | 33,3 (13–69)       | 0,6 (0,1–1,5)        |
| 15–18 лет                | 104,5 (37,5–163)  | 46,3 (14–37)   | 50,4 (19–150)      | 1,5 (0,2–6,5)        |
| 19 лет                   | 66,4 (26,7–123)   | 35,1 (10–95,5) | 65,2 (49–103)      | 1,6 (1,2–2,9)        |

Поводом для обращения в преобладающем большинстве случаев были проблемы, связанные с отсутствием самостоятельных менструаций. В единичных случаях больные обратились в ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» в связи с выявленным аномальным строением наружных половых органов или после удаления объемных образований органов малого таза.

Исходно, до обращения в Центр, заболевание было правильно диагностировано лишь у 12,5% пациенток с ХУ-ДГ, что привело к назначению неверного лечения. Впоследствии у 2 больных с ХУ-ДГ, получавших ЗГТ, были обнаружены опухолевые процессы в гонадах, что свидетельствует об опасности назначения пациенткам с задержкой полового созревания гормональной терапии без предварительного генетического исследования. Такое лечение может спровоцировать развитие неопластического процесса в дисгенетичных гонадах, что коррелирует с данными литературы [2, 7].

Всем больным было произведено удаление половых желез с последующим морфологическим исследованием и назначением заместительной гормональной терапии, направленной на возмещение дефицита эстрогенов. В ходе обследования проводился динамический контроль содержания гонадотропных и половых стероидных гормонов крови, состояния липидного спектра крови, эхографическое исследование органов малого таза и молочных желез, денситометрия.

### Результаты исследования

У всех пациенток биологический возраст отставал от календарного на 2–5 лет и соответствовал в среднем  $12,1 \pm 1,3$  годам. При этом разница календарного и биологического возрастов составила  $4,9 \pm 1,27$  лет. Антропометрическое обследование выявило задержку формирования костного таза и интерсексуальный тип телосложения. Индекс таза к 18–19 годам жизни у них оказался меньше нормативных значений для женщин этого возраста, а тазово-плечевой коэффициент имел промежуточное – между мужскими и женскими нормативами – значение.

Развитие и строение молочных желез, по данным эхографического исследования, у пациенток с ХУ-ДГ, не получавших ЗГТ, в основном соответствовало периоду детства. Исключение составили больные с неопластическим процессом в дисгенетичных гонадах, у которых молочные железы достигли 2–3 степени развития по Таннеру (72,2% при опухолях). Зрелость молочных желез у этих пациенток подтверждалась большей толщиной опорной стромы по данным эхомаммографии ( $0,49 \pm 0,2$  см), чем у пациенток без опухолевого процесса ( $0,3 \pm 0,07$  см;  $p < 0,05$ ). Ни у одной больной с ХУ-ДГ не было обнаружено сетчатого строения молочных желез.

Исследование гормонального профиля крови выявило выраженную гипоэстрогению при высоких показателях содержания гонадотропных гормонов с периода полового созревания (табл. 1).

Значения уровня холестерина, его липопротеидных фракций и триглицеридов, а также коэффициента атерогенности до начала терапии в основном не выходили за рамки нормы.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до удаления гонад и назначения ЗГТ выявило у всех обследованных больных с ХУ-ДГ снижение плотности костной массы, в том числе у 63,6% – до степени остеопороза ( $Z = -4,3 \pm 0,6$ ) и у 36,4% – до степени остеопении ( $Z = -1,6 \pm 0,3$ ). Показатели Z-критерия области второго – четвертого поясничных позвонков ( $L_2-L_4$ ) у пациенток с ХУ-ДГ составили в среднем  $3,3 \pm 1,4$  (от 1,3 до 5,2) стандартных единиц.

Первый этап лечения больных с ХУ-реверсией пола заключался в двустороннем удалении половых желез, преимущественно эндоскопическим доступом. Частота неопластической трансформации дисгенетичных гонад при ХУ-кариотипе, по данным нашего исследования, составила 47,5%. Максимальная частота выявления опухолевого процесса (53%) приходилась на календарный возраст 15–18 лет, но в двух случаях опухоли гонад (дисгерминомы) были обнаружены в детском периоде жизни. Морфологически опухоли дисгенетичных гонад были представлены гонадобластомами в 52,6%, дисгерминомами – в 10,5% и комбинарованными опухолями (дисгерминома с гонадобластомой) – в 36,9% случаев. У 29,4% больных были обнаружены патологические изменения маточных труб и мезосальпинксов.

гинекология

Таблица 2. Сравнительная оценка гормональных параметров больных с ХУ-ДГ в зависимости от вида применяемой гормональной терапии

| Показатели                                       | ФСГ, МЕ/л            | ЛГ, МЕ/л              | Эстрадиол, пмоль/л | Тестостерон, нмоль/л | Пролактин, МЕ/л   | Кортизол, МЕ/л      |
|--|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| Норма  | 2–10                 | 2,3–15                | 150–940            | 1–2,5                | 120–500           | 200–550             |
| Лечение этинилэстрадиолом в составе КОК (n = 10) | 13,2**<br>(0,1–99,2) | 9,5**<br>(0,1–60)     | 95,3*<br>(24–305)  | 0,7<br>(0,25–1,8)    | 256<br>(130–714)  | 528,4*<br>(315–851) |
| Лечение эстрадиолом в составе РПГТ (n = 30)      | 57,6**<br>(10,7–139) | 37,4**<br>(6,2–112,8) | 154,9*<br>(22–920) | 0,8<br>(0,3–3,3)     | 206,5<br>(83–653) | 266,4*<br>(120–888) |

\* p < 0,05, \*\* p < 0,005

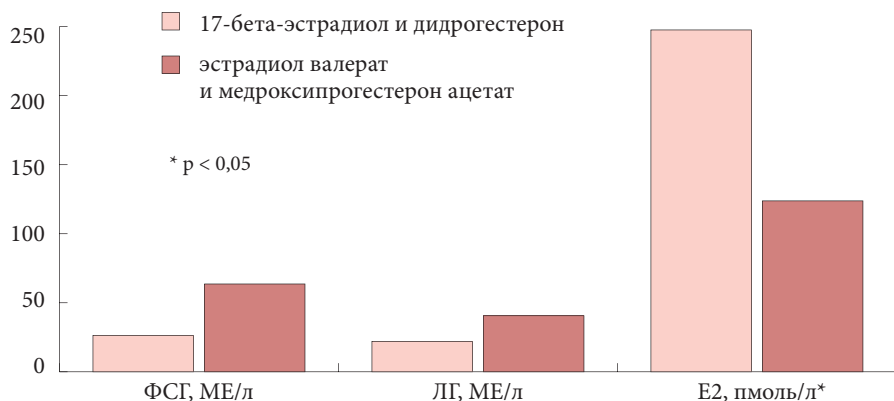


Рис. 1. Сравнительная оценка результатов применения эстрадиола с дидрогестероном (n = 10) и медроксипрогестерона ацетатом (n = 21) (секвенциальная ЗГТ) больными с ХУ-ДГ

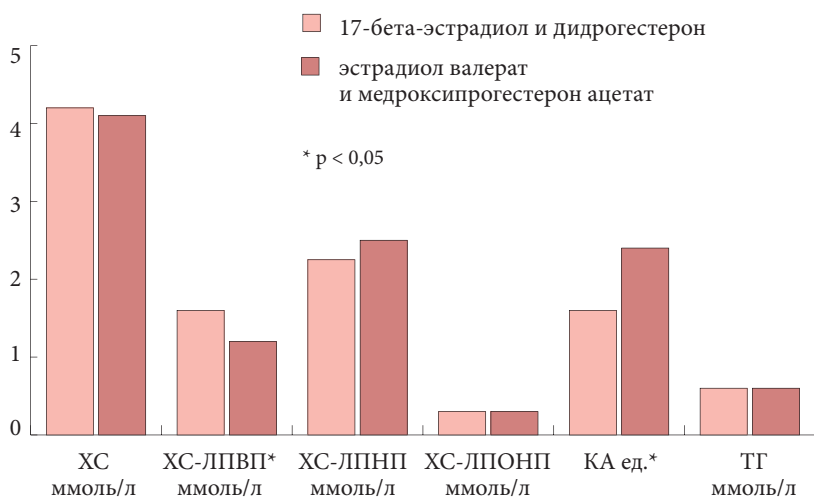


Рис. 2. Сравнительная оценка результатов применения больными с ХУ-ДГ эстрадиола с дидрогестероном (n = 10) и медроксипрогестерона ацетатом (n = 21) (секвенциальная ЗГТ)

Вторым этапом лечения явилось назначение развивающей и поддерживающей гормональной терапии (РПГТ). При выборе препаратов для РПГТ было учтено, что сочетанное влияние эстрогенов и прогестерона позволит обеспечить более физиологичное развитие молочных желез; прогестерон сенситизирует рецепторный аппарат головного мозга к влиянию эстрогенов, способствуя тем самым формированию адекватного полу воспитания пубертатного периода. При этом часть пациенток вначале получали эстрогены (этинилэстрадиол) в составе комбинированных оральных контрацептивов, но в последующем были переведены на заместительную гормональную терапию препаратами, содержащими натуральные эстрогены в сочетании с прогестагенами.

Наиболее существенные изменения в содержании гормонов наблюдались к концу первого полугодия от начала терапии. Показатели липидного обмена на фоне ЗГТ у пациенток обеих групп колебались в пределах нормативных возрастных значений.

Сравнительный анализ уровня содержания гормонов в крови больных с ХУ-ДГ на фоне применения различных препаратов, содержащих комбинацию эстрогенов и прогестагенов, показал, что комбинированные оральные контрацептивы обладали боль-





шей антигонадотропной активностью, но меньшим эффектом эстрогенизации, чем препараты, содержащие натуральные эстрогены (табл. 2).

Сопоставление результатов применения РПГТ у больных с ХУ-ДГ выявило, что 17-бета-эстрадиол в комбинации с дидрогестероном (Фемостон® 2/10) обеспечивал более высокую эстрогенную насыщенность, чем эстрадиол валерат в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом (рис. 1).

При этом Фемостон® 2/10, содержащий аналог натурального прогестерона – дидрогестерон, не имел андрогенного эффекта и обладал большей метаболической нейтральностью, что особенно важно в условиях длительной (с пубертатного периода до возраста физиологического климактерия) РПГТ (рис. 2). Дидрогестерон является уникальным аналогом (пространственным изомером) натурального прогестерона. Обладая высоким сродством к прогестероновым рецепторам, дидрогестерон оказывает все необходимые прогестагенные эффекты при приеме в небольшой дозировке. Благодаря высокой селективности дидрогестерона к рецепторам прогестерона препарат не влияет на углеводный, водно-солевой обмен, а обеспечивает благоприятное действие эстрогенов на липидный обмен и костную ткань.

Постоянное применение эстрадиола и дидрогестерона в последовательном режиме оказывало более благоприятное влияние на состояние молочных желез, не вызывая развитие аденоза и выраженной гиперплазии железистой ткани, которое было выявлено у больных с ХУ-ДГ, применявших эстрадиол в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом.

Увеличение размеров матки у больных с ХУ-ДГ, особенно ширины и передне-заднего размера, было наиболее выражено в первые 6 мес. от начала РПГТ с последующим замедлением скорости роста (рис. 3).

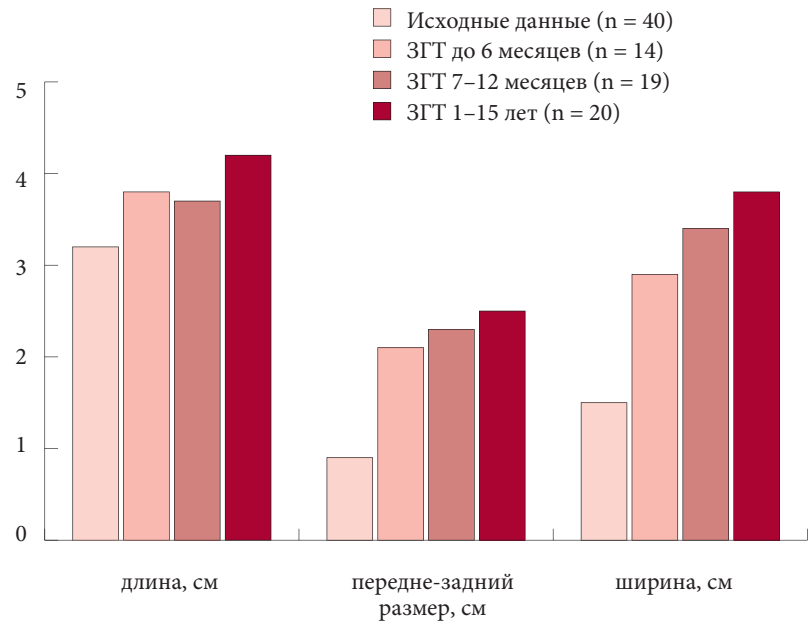


Рис. 3. Динамика размеров тела матки на фоне ЗГТ в зависимости от длительности терапии у пациенток с ХУ-ДГ

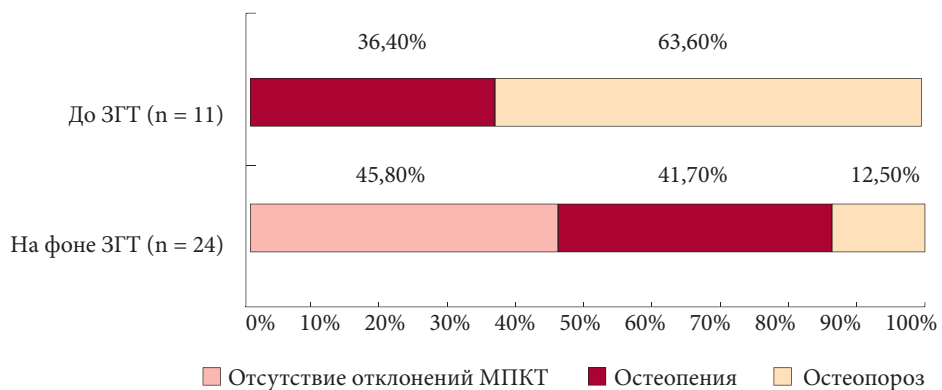


Рис. 4. Динамика состояния МПКТ у пациенток с ХУ-ДГ на фоне лечения

Молочные железы пациенток за первые 2–3 года лечения увеличились с 1 до 4–5 степени по Таннеру. Тем не менее у 74,1% больных с ХУ-ДГ даже на фоне длительной (10 и более лет) РПГТ молочные железы не достигли завершающей стадии структурного развития, характеризующейся появлением сетчатого типа строения.

У больных с ХУ-ДГ РПГТ способствовала значительному восстановлению МПКТ (рис. 4).

Однако наиболее оптимальные результаты возрастания МПКТ отмечены при использовании ЗГТ в комбинации с препаратами, способствующими регенерации костной ткани. Больные, имевшие снижение МПКТ до степени выраженного остеопороза, получали оссеин-гидроксиапатитное соединение (остеогенон) в суточной дозе 2490 мг (в три приема) в первые 6 мес. терапии, остальным проводилась терапия препаратом, содержащим 600 мг

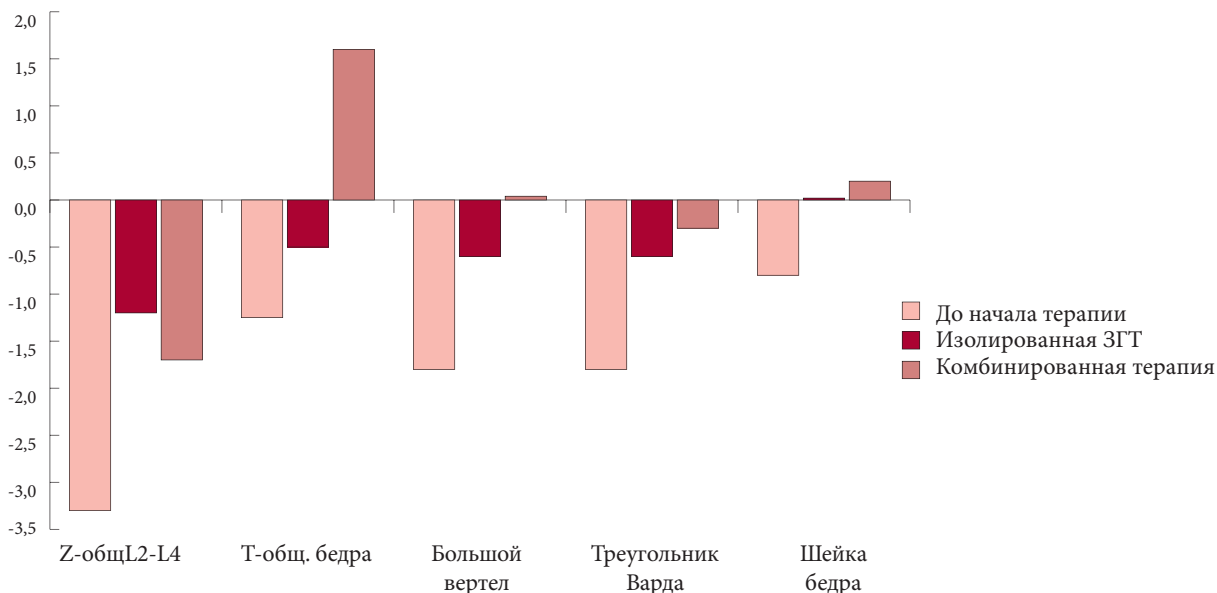


Рис. 5. Состояние МПКТ у пациенток с ХУ-ДГ исходно, на фоне изолированной ЗГТ и ЗГТ, комбинированной с препаратом кальция

элементарного кальция и витамин  $D_3$  в дозе 400 МЕ (Натекаль  $D_3$ ). Наилучший эффект наблюдался в первые 2 года лечения от начала РПГТ (рис. 5).

Натекаль  $D_3$  назначался в суточной дозе 1200 мг кальция и 800 МЕ витамина  $D_3$  в два приема (день и вечер) курсами по 6 мес. с полугодовым перерывом.

Как показали наши исследования, своевременная коррекция состояния минеральной плотности костной ткани приводила к уменьшению риска возникновения переломов и болей в позвоночнике в будущем.

На фоне терапии значительно улучшилось и психологическое состояние девочек. Феминизация фигуры, увеличение молочных желез и размеров матки до степени, позволяющей выносить беременность, появление менструально-подобных реакций способствовало окончательной половой самоидентификации пациенток. Они становились более уверенными, возрастала их социальная активность, что подтверждалось результатами проведенного психологического тестирования.


В результате разработанной в отделении гинекологии детского и юношеского возраста комплексной РПГТ девушки, достиг-

шие половой зрелости, смогли создать семью и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий стать матерями. К сегодняшнему дню все пациентки с ХУ-ДГ, обратившиеся по поводу экстракорпорального оплодотворения донорской яйцеклетки, имеют детей, которые растут и развиваются нормально.

### Заключение

Проведенное нами исследование показало, что врожденное эстрогендефицитное состояние у больных с ХУ-ДГ приводит к гормональным и метаболическим нарушениям; отсутствию полового развития, менструаций и феминизации фигуры; к задержке формирования костного скелета, маскулинному типу телосложения и выраженному снижению МПКТ; развитию раннего атеросклероза; к снижению когнитивных функций. Высокий процент выявленной неопластической трансформации гонад у пациенток различных возрастных групп требует проведения билатеральной гонадэктомии в момент диагностирования патологии, независимо от возраста пациентки. На втором, консервативном, этапе лечения необходимо учитывать длительность предполагаемой РПГТ (на про-

тяжении 30 лет), отдавая предпочтение препаратам, содержащим «натуральные» эстрогены и метаболически нейтральные гестагены. Результаты проведенного нами исследования показали, что Фемостон® 2/10, содержащий 17-бета-эстрадиол с дидрогестероном, обеспечивает достаточную эстрогенизацию и обладает максимальной метаболической нейтральностью. С целью восстановления МПКТ в комплексе терапии необходимо включать препараты, способствующие репарации костной ткани – элементарный кальций и витамин  $D_3$  – Натекаль  $D_3$  курсами по 6 мес. с полугодовым перерывом, а при выраженном остеопорозе – в первые полгода от начала ЗГТ – с предшествующей терапией оссеин-гидроксипатитным соединением (остеогеноном).

Таким образом, гипоестрогения, даже абсолютная, как у больных с ХУ-ДГ, – это не приговор, а состояние, подлежащее и поддающееся коррекции с помощью правильно подобранной терапии. В данной связи подчеркнем важность своевременной диагностики заболевания, хирургического лечения, а также раннего, с пубертатного периода, назначения заместительной гормональной терапии. 

Национальный  
конгресс

# ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»  
8-10 июня 2011 года

## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов

## Основные темы научной программы:

- Организационно-правовые вопросы в области пластической хирургии (образование, стандарты лечения, регулирование предоставления специализированной медицинской помощи населению)
- Отдельные аспекты анестезиологии и реаниматологии в пластической хирургии
- Пластическая хирургия в гинекологии
- Дерматокосметология, методы лечения и реабилитации
- Пластическая хирургия в оториноларингологии
- Пластическая хирургия в офтальмохирургии
- Пластическая хирургия в травматологии и ортопедии
- Пластическая хирургия в эстетике
- Пластическая хирургия в неврологии
- Пластическая хирургия в комбустиологии
- Пластическая хирургия в онкологии
- Пластическая хирургия в педиатрии
- Пластическая хирургия в черепно-челюстно-лицевой хирургии
- Пластическая хирургия в урологии

Секретариат Конгресса  
117420, Москва, а/я 1  
телефон (495) 722-64-20  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)  
сайт [www.plastsur.ru](http://www.plastsur.ru)

Оргкомитет выставки  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон (495) 722-64-20  
факс (495) 786-25-57  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)



Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра  
акушерства и  
гинекологии № 1 ЛФ

# Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,  
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, д. м. н., проф. В.И. КИСЕЛЕВ,  
д. б. н., проф. Д.В. ЗАЛЕТАЕВ, И.П. ЕВТИНА

*Один из актуальных вопросов современной гинекологии – патологические процессы шейки матки. Нередко они возникают в репродуктивном возрасте и трансформируются в злокачественные заболевания. Рак шейки матки (РШМ) составляет 16% от общего числа злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин и занимает третье место в общей структуре онкологической заболеваемости [10]. Отмечается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин до 40 лет. Несмотря на скрининговые программы, более 40% случаев заболевания диагностируется на запущенных стадиях. В этой связи реальная профилактика рака шейки матки – своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний [1, 5, 7, 11, 13, 16].*

Кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим диагностику, а затем тактику лечения заболевания и ведения пациентов с патологическими процессами шейки матки [10]. Однако, несмотря на высокую чувствительность (80–83%) и специфичность метода (64–87%) [18], кольпоскопия не заменяет цитологическое и гистологическое исследования, а лишь дополняет их.

Основной метод скрининга – цитологическая диагностика, но его информативность недостаточно высока [8, 9, 15, 20, 23]. В клинической практике все большее применение находит жидкостная цито-

логия (ThinPrep-тест). По сравнению с традиционным цитологическим исследованием, ThinPrep-тест является более чувствительным (при идентичной специфичности), но экономически не оправдан [20, 21, 24].

Метод качественной диагностики ДНК папилломавирусной инфекции (ВПЧ) является высокочувствительным и информативным, но не позволяет прогнозировать течение инфекции, которая в некоторых случаях элиминируется без лечения и не коррелирует с цервикальной неоплазией [6, 17]. Кроме того, в связи с возможной амплификацией слишком малых количеств вирусной ДНК отмеча-

ется большое количество ложнопозитивных результатов [22].

Наибольшей прогностической значимостью обладает количественный метод определения вирусной нагрузки – метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и метод Digene Hybrid Captur System II («двойной генной ловушки»), позволяющий прогнозировать элиминацию ВПЧ или прогрессирование инфекции до развития дисплазии [12, 19].

Необходимо отметить, что кольпоскопический, цитологический и гистологические методы исследования позволяют диагностировать уже существующие патологические изменения шейки матки, в связи с чем необходим дальнейший поиск прогностических маркеров, позволяющих определить вероятность злокачественной трансформации на максимально раннем этапе канцерогенеза, еще до фенотипических проявлений [4].

Одним из важных событий, необходимых для развития опухолевого роста, являются эпигенетические нарушения – инактивация генов-супрессоров опухолевого роста [14]. С помощью анализа статуса метилирования промоторов генов можно облегчить раннюю диагностику рака, предсказать динамику развития заболевания и дать прогноз относительно лечения [2, 17].



Комплексная оценка клинических особенностей патологических процессов шейки матки в совокупности с выявлением метилирования генов-супрессоров опухолевого роста позволит прогнозировать возникновение онкопатологии шейки матки и выработать наиболее оптимальный способ профилактики и лечения.

Все это определило актуальность и цель нашего исследования, которое проводилось на клинических базах кафедр акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2007 по 2010 г.

### Материалы и методы

Нами обследовано 127 пациенток репродуктивного возраста с различной цервикальной патологией. В зависимости от морфологической верификации женщины были разделены на 4 группы: I группа – фоновые процессы (42), II группа – легкая степень дисплазии CIN I (33), III группа – умеренная степень CIN II (27) и IV группа – тяжелая степень CIN III (25). Средний возраст составил  $32,7 \pm 0,7$  лет, без достоверных различий по группам.

На первом этапе проводилась расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков. При выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР определялась вирусная нагрузка методом гибридного захвата (Digene-тест). Если показатель вирусной нагрузки находился в пределах клинически значимых величин ( $> 10^5$  геномов/мл), независимо от кольпоскопической картины проводилось морфологическое исследование биопсийного материала. Геномную ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции, определение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста MLH1, HIC1, MGMT проводили методом метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР) [3].

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95-процентный уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99-процентный уровень значимости). Связь между изучаемыми по-

казателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) или Спирмена ( $R$ ) и последующим установлением его значимости по критерию  $t$ . Используя метод бинарной логистической регрессии, мы получили сводное регрессионное уравнение, позволяющее рассчитать риск развития CIN III  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$  ( $X$  – значения независимых переменных,  $b$  – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии,  $a$  – некоторая константа).

На основании выявленных прогностических факторов определялась тактика ведения пациенток. Если при решении сводного регрессионного уравнения получали значение  $p < 0,5$ , тактика ведения больных при фоновых заболеваниях и CIN I была консервативно-выжидательной. Если значение  $p > 0,5$ , тактика ведения была более активной – проводилась радиоволновая эксцизия или конизация шейки матки в комплексе с противовирусной терапией. Лечение производилось амбулаторно, под местной интрацервикальной анестезией 10-процентным лидокаином. Пациентки с CIN II и CIN III были направлены в стационар.

### Результаты и их обсуждение

Клиническая картина фоновых и диспластических процессов шейки матки варьирует от визуальных изменений до отсутствия проявлений патологического процесса.

При проведении расширенной кольпоскопии выявлена взаимосвязь между тяжестью дисплазии и выраженностью кольпоскопических изменений. При легкой и тяжелой степени дисплазии имеется достоверное отличие между частотой выявления малых (73 и 10% соответственно) и больших (27 и 90%) кольпоскопических изменений.

При сопоставлении результатов цитологического и гистологического исследований выявлена обратная связь между числом ложноотрицательных результатов и степенью тяжести дисплазии. Наибольшее число ложноотрицатель-

ных ответов получено при CIN I (42,4%), в то же время при CIN III были даны позитивные заключения в 96% ( $p < 0,05$ ).

С увеличением вирусной нагрузки наблюдается прогрессия заболевания. В третьей (33,3 и 37,0%) и четвертой (40 и 48%) группах отмечается преобладание высокой вирусной нагрузки  $10^7$ – $10^8$  геном/мл, тогда как в первой группе (7,1%) и во второй (15,2%) в большинстве случаев выявлена вирусная нагрузка  $10^6$  геном/мл.

*Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста является мишенью для направленной терапии препаратами, осуществляющими деметилирование. В связи с этим особое внимание заслуживает препарат Промисан, содержащий индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые способствуют ингибированию ДНК-метилтрансферазы.*

При сравнении методов Hybrid Capture II (Digene-тест) и ПЦР выявлено, что Digene-тест обладает большей чувствительностью (96%) и специфичностью (90%) по сравнению с методом ПЦР – чувствительность 95% и специфичность 79%.

Метилирование генов MLH1, HIC1, MGMT и в биопсийных образцах при фоновых и диспластических процессах характеризуется повышением частоты патологии шейки матки (HIC1 – 7,1%, MGMT – 2,4%, MLH1 – 2,4%) до CIN III (HIC1 – 84%, MLH1 – 52%, MGMT – 8%). В образцах морфологически неизменной ткани, смежной с CIN III, уровень метилирования приближается к частотам диспластических образцов: HIC1 – 76%, MLH1 – 36%, MGMT – 4%, что позволяет сделать вывод о вовлечении этих тканей в процесс опухолевой трансформации клеток еще до фенотипического проявления заболевания.

Таблица 1. Прогностические факторы развития CIN III

| Показатель                                  | Относительный риск (RR) | 95-процентный доверительный интервал |
|---|-------------------------|--------------------------------------|
| Раннее начало половой жизни                 | 3,45                    | (1,86–6,48)                          |
| Количество половых партнеров более двух     | 3,69                    | (1,12–7,32)                          |
| Отсутствие барьерной контрацепции           | 3,55                    | (1,91–6,59)                          |
| Дисплазия шейки матки в анамнезе            | 8,40                    | (1,04–67,86)                         |
| Травма шейки матки после аборт              | 10,6                    | (3,50–32,37)                         |
| Отягощенная онкологическая наследственность | 20,16                   | (2,79–145,87)                        |
| ВПЧ высокого риска                          | 9,24                    | (3,60–23,73)                         |
| Вирус простого герпеса                      | 3,70                    | (1,45–9,41)                          |
| MLH1  | 21,84                   | (3,04–157,05)                        |
| HP1   | 11,76                   | (3,90–35,46)                         |
| MGMT  | 3,36                    | (0,32–35,19)                         |

Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска сопряжен с метилированием генов-супрессоров опухолевого роста, что подтверждается данными корреляционного анализа. Сильная прямая зависимость метилирования генов-супрессоров опухолевого роста с наличием ВПЧ высокого риска была выявлена для генов HP1 ( $r = 0,715$ ,  $p < 0,001$ ), MLH1 ( $r = 0,487$ ,  $p < 0,001$ ) и слабая зависимость – для гена MGMT ( $r = 0,18$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе результатов клинико-генетических исследований нами были выделены прогностические факторы риска развития CIN III: раннее начало половой жизни, достоверно большее число половых партнеров, отсутствие методов барьерной контрацепции, травмы шейки матки, дисплазия шейки матки в анамнезе, отягощенная онкологическая наследственность, наличие инфекции, передаваемой половым путем, метилирование генов-супрессоров опухолевого роста. Данные представлены в таблице 1.

Выявленные клинико-генетические факторы риска развития CIN III явились основой для создания математической модели прогнозирования на основании многофакторного математического анализа показателей с использованием метода бинарной логистической ре-

грессии и вычисления коэффициентов для сводного регрессионного уравнения прогноза CIN III, с помощью которого можно предсказать вероятность наступления неблагоприятного исхода (при  $p > 0,5$ ).

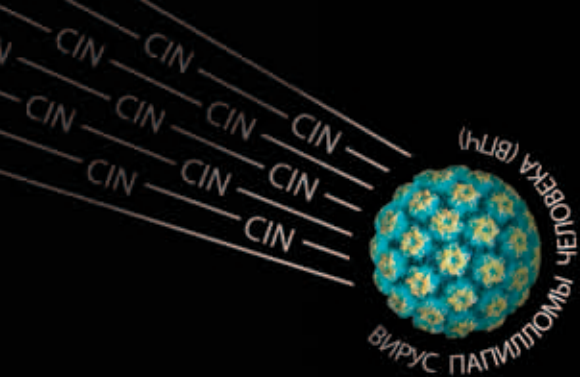
Итак, при обследовании женщин с патологическими процессами шейки матки необходимо использовать молекулярно-биологические, цитологические, кольпоскопические, морфологические и генетические методы исследования.

Комплексная оценка клинико-генетических особенностей патологических процессов шейки матки позволяет разработать принципы прогнозирования риска возникновения онкопатологии шейки матки и выбрать наиболее оптимальный способ лечения.

Кроме того, полученные результаты исследования свидетельствуют, что аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста является мишенью для направленной терапии препаратами, осуществляющими деметилирование. В ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) является эффективным ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы [4]. На различных линиях опухолевых клеток человека было продемонстрировано, что EGCG (5–50 мкМ) дозозависимым образом эф-





фективно подавляет активность ДНК-метилтрансферазы, в результате чего происходило деметилирование CpG-динуклеотидов и реактивация метилированных «молчащих» (транскрипционно неактивных) генов, вовлеченных в процессы канцерогенеза, а именно: гена-супрессора опухолевого роста p16, гена ретиноидных рецепторов (RAR), гена метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT) и гена hMLH1, ответственного за репарацию ДНК. В связи с этим особое внимание заслуживает препарат Промисан, содержащий индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые способствуют ингибированию ДНК-метилтрансферазы. Промисан разработан отечественной фармацевтической компанией «МираксБиоФарма».

Таким образом, гиперметилирование генов, вовлеченных в канцерогенез, происходит на ранних стадиях опухолеобразования и часто обнаруживается в предраковых состояниях. Гиперметилирование генов-супрессоров опухолевого роста может служить молекулярным маркером ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза патологических процессов шейки матки и представляет собой мишень для патогенетически обоснованной таргетной терапии и профилактики рака шейки матки.



# Промисан

снижает риск развития рака шейки матки у инфицированных ВПЧ женщин

-  нормализует гормональный фон
-  восстанавливает противоопухолевую защиту организма
-  блокирует выработку онкобелков E6 и E7
-  этиотропно воздействует на ВПЧ-инфекцию

#### Рекомендуемый курс:

2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев

Телефон горячей линии:

**8-800-555-8-800**

(Звонки по России бесплатно)

Информация в интернете:

[www.mirax-pharma.ru](http://www.mirax-pharma.ru)

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

**Производитель:** ЗАО «МираксФарма»,  
121059, г. Москва, ул. Брянская, д. 5,  
тел.: +7 (495) 721-20-58.

**Адрес производителя:**  
141401, Московская область, г. Химки,  
ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1.



Не является лекарственным средством. На правах рекламы  
Регистрационное удостоверение: Промисан-77.095.21.3.1.1450.1.07 от 06.03.2007

  
MIRAX  
PHARMA

# Бактериальный вагиноз: особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,  
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, А.Э. КАДЫРОВА

Согласно общепризнанному определению, бактериальный вагиноз (БВ) – это дисбиоз влагалища, сопровождающийся высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Bacteroids spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*) и резким снижением или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [1, 2, 5, 6, 7, 9].

Необходимо отметить, что термин «гарднереллез» не приемлем для обозначения бактериального вагиноза, так как *Gardnerella vaginalis* и в норме (около 60%) может присутствовать в определенном количестве во влагалищном содержимом. Лишь при определенных условиях *Gardnerella vaginalis* способна приобретать и проявлять патогенные свойства вместе с другими возбудителями, характерными для БВ.

БВ (28–35%) наряду с вагинальным кандидозом (18–25%) и вагинитом, вызванным *Trichomonas vaginalis* (7–25%), относится к тройке лидеров инфекционных заболеваний нижнего отдела половой системы. В репродуктивном возрасте БВ встречается у 21–64% женщин [11, 15, 17]. БВ – клинический синдром, не сопровожда-

ющийся явлениями выраженного воспаления и лейкоцитарной реакции. БВ не относят к группе заболеваний, передающихся половым путем.

Предрасполагающими факторами нарушения биоценоза влагалища являются: нервно-психическое перенапряжение; чрезмерное использование средств личной гигиены и многократные спринцевания; средства внутриматочной контрацепции; высокий инфекционный индекс; дисгормональные заболевания; частый прием антибиотиков; использование гормональной терапии; состояния после лучевой и химиотерапии в связи со злокачественной патологией. При указанных факторах происходит уменьшение количества молочнокислых палочек, снижение содержания молочной кислоты и

увеличение уровня pH, что стимулирует рост числа анаэробных микроорганизмов [8, 10]. Инкубационный период БВ может продолжаться до двух недель.

Следует выделить два варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с выраженной клинической картиной [1, 5]. Необходимо отметить, что в более половины случаев диагностированного БВ отсутствуют какие-либо субъективные жалобы и патологические выделения из половых путей. Клинические симптомы БВ характеризуются следующим образом: длительные, обильные, жидкие, молочного или сероватобелого цвета гомогенные выделения, преимущественно с неприятным «рыбным» запахом. Нередко больные отмечают указанные симптомы после смены полового партнера. Клиническая картина БВ может длиться годами, а при прогрессировании патологического процесса выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, тягучими и липкими, обладают свойством пениться, равномерно распределяются по стенкам влагалища [12, 13].

Диагностика БВ не представляет трудностей. Необходимо тщательно собрать анамнез с оценкой продолжительности и выраженности клинических симптомов.





При осмотре пациентки и исследовании с помощью зеркал обращают внимание на состояние преддверия и слизистой оболочки влагалища, оценивают количество, цвет, консистенцию и запах отделяемого. Для изолированного БВ отек и гиперемия слизистой оболочки влагалища не характерны.

В норме значение рН влагалищного отделяемого у женщин репродуктивного возраста менее 4,5, при БВ данный показатель существенно увеличивается и варьирует в пределах 5,0–6,0.

Характерный для БВ «рыбный» запах выявляется с помощью аминного теста с 10-процентным раствором КОН. Следует отметить, что и в норме во время менструации или полового контакта (рН спермы около 7) происходит увеличение рН влагалищного содержимого и аминный тест сопровождается появлением «рыбного» запаха.

Материалом для лабораторного исследования является отделяемое сводов и стенок влагалища. Наиболее характерным специфичным диагностическим критерием БВ является наличие в отделяемом из влагалища так называемых ключевых клеток, выявляемых при микроскопическом исследовании. Ключевые клетки представляют собой зрелые клетки влагалищного эпителия с адгезированными на них хаотично и в большом количестве микроорганизмами. Имеет место полиморфизм адгезированных бактерий: кокки, палочки, диплобациллы разной величины с преобладанием мелких форм. Практически у всех женщин, у которых выявляются ключевые клетки, имеет место БВ. Однако следует остерегаться гипердиагностики БВ вследствие получения ложноположительно результата, так как часто ложноключевые клетки – это эпителиальные клетки с адгезированными на них лактобациллами. Для дифференциальной диагностики целесообразно осуществлять микроскопию вагинальных мазков, окрашенных по Гра-

му, тогда ключевые клетки легко отличить от ложноключевых.

Итак, диагностика БВ основана на выявлении гомогенного сероватого отделяемого из влагалища; определении уровня рН влагалищного содержимого более 4,5; положительном аминном тесте; выявлении ключевых клеток (более 20%) при микроскопическом исследовании неокрашенного влажного препарата влагалищного отделяемого и вагинальных мазков, окрашенных по Граму.

Микроскопический анализ влагалищного секрета является методом окончательной диагностики [1]. У здоровых женщин микроскопическая картина влажного препарата мазка отделяемого из влагалища характеризуется следующими признаками: эпителиальные клетки преобладают над лейкоцитами; молочнокислые палочки преобладают над другими микроорганизмами; ключевые клетки, *T. vaginalis*, *Candida* и *Mobiluncus* отсутствуют. Для БВ характерна общая массивная микробная обсемененность. Среди микробов преобладают морфотипы облигатных анаэробов и гарднереллы. Лактоморфотипы лактобацилл либо отсутствуют вовсе, либо их количество исчисляется единицами (не более 5 в поле зрения). У женщин с БВ (при отсутствии цервицита или вагинита) микроскопическая картина влагалищного отделяемого представлена эпителиальными клетками, которые не являются ключевыми и преобладают над лейкоцитами. При этом отмечается обилие мелкой коккобациллярной флоры с тенденцией скапливаться около клеток зрелого плоского эпителия, а также адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток. Патогенные микроорганизмы при БВ существенно преобладают над молочнокислыми палочками, характерны ключевые клетки.

Во влагалищном отделяемом при БВ отмечается резкое снижение количества лейкоцитов, однако в цервикальном канале может наблюдаться лейкоцитоз. Если во влагалище выявлено преобладание лейкоцитов, скорее всего, мо-

жет иметь место присоединение инфекции, передаваемой половым путем (ИППП).

Так, при выявлении во влагалищном отделяемом *T. vaginalis* в большинстве случаев (до 86%) имеет место и БВ. При остром течении хламидийной инфекции гарднереллы в мазках встречаются редко и в небольших количествах. По мере редукции хламидий более чем в 90% случаев отмечается выраженное увеличение количества гарднерелл [14].

Многие исследователи отмечают частое сочетание папилломавирусной инфекции (ПВИ) и БВ. Было показано, что нарушение в локальной иммунной системе, характеризующееся изменениями в выработке цитокинов, в частности 1-бета-интерлейкинов, туморнекротизирующего фактора и др., выявляется как при БВ, так и при ПВИ [4].

В связи с широким распространением ПВИ при БВ особого внимания заслуживает сочетание БВ с патологическими изменениями шейки матки (цервицит, псевдоэрозия, диспластические процессы и др.), при этом течение БВ носит рецидивирующий характер.

В последние годы в литературе появились сообщения о наличии эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами шейки матки. Показано, что нитрозамины, являющиеся продуктами метаболизма облигатных анаэробов, служат коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития диспластических процессов и рака шейки матки [3, 14, 16]. Авторами публикаций было обследовано 128 женщин репродуктивного возраста с жалобами на обильные выделения из половых путей. Впервые выявленный БВ отмечен у 59,4% женщин (1-я группа), рецидивирующий БВ в течение двух и более лет выявлен у 40,6% женщин (2-я группа). Анализ состояния шейки матки показал, что в 1-й группе пациенток с БВ нормальная зона трансформации (НЗТ) выявлена у 64,3%, тогда как во 2-й группе – у 29,3% женщин; эктопия шейки матки

гинекология

с НЗТ обнаружена у 21,4% в 1-й группе и у 31,7% во 2-й группе; атипическая зона трансформации (АЗТ) – у 7,1% и 19,5% соответственно; лейкоплакия шейки матки – у 7,1%; цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN I–II) выявлена у 14,6% во 2-й группе пациенток. На основании проведенных исследований авторы предполагают, что длительно текущий и с частыми рецидивами БВ может приводить к развитию дистрофических и неопластических процессов шейки матки.

Таким образом, пациентки с БВ входят в группу повышенного риска развития патологических процессов шейки матки, воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременного прерывания беременности, а также несвое-

временного излития околоплодных вод, возникновения хориоамнионита, послеродового и послеоперационного эндометрита. Высокая концентрация вирулентных микроорганизмов во влагалище пациенток, страдающих БВ, является фактором риска восходящей

инфекции – проникновения бактерий в более высокие отделы мочеполовой системы. В подавляющем большинстве наблюдений правильно и полно собранный анамнез, внимательное объективное исследование и использование доступных лабораторных тестов позволяют поставить точный диагноз и начать своевременное лечение.

Лечение женщин с БВ направлено на восстановление нормального микробиотоза влагалища. При этом следует помнить: нередко у таких больных одновременно могут иметь место и другие заболевания урогенитального тракта (вагинальный кандидоз, трихомонадный вагинит и др.). До окончания лечения и контрольного наблюдения целесообразно использовать барьерные методы контрацепции.

В настоящее время с целью терапии БВ предлагается широкий ряд медикаментозных средств. По причине меньшей вероятности развития побочных реакций и наибольшей местной концентрации действующих веществ, при лечении БВ целесообразно отдавать предпочтение влагалищному пути введения препаратов, который не уступает по эффективности оральной терапии. Во время беременности преимущественным выбором также является назначение препаратов для местного применения.

В настоящее время в терапии БВ широко используется препарат Далацин в виде вагинальных суппозиториев. Действующее вещество – клиндамицин – является антибиотиком группы линкозамидов для местного применения. Механизм действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом. Клиндамицин оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов – бактерицидное. Препарат активен в отношении микроорганизмов, вызывающих бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma*

*hominis*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. Разовую дозу (1 суппозиторий примерно 100 мг клиндамицина) вводят во влагалище перед сном в течение 3 дней подряд.

Высокий уровень эффективности в терапии БВ выявлен при использовании 0,75% метронидазолового геля, используемого интравагинально в течение 2 недель.

В случаях сочетания БВ с вагинальным кандидозом или трихомониазом целесообразно применение вагинальных суппозиториев Нео-Пенотран Форте. Препарат представляет собой сочетание двух эффективных действующих веществ – метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 200 мг.

Метронидазол относится к группе нитро-5-имидазолов и характеризуется противопротозойным и противомикробным свойствами, обладая широким спектром действия в отношении анаэробных микроорганизмов – *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Veilonella*. Метронидазол подавляет развитие простейших – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambliia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. Неактивность метронидазола в отношении ряда аэробных бактерий и грибов компенсируется присутствием в составе Нео-Пенотран Форте миконазола нитрата, обладающего противомикотической активностью. Миконазол подавляет рост дерматомицетов, дрожжей и других патогенных грибов, оказывая также бактерицидное действие на некоторые грамположительные бактерии. Активность миконазола определяется ингибированием синтеза эргостерина и смесью состава липидного компонента мембраны клеток гриба, что приводит к некрозу клеток микроорганизмов.

Преимуществом назначения метронидазола и миконазола в форме влагалищного пути введения является его практическое отсутствие в плазме крови, что подтверждает исключительно местное действие Нео-Пенотрана

*В случаях сочетания бактериального вагиноза с вагинальным кандидозом или трихомониазом целесообразно применение вагинальных суппозиториев Нео-Пенотран Форте. Преимуществом назначения метронидазола и миконазола в форме влагалищного пути введения является его практическое отсутствие в плазме крови.*

*Таким образом минимизируется возможность возникновения системных побочных эффектов на фоне приема препарата, что особенно важно при лечении вагинитов во время беременности.*

временного излития околоплодных вод, возникновения хориоамнионита, послеродового и послеоперационного эндометрита. Высокая концентрация вирулентных микроорганизмов во влагалище пациенток, страдающих БВ, является фактором риска восходящей

# Нео-Пенотран® Форте

1 раз в день



Рациональная терапия  
бактериального вагиноза:\*



Быстрая эрадикация анаэробной флоры



Профилактика кандидозной суперинфекции

*твой интимный косметолог*



ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2, тел: (495) 231-12-00

## НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ (NEO-PENOTRAN® FORTE)

Лекарственная форма: вагинальные суппозитории, каждый суппозиторий содержит 750 мг метронидазола микронизированного) и 200 мг миконазола нитрата (микронизированного).

Показания к применению: вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным, первый триместр беременности, порфирия, эпилепсия, тяжелые нарушения функции печени, пациентки в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной категории, девственницы. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 24–48 часов после окончания лечения.

Способ применения и дозы: интравагинально. По 1 вагинальному суппозиторию вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней на ночь. При рецидивирующем вагините или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран® Форте следует применять в течение 14 дней.

Побочное действие: в редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь) и побочные действия, в частности боль в животе, головная боль, раздражение влагалища (жжение, зуд). Местные реакции: миконазола нитрат может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и при интравагинальном применении любых других противогрибковых препаратов на основе производных имидазола (2–6%). При сильном раздражении лечение следует прекратить. Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень метронидазола в плазме очень низкий.

Регистрационный номер: ЛСР-006559/09 от 17.08.2009

При применении Нео-Пенотрана® Форте необходимо учитывать взаимодействие с другими лекарственными веществами, и, в частности, с алкоголем!

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

\* L. Hüseyinova et al. Efficacy of once daily 7-day treatment with Neo-Penotran® Forte – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. The 2nd Asian Pasific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology. Infertility held in Shanghai, China, November 2007, Abstract No: 139

Форте. Таким образом минимизируется возможность возникновения системных побочных эффектов на фоне приема препарата, что особенно важно при лечении вагинитов во время беременности.

Нео-Пенотран Форте назначается по одному вагинальному суппозиторию глубоко во влагалище на ночь в течение 14 дней. Вагинальные суппозитории следует вводить глубоко во влагалище с помощью одноразовых колпачков для пальца (колпачки находятся в упаковке).

*В связи с необходимостью проведения профилактики рецидивирования БВ и коррекции дисбиоза влагалища заслуживает внимания применение Гинофита – средства для интимной гигиены.*

*Гинофит представляет собой водорастворимый вагинальный гель, содержащий молочную кислоту и гликоген.*

Проведение многоцентровых исследований использования Нео-Пенотрана Форте в клинической практике, направленных на выяснение его эффективности при лечении БВ и сопутствующих кандидоза и трихомониаза, подтвердило его сильное противомикробное, противопротозойное и противогрибковое действие.

В качестве иммунокорректирующей терапии в рамках лечения БВ целесообразно использовать суппозитории для вагинального применения Генферон. В состав препарата входит рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, вырабатываемый штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген интерферона альфа-2b человека.

Обоснованным является назначение десенсибилизирующих препаратов: кларитин 10 мг 1 раз в

день, супрастин по 25 мг 2–3 раза в день и др.

Критериями эффективности проведенной терапии БВ является исчезновение негативных субъективных проявлений заболевания и нормализация лабораторных показателей. Контрольное клинико-лабораторное исследование следует проводить через неделю после завершения терапии и повторно через 1,5 мес.

Тем не менее, несмотря на проведенную терапию, нередко отмечаются рецидивы заболевания, возникающие в различные сроки после лечения. В первую очередь это связано с тем, что используемые антибактериальные препараты, уничтожая условно-патогенные микроорганизмы, не способствуют созданию условий для достаточно быстрого восстановления лактобактерий [9, 10]. По этой причине целесообразно назначение биопрепаратов, нормализующих микробиоценоз влагалища, в частности лактобактерин, бифидин – их вводят интравагинально по 2,5–3 дозы 2 раза в день с 10–12-часовыми интервалами в течение 7–10 дней. Перед употреблением препараты разводятся в 5 мл кипяченой воды с добавлением лактозы. Ацилакт в свечах назначают интравагинально 2 раза в день в течение 7–10 дней. При выявлении кандидоза следует сначала провести его лечение и только после этого назначить вышеупомянутые биопрепараты.

Для восстановления нормального биоценоза влагалища успешно используется препарат Гинофлор Э с уникальным двойным механизмом действия. Препарат содержит 100 млн жизнеспособных лактобактерий для восстановления микрофлоры влагалища и микродозу эстриола для создания условий жизнедеятельности лактобактерий. Гинофлор Э эффективно восстанавливает биоценоз влагалища после лечения влагалищных инфекций антибиотиками или антисептиками, снижает вероятность возникновения рецидива вагинальных инфекций, обладает хорошей переносимостью.

Продолжительность лечения препаратом составляет 6–12 дней.

В связи с необходимостью проведения профилактики рецидивирования БВ и коррекции дисбиоза влагалища заслуживает внимания применение Гинофита – изделия медицинского назначения для интимной гигиены.

Гинофит представляет собой водорастворимый вагинальный гель, содержащий молочную кислоту и гликоген, что способствует снижению и поддержанию уровня рН слизистой половых органов на физиологическом уровне, обеспечивая тем самым благоприятные условия для жизнедеятельности нормальной микрофлоры влагалища. Гель помещен в микроспринцовки – полиэтиленовые тубики с наконечником-аппликатором и отламывающейся пломбой. Форма и размеры микроспринцовки обеспечивают безопасное и удобное введение увлажняющего геля в нижние отделы влагалища.

Перечислим состояния, при которых оправдано применение Гинофита с целью профилактики:

- недостаточное соблюдение правил интимной гигиены, частая смена половых партнеров, использование влагалищных тампонов, частые нерацио-нальные спринцевания;
- инфекционно-воспалительные заболевания половых органов;
- заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся дисбактериозом;
- прием некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, гормоны, цитостатики, контрацептивы);
- снижение местного иммунитета после перенесенных острых респираторно-вирусных заболеваний, при стрессе, переутомлении;
- нарушение гормонального фона в период климакса, естественной и искусственной менопаузы.

В заключение следует отметить, что наиболее эффективным методом предупреждения БВ является своевременное выявление и устранение факторов риска, способствующих развитию заболевания. 🍀

# Gynofit

**Гинофит** – линия средств для интимной гигиены, поддерживающих естественный уровень увлажнения и кислотно-щелочной баланс интимной зоны женщины

Точка над **i**  
в интимной  
гигиене  
женщины

в Швейцарии, Германии,  
Италии, Франции...

**теперь и в России**



Продукт  
из Швейцарии



## Гель для интимной гигиены вагинальный увлажняющий с молочной кислотой «Гинофит»

- Поддерживает естественный кислотно-щелочной баланс интимной зоны женщины
- Обеспечивает физиологический уровень pH
- Способствует увлажнению слизистой оболочки влагалища
- Создает ощущение комфорта

## Гель для интимной гигиены вагинальный увлажняющий «Гинофит»

- Способствует увлажнению слизистой оболочки интимной зоны женщины
- Восполняет дефицит естественного влагалищного секрета
- Увлажняет и смазывает стенки влагалища
- Создает ощущение комфорта

## Уникальная герметичная микроспринцовка-аппликатор для безопасного однократного использования



Форма и размеры микроспринцовки-аппликатора обеспечивают безопасное и удобное введение увлажняющего геля в нижние отделы влагалища



**Трансатлантик**  
ИНТЕРНЕЙШНЛ

Россия, 119590, Москва, ул. Улофа Пальме, д. 1  
Тел.: (495) 775-39-38 (многокан.) Факс: (495) 514-10-54/67  
E-mail: office@transatlantic.ru <http://www.transatlantic.ru>

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



Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра акушерства  
и гинекологии № 1 ЛФ

# Эффективность лечения заболеваний шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА, к. м. н. М.Н. ЖОЛОБОВА,  
к. м. н. Н.В. ВЕДЕРНИКОВА, Ша Ша, М.Б. АГЕЕВ

*Доброкачественные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперплазия эндометрия, в основе развития которых лежат патологические гиперпластические процессы эндо- и миометрия, – занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. Многие авторы отмечают высокую частоту (до 85%) сочетания этих болезней.*

Изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки представляет огромную научную, медицинскую и социальную значимость с позиции частоты встречаемости, нарушений функций репродуктивной системы и отсутствия адекватных методов лечения.

У данного контингента больных имеет место более выраженная наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями, высокая частота перенесенных оперативных вмешательств, хронические длительно текущие воспалительные процессы органов малого таза, гормонально зависимая патология молочных желез. Это свидетельствует о выраженном системном характере патологии, которая одновременно охватывает миометрий, эндометрий, ткань молочной железы и шейку матки.

Развитие молекулярной биологии, медицинской генетики, клинической иммунологии позволило доказать наличие генетических, гормональных и иммунологических нарушений в патогенезе миомы матки, аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия.

Несмотря на значительное количество работ, свидетельствующих о высокой частоте сочетанных заболеваний матки и попытках выяснить патогенез общих патофизиологических процессов в гормонально зависимых тканях, до настоящего времени не изучено состояние шейки матки. Являются ли изменения, характерные для миометрия и эндометрия, сходными для ткани шейки матки, которая отличается большим содержанием соединительнотканного компонента?

Один из важных аспектов тщательного изучения состояния шейки матки при сочетанной патоло-

гии матки заключается в том, что авторы, как гинекологи, так и онкологи, при комбинированной патологии рекомендуют расширять объем до экстирпации матки. Эта необходимость обусловлена тем, что у 0,02–1,5% пациенток, по данным Я.Б. Бохмана, через 2–17 лет после оперативного лечения в оставленной шейке возникают онкологические процессы. С другой стороны, В.Н. Прилепская и др. считают, что удаление шейки матки, особенно у женщин молодого возраста, значительно ухудшает их качество жизни, изменяет анатомию тазового дна.

Задачей нашего исследования явилось выявление клинкоморфологических особенностей изменений шейки матки у больных с сочетанными заболеваниями матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) и оценка эффективности лечения у женщин данной группы.

## Материалы и методы исследования

В настоящее исследование были включены 42 пациентки, находившиеся на лечении во 2-м гинекологическом отделении ГКБ № 53 г. Москвы.

Критерием включения в исследование было наличие сочетанной патологии матки – двух и более заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки и аденомиоз) – в возрасте от 30 до 45 лет



и продолжительностью заболевания от 1 года до нескольких лет.

После проведенного комплексного обследования все больные были разделены на четыре группы: I группу составили 10 (23%) больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза; II группу – 11 (26%) больных с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия; III группу – 9 (21%) больных с сочетанием аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия; IV группу – 12 (28%) больных с сочетанием всех трех заболеваний (миома матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия). У всех пациенток оценили состояние шейки матки. Для контроля произведена оценка состояния шейки матки у 28 пациенток с изолированной патологией (11 – миома матки, 8 – аденомиоз, 9 – гиперплазия эндометрия).

При обследовании использовали следующие методы диагностики. Проведены общеклиническое и гинекологическое исследования с анализом менструальной и репродуктивной функций, соматического и наследственного анализа. Для оценки состояния матки и органов малого таза всем пациенткам выполнена трансабдоминальная и трансвагинальная эхография органов малого таза на аппарате Honda Electronics в режиме реального времени с использованием конвексных и линейных датчиков частотой 3,5 МГц и влагалищного датчика с частотой акустических колебаний 7,0 МГц по стандартной общепринятой методике.

С целью уточнения состояния эндометрия всем пациенткам производилось раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия под контролем гистероскопии с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала. Гистероскопию выполняли с помощью эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz по стандартной методике. Путем кюретажа получили раздельный соскоб из цервикального канала и полости матки.

Всем больным для диагностики патологии шейки матки, кроме

осмотра в зеркалах, осуществляли кольпоскопическое, цитологическое, бактериологическое и бактериоскопическое исследование. Для определения характера патологического процесса использовали кольпоскопическое исследование при помощи цифрового видеокольпоскопа SENSITEC SLC-2000. Расширенную кольпоскопию проводили по общепринятой методике.

При этом 4 больным с атипичской кольпоскопической картиной произведена прицельная биопсия шейки матки.

Для лечения больных с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки использовали следующие методы: лазеркоагуляция и лазероконизация, радиохирургическое лечение (коагуляция и конизация) по традиционной методике.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При первичном осмотре обследованные предъявляли различные жалобы: нарушение менструального цикла по типу менометрорагии отмечали 43% больных, боли различной локализации – 26%. Эктопия шейки матки выявлена ранее у 15%, полип цервикального канала – у 18%, деформация шейки матки – у 3% пациенток. Длительность заболевания шейки матки от момента его выявления у большинства (67%) составляла менее 5 лет. Беременности отсутствовали у 12%. У 29% больных роды протекали с различными осложнениями, чаще – с разрывами шейки матки и стенок влагалища. Анализ перенесенной гинекологической патологии показал наличие кольпитов различной этиологии у 36% больных, хронического воспаления придатков матки – у 39%. Миома матки в прошлом выявлена у 18 больных. Длительность заболевания составила от 3 до 7 лет. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание по поводу нарушения менструального цикла произведены в прошлом (1–3 года назад) 16 больным, из них у 5 был диагностирован аденомиоз, у 3 – полип эндометрия, у 8 – гиперплазия, по поводу чего всем проводи-

лась гормональная терапия в течение 3–6 мес. с временным положительным эффектом. Оценивая информативность всех используемых методов диагностики, можно отметить, что данные осмотра при помощи зеркал позволили диагностировать гипертрофию и деформацию шейки матки в сочетании с ретенционными кистами у 3 пациенток; эктопию – у 5; гиперкератоз – у 2, полипы цервикального канала – у 10 пациенток. Истинные размеры гиперкератоза имели возможность оценить только при расширенной кольпоскопии. Кольпоскопия дала возможность во всех наблюдениях подтвердить диагноз эктопии, гиперкератоза, ретенционных кист шейки матки и полипов цервикального канала и атипичской васкуляризации эпителия у 3 пациенток, которая, по данным гистологического исследования, была обусловлена наличием CIN I–III.

При гинекологическом исследовании миома матки (размерами 5–16 нед. беременности) диагностирована у 22 женщин. У трех пациенток сканирование позволило оценить характер слизистой оболочки цервикального канала, у 10 обследуемых – также уточнить данные осмотра и кольпоскопии в отношении локализации полипов шейки матки. У 6 пациенток основание полипа лоцировалось в области наружного зева, у 4 – в верхней трети цервикального канала. Проведенное исследование подтвердило значимость УЗ-метода в оценке структуры матки и эндометрия. В дополнение к данным двуручного исследования УЗИ позволило у 1 обследуемой выявить субмукозный узел; у 14 – диффузную и узловую форму аденомиоза; у 3 пациенток – полип эндометрия (образование средней экзогенности диаметром 0,7–1,5 см), у 19 пациенток была заподозрена гиперплазия эндометрия. При цитологическом исследовании признаки пролиферации цилиндрического эпителия выявлены у всех 5 пациенток с эктопией шейки матки; цитограммы воспаления (большое количество лейкоцитов) – у 8; цитограм-

гинекология

мы вирусного поражения (койлоцитоз) – у 4 пациенток с положительной реакцией на вирусную инфекцию по методу ПЦР; цитогаммы типа парацератоз и гиперкератоз клеток многослойного плоского эпителия – у 2 наблюдаемых с соответствующими признаками. Цитологические признаки CIN были выявлены у 3 обследуемых (у 1 пациентки – CIN I–II, у 2 больных – CIN II–III), у всех диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании.

Прицельная ножевая биопсия шейки матки в качестве диагностической манипуляции произведена у 7 пациенток с гиперкератозом и с CIN I–III с длительно существующей эктопией с атипической васкуляризацией эпителия.

При гистероскопии у 8 пациенток обнаружены полипы эндометрия (удалены кюреткой), из них при гистологическом исследовании у 6 диагностированы железистые полипы, у 2 – железисто-фиброзные. Полипы цервикального канала при гистероскопии выявлены у 10 (железистые – у 2, железисто-фиброзные – у 6, фиброзные – у 2) больных и удалены путем откручивания. У 14 пациенток по данным гистологического заключения обнаружена простая и сложная гиперплазия без атипии. При бактериоскопическом исследовании мазков содержимого влагалища и цервикального канала у 46% пациенток определялись III и IV степень чистоты влагалищных мазков.

Бактериологическое исследование влагалищного содержимо-

го и отделяемого шейки матки показало, что чаще других возбудителей у обследуемых с доброкачественными заболеваниями шейки матки высеивали *Staphylococcus epidermidis* (42%), *Streptococcus epidermidis* (29%), *Staphylococcus aureus* (31%). При обследовании методом ПЦР вирус папилломы человека (ВПЧ) выявлен у 34% наблюдаемых, хламидии – у 22%, ВПЧ высокого онкологического риска (типы 16, 18) встречался у 13%. После полного клинического обследования пациента и установления окончательного диагноза определялась тактика ведения больных по отношению к основному заболеванию и патологии шейки матки.

Анализируя диагностируемые изменения шейки матки по группам, мы пришли к выводу, что чаще патология обнаружена во второй группе (миома + гиперплазия эндометрия) и в четвертой (сочетание трех заболеваний), причем в этих же группах чаще встречались предраковые изменения шейки матки – CIN I–III.

В ранее проведенном нами исследовании было установлено, что у женщин с сочетанной патологией матки заболевания шейки встречаются у каждой второй, тогда как при изолированных патологиях (в контрольной группе) заболевания шейки матки встречались в 2–3 раза реже: у женщин с миомой матки – 2 эктопии, 1 полип цервикального канала; с аденомиозом – 2 эктопии, 2 полипа цервикального канала; при гиперплазии эндометрия – 1 гиперкератоз, 3 полипа цервикального канала, 1 CIN I–III.

После проведенного лечения женщины осмотрены через три и шесть месяцев. У пациенток с изолированной патологией обнаружен выраженный положительный эффект. Рецидивы отмечены у 2 женщин с гипертрофированными шейками. При сочетанных заболеваниях рецидивы заболевания диагностированы у 7 пациенток, преимущественно в четвертой группе.

## Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин репродуктивного возраста с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки (миома матки, аденомиоз и гиперплазия эндометрия) диагностируется высокий процент (48%) патологии шейки матки в сравнении с контрольной группой. При лечении выраженный положительный эффект отмечен в контрольной группе, рецидивы при сочетанной патологии отмечены в 3 раза чаще.

По-видимому, сочетанные заболевания оказывают более сильное влияние на шейку матки. Вероятно, это обусловлено общими патогенетическими механизмами, затрудняющими эпителизацию, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения причинных факторов, клинических проявлений, морфологических и иммуногистохимических особенностей патологии шейки матки в сочетании с заболеваниями матки с целью формирования унифицированного подхода к диагностике и лечению. ☺

Литература →  
С. 94

## Справка

Цифровой видеокольпоскоп с системой визуализации SENSITEC SLC-2000 представляет собой новую модель видеокольпоскопа на базе технологии электронной обработки и вывода на экран изображений с высокой разрешающей способностью. При использовании цифрового видеокольпоскопа отсутствует необходимость смотреть в окуляр – ход обследования отображается на экране монитора. 36 ультрабелых светодиодов пятого поколения в источнике света и функция 36-кратного увеличения изображения обеспечивают возможность исследования едва различимых деталей. Программное обеспечение ColroVISION позволяет создавать электронные амбулаторные карты, требующие минимума времени для их заполнения, хранить фото- и видеоматериалы, снятые с помощью видеокольпоскопа, и организовывать эффективное управление накопленной информацией.



# Цифровой видеокольпоскоп SLC-2000 с новым программным обеспечением

COLPO  VER. 3.0 VISION



- ✓ 36-кратное оптическое увеличение, яркий светодиодный осветитель и 3-диапазонный зеленый фильтр обеспечивают непревзойденную визуализацию
- ✓ Уникальные возможности работы со снимками, электронная база данных, автоматическое создание и печать протокола кольпоскопии оптимизируют диагностику и лечение
- ✓ Простота инсталляции и обслуживания приятно удивят вас!

Реклама

ФГУ «НЦАГиП им.  
В.И. Кулакова»<sup>[1]</sup>  
Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова,  
кафедра  
акушерства,  
гинекологии,  
перинатологии и  
репродуктологии<sup>[2]</sup>

# Возрастные особенности нарушений мочеиспускания у женщин

Д. м. н., проф. В.Е. БАЛАН<sup>[1]</sup>, к. м. н. Л.А. КОВАЛЕВА<sup>[2]</sup>

*Недержание мочи (НМ) представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Развитие этой патологии нельзя связывать исключительно с климактерием и возрастными изменениями уrogenитального тракта [1]. Результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют: каждая пятая европейская женщина репродуктивного возраста страдает различными видами расстройств мочеиспускания, что существенно снижает качество жизни (Prospective Urinary Incontinence Research – PURE, 2006). В России проблема недержания мочи у женщин репродуктивного возраста изучена недостаточно. По данным И.А. Аполихиной, у женщин г. Москвы в возрасте 25–34 лет нарушения мочеиспускания встречаются в 8,7% случаев [2].*

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния гормональных препаратов (системная и локальная гормонотерапия, комбинированные оральные контрацептивы) на симптомы нарушений мочеиспускания. Полученные результаты неоднозначны и противоречивы. Anastasia Iliadou и соавт. показали, что оральные контрацептивы снижают риск симптомов стрессового, смешанного и ургентного НМ у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Вместе

с тем то же нельзя сказать о риске симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) при использовании комбинированных оральных контрацептивов. Авторы отметили статистически значимое положительное влияние левоноргестрел-внутриматочной системы только на симптомы ноктурии [3].

Mary K. Townsend и соавт. в противовес данным, полученным A. Iliadou и соавт., зафиксировали повышение риска развития ургентного НМ у женщин, принимавших в прошлом оральные кон-

трацептивы более 5 лет (RR 1,27; 95-процентный ДИ 1,01–1,59) [4].

На основании анализа 33 исследований, включавших 19 313 женщин в постменопаузе (Cochrane Incontinence Review Group, 2009), продемонстрировано: в группе пациенток, принимавших оральные эстрогены, наблюдалось прогрессирование развития симптомов НМ по сравнению с группой плацебо (RR 1,31; 95-процентный ДИ 1,17–1,48), а применение комбинации эстрогенов и прогестерона достоверно ухудшало симптомы инконтиненции (RR 1,1; 95-процентный ДИ 1,04–1,18) [5]. Однако, по данным Ettore Cicinelli, локальные эстрогены обладают клинической эффективностью при лечении симптомов НМ (особенно ургентного НМ) и уrogenитальной атрофии у женщин в постменопаузе (RR 0,74; 95-процентный ДИ 0,64–0,86) [6].

Неоднозначность результатов исследований, возможно, связана с различными патогенетическими механизмами развития НМ, а также с зависимостью эффекта гормональной терапии от возрастного периода жизни женщины. Работами Sanna Koskela и соавт. показана индукция пролиферации культуры уротелиоцитов в биоптатах уротелия при воздействии эстрадиола *in vitro* вне зависимости от его концентрации [7]. Anke Thielemann и соавт. отмечено статистически значимое повышение внутрипузыр-



ного и внутриуретрального давления через 3 месяца приема эстрадиола или фитоэстрогенов [8] у женщин. Jacek Tomaszewski и соавт. выявили повышение концентрации маркеров синтеза коллагена III типа (N-terminal propeptide of type III procollagen) в культуре фибробластов пубо-цервикальной фасции у женщин со стрессовым НМ в перименопаузе при воздействии эстрадиола [9].

Подавляющее большинство авторов развитие нарушений мочеиспускания в репродуктивном возрасте прямо или косвенно связывают с беременностью и родами. Суммируя результаты эпидемиологических исследований, полученных за последние 10 лет, можно сделать вывод: беременность и роды играют определяющую роль в развитии различных видов НМ [10, 11].

Согласно классификации факторов риска развития НМ, разработанной Richard Bump в модификации О.Б. Лорана, беременность и роды относят к провоцирующим факторам. В качестве основных факторов риска развития нарушений мочеиспускания во время беременности рассматриваются возраст женщины, количество и качество предыдущих родов, вес новорожденного и индекс массы тела (ИМТ) [10, 11, 12].

Накопленный нами опыт по ведению женщин с расстройствами мочеиспускания в пери- и постменопаузе продемонстрировал, что беременность и роды входят в состав наиболее значимых факторов риска развития любого вида НМ. Это побудило нас к дальнейшему изучению распространенности различных видов нарушений мочеиспускания во время беременности и оценке значимых факторов риска.

Беременность – один из главных биологических периодов в жизни женщины. На протяжении беременности перестройка деятельности организма женщины затрагивает практически все органы и системы, нагрузка на которые возрастает. В нижних отделах мочевого тракта во время беременности наблюдается повышение об-

щей и функциональной длины уретры, увеличение интравезикального давления и повышение максимального давления закрытия уретры [11]. Перечисленные эффекты являются адаптационной реакцией организма, обеспечивающей процесс удержания мочи в условиях повышенной нагрузки. Недостаточный уровень компенсаторных изменений нижних мочевых путей ведет к формированию патогенетических механизмов возникновения нарушений мочеиспускания.

Таким образом, появление или усугубление симптомов различных видов нарушений мочеиспускания во время беременности связано с изменением уровней гормонов, состоянием кровотока в детрузоре, нарушением емкости мочевого пузыря, физиологической полиурией и полидипсией, повышением экскреции натрия и увеличением внутрибрюшного давления, обусловленного активным ростом матки и плода. Помимо этого, на формирование стрессового компонента НМ могут оказать влияние генетическая системная неполноценность соединительной ткани, изменение уровня релаксина и простагландинов, наличие гипермобильности шейки мочевого пузыря и недостаточные адаптационные изменения нижних мочевых путей. Не вызывает сомнений неблагоприятное влияние последствий осложненного течения предыдущих родов на замыкательный аппарат уретры. К повреждающим факторам можно отнести ведение родов с использованием акушерских пособий, нарушение анатомической целостности промежности, роды крупным плодом, увеличение продолжительности второго периода родов и применение эпидуральной анестезии в родах [10].

Очевидно, что воздействие этих факторов обуславливает высокий уровень распространенности нарушений мочеиспускания во время беременности – по нашим данным, до 80,7% случаев, однако, несмотря на столь высокий уровень развития патологии, лишь небольшое число женщин активно предъявляют жалобы. В большинстве случаев у этой группы пациенток нарушения

мочеиспускания проявляются еще до настоящей беременности. К сожалению, в женской консультации чаще всего им рекомендуют выжидательную тактику, дескать, после родов все пройдет. Однако, как показало наше исследование, у некоторых женщин (15,7%) симптомы нарушений мочеиспускания со-

*Опыт ведения женщин с расстройствами мочеиспускания в пери- и постменопаузе продемонстрировал, что беременность и роды входят в состав наиболее значимых факторов риска развития любого вида недержания мочи.*

хранялись и после родов, что подтверждает важность проблемы.

Анализ полученных нами данных показал: в структуре нарушений мочеиспускания во время беременности доминируют симптомы ГМП (69,8%), смешанное НМ встречается в 2,6 раз реже (27,2%), а на долю чистой формы стрессового НМ приходится лишь 3% случаев. Среди симптомами ГМП наиболее часто встречается noctурия (68,1%) и императивный позыв (68,6%), поллакиурия наблюдается в 1,8 раз реже, ургентное НМ – в 7,1 раз реже. Распространенность симптомов ГМП повышается уже в первом триместре беременности и достигает максимальных значений к середине беременности. При оценке качества жизни беременных женщин с симптомами ГМП средний балл составил  $5,3 \pm 1,9$  (оценка производилась по десятибалльной шкале, где 0 баллов – минимальное, а 10 – максимальное влияние симптомов нарушения мочеиспускания на качество жизни). Примечательно, что, несмотря на снижение качества жизни, пациентки считают появление частых дневных, ночных мочеиспусканий и императивного позыва во время беременности вариантом нормы.

В случае развития симптомов стрессового НМ доминирует средняя степень тяжести по Д.В. Кану

(27,7%,  $n = 111$ ). Появление или усугубление симптомов заболевания, как правило, возникает во вто-

*В структуре нарушений мочеиспускания во время беременности доминируют симптомы ГМП (69,8%), смешанное НМ встречается в 2,6 раз реже (27,2%), а на долю чистой формы стрессового НМ приходится лишь 3% случаев.*

рой половине беременности и достигает максимальных значений в третьем триместре. Установлено, что в отличие от симптомов ГМП стрессовое НМ оказывает незначительное влияние на качество жизни у беременных женщин (средний балл  $2,2 \pm 1,48$ ).

Распространенность симптомов смешанного НМ нарастает на протяжении всей беременности, оказывая наиболее негативное влияние на качество жизни беременной женщины (средний балл  $7,5 \pm 2,34$ ). Вероятно, это связано с высоким влиянием компонентов смешанного НМ на все сферы деятельности женщины.

*В комбинированной консервативной терапии симптомов недержания мочи у женщин используются М-холинолитики, альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина, НПВС и др. Неотъемлемым звеном в лечении всех видов нарушений мочеиспускания является поведенческая терапия.*

Нами проведен статистический анализ факторов риска. Первое место в градации факторов риска для всех видов нарушений мочеиспускания занимает существование заболевания до настоящей беременности ( $RR = 1,74$ ; 95-процентный ДИ  $1,12-1,94$ ;  $p < 0,001$ ). Очевидно, что своевременное выявление симптомов НМ и их лечение еще до наступления беременности

позволит существенно снизить частоту заболевания в этот период.

Следующими по значимости факторами риска, общими для всех типов нарушений мочеиспускания, являются возраст пациенток, наличие беременностей в анамнезе и величина ИМТ. Установлено: распространенность заболевания выше у женщин в возрасте 40–44 лет ( $RR = 1,41$ ; 95-процентный ДИ  $1,36-4,54$ ;  $p < 0,05$ ), у повторно беременных женщин ( $RR = 1,27$ ; 95-процентный ДИ  $1,16-1,56$ ;  $p < 0,002$ ), у пациенток с ИМТ свыше  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $RR = 1,05$ ; 95-процентный ДИ  $0,81-1,30$ ;  $p < 0,05$ ). Хотя последний фактор риска является несколько менее значимым, проведение мероприятий по снижению веса у этой категории женщин позволит воздействовать на уровень распространенности нарушений мочеиспускания.

Риск развития стрессового и смешанного НМ повышается у женщин, рожавших через естественные родовые пути ( $RR = 2,05$ ; 95-процентный ДИ  $1,15-3,65$ ;  $p < 0,05$  и  $RR = 1,52$ ; 95-процентный ДИ  $1,03-2,23$ ;  $p < 0,02$  соответственно), при этом риск возрастает с увеличением числа родов.

Для смешанного НМ специфическим фактором риска является больший вес новорожденного в предыдущих родах (в среднем  $3544 \pm 121,3 \text{ г}$ ) по сравнению с контрольной группой, где средние показатели веса новорожденного составили  $3173 \pm 97,6 \text{ г}$  ( $RR = 1,38$ ; 95-процентный ДИ  $1,02-1,85$ ;  $p < 0,05$ ). Интересно отметить, что значение показателя средней вес новорожденных у женщин со смешанным НМ было недостаточным высоким, чтобы отнести размеры плода к категории «крупный». В литературных источниках отмечается негативное влияние родов крупным плодом на симптомы НМ [10, 13], однако наше исследование показало, что фактором риска явилось превышение массы новорожденного всего на  $371 \text{ г}$  по сравнению с группой контроля.

Многие авторы отмечают неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути (особенно при большем весе но-

ворожденного) на нижние отделы мочеполового тракта. Согласно биомеханической модели родов, при прохождении головки плода через родовый канал происходят выраженные изменения мягких родовых путей. Происходит растяжение (с возможным разрывом) волокон ректовагинальной перегородки, седалищно-пещеристых, луковично-пещеристых, периуретральных мышц и поперечных мышц промежности. Лобково-копчиковая мышца претерпевает выраженные изменения, растягиваясь в 3,26 раза. Во втором периоде родов растяжение скелетной мускулатуры тазового дна достигает 217%, а увеличение головки плода на 9% вызывает пропорциональное удлинение лобково-копчиковой мышцы. Данная модель подтверждает высокий риск возникновения дисфункции тазового дна после родов через естественные родовые пути. Проведенные исследования зафиксировали возникновение патологических изменений промежности, по данным МРТ, у 20% женщин после первых родов, снижение силы мышц тазового дна и замещение мышечной ткани соединительнотканью волоконками.

Очевидно, что подобные изменения предрасполагают к появлению или усугублению симптомов нарушений мочеиспускания в определенные периоды жизни женщины, когда нагрузка на мочеполовой тракт возрастает. Такими периодами являются беременность и роды, а также климактерий. В литературе встречаются сообщения, указывающие на увеличение частоты недержания мочи у женщин в возрасте 40–60 лет, имеющих в анамнезе роды через естественные родовые пути ( $RR = 2,2$ ; 95-процентный ДИ  $1,0-4,9$ ) [12], при этом интервал между первыми родами и появлением симптомов нарушений мочеиспускания составляет 25 лет. Нарушения мочеиспускания во время беременности и после родов являются предикторами заболевания в более поздний период жизни женщины.

В современной зарубежной литературе большое внимание уде-



ляется проведению elective операции кесарево сечение у женщин группы риска развития симптомов нарушений мочеиспускания [11]. Показано, что после первых родов через естественные родовые пути симптомы НМ встречаются в 24,5% случаев, а после первой elective операции кесарево сечение – в 5,2% случаев. Но после третьих родов показатели частоты симптомов НМ выравниваются и составляет 38,9% и 37,7% случаев соответственно, что подтверждает вклад в генез заболевания нейротрофических, биохимических и ангиогенных факторов.

Оценка относительного риска развития заболевания у пациенток через 9 месяцев после родов через естественные родовые пути показала влияние последних на симптомы стрессового (RR = 8,9; 95-процентный ДИ 1,9–42) и ургентного (RR = 7,3; 95-процентный ДИ 1,7–32) НМ. Можно предположить, что проведение elective операции кесарево сечение у женщин группы риска является реальной профилактикой развития нарушений мочеиспускания при условии малого количества беременностей и родов в последующем.

Современные тенденции ведения беременности и родов предусматривают полноценное информирование беременной женщины о возможных рисках развития патологических изменений, в том числе и со стороны тазового дна. Во время беременности женщина многократно контактирует с врачом и положительно мотивирована на получение информации. Однако часто сведения, предоставляемые врачом относительно возможных осложнений со стороны тазового дна, неполноценны. В данной связи важно развить образовательные программы для беременных, которые бы включали индивидуальный выбор типа родоразрешения у пациенток группы высокого риска развития симптомов нарушений мочеиспускания.

Полученные нами результаты опроса 504 женщин через 4 месяца после родов показали, что распространенность симптомов нарушений мочеиспускания снижает-

ся в 5,2 раза (15,7%;  $n = 79$ ). В послеродовом периоде доминируют симптомы стрессового НМ (6,9%;  $n = 35$ ), симптомы ГМП встречаются в 5,4% случаев, смешанное НМ диагностируется почти в 2 раза реже. При сравнении количества больных НМ до и после родов установлено: через 4 месяца после родов число больных увеличивается в 2,2 раза. Оценка структуры заболеваемости показала: рост числа пациенток происходил главным образом за счет стрессового НМ, что подтверждает неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути на нижние отделы мочевого тракта. Кроме того, женщины со стрессовым компонентом НМ во время беременности имеют большую вероятность его сохранения после родов через естественные родовые пути, хотя и в более легкой степени.

В результате статистической обработки полученных данных зафиксирован риск персистенции стрессового и смешанного НМ через 4 месяца после родов у женщин, рожавших самостоятельно (RR = 1,91; 95-процентный ДИ 0,78–3,47;  $p < 0,02$ ), имевших травмы родовых путей и/или эпизиотомию (RR = 1,24; 95-процентный ДИ 1,04–1,98;  $p < 0,05$ ).

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли релаксина в патогенезе НМ у беременных женщин [14]. Известно, что во время беременности происходит физиологическое повышение уровня релаксина, который к 12 неделям достигает максимальных значений. На сроке 17 недель беременности происходит 50-процентное снижение концентрации релаксина. Участие релаксина в процессе удержания мочи обусловлено следующими эффектами: стимуляция роста эпителиальных клеток влагалища, гладкомышечных клеток и сосудов; вазодилатирующее действие на микроциркуляторное русло (приводит к повышению максимального давления закрытия уретры); предотвращение ремоделирования соединительной ткани в области шейки мочевого пузыря при активном росте матки. Исходя из это-

го становится ясно, что снижение концентрации сывороточного релаксина понижает адаптационные возможности нижних мочевых путей и обуславливает развитие патогенетических механизмов НМ.

Безусловно, помимо релаксина, в генезе нарушений мочеиспускания во время беременности участвуют ряд других гормонов и

*Первое место среди факторов риска всех видов нарушений мочеиспускания при беременности занимают предшествующие заболевания. Кроме того, установлено: распространенность нарушений мочеиспускания выше у женщин в возрасте 40–44 лет, у повторно беременных женщин, у пациенток с ИМТ свыше 25 кг/м<sup>2</sup>. Риск развития стрессового и смешанного недержания мочи повышается у женщин, рожавших через естественные родовые пути, и коррелирует с количеством родов.*

биологически активных веществ. Известный интерес представляет исследование влияния простагландинов на нижние отделы мочевого тракта как во время беременности, так и после родов. Можно предположить, что увеличение уровня релаксина во время беременности является физиологической защитой для сосудистой системы и структур соединительной ткани, а простагландины могут способствовать деструкции последней, особенно при их генетической предрасположенности.

Нами проведено определение параметров сывороточного релаксина у женщин на 20-й и 36-й неделях беременности. Результаты исследования показали статистически значимое снижение уровня сывороточного релаксина у пациенток с различными типами нарушений мочеиспускания на сроке беременности 20 недель ( $p < 0,05$ ). Наиболее низким этот показатель был

у пациенток со стрессовым и смешанным НМ – в 1,8 раз ниже нормы, при симптомах ГМП отмечается снижение в 1,5 раза.

Интересно отметить, что уровень релаксина зависит от наличия предыдущих беременностей и родов (особенно через естественные родовые пути). Таким образом, у женщин с большим числом беременностей и родов фиксируется более низкий уровень релаксина, что обуславливает появление или усугубление симптомов нарушения мочеиспускания.

Анализируя полученные данные, мы считаем возможным рассматривать релаксин как маркер развития нарушений мочеиспускания во время беременности и проводить оценку уровня сывороточного релаксина на 20-й неделе беременности у женщин груп-

приодов, не вызывает сомнений актуальность разработки стандартов лечения, имеющих высокую клиническую эффективность. В комбинированной консервативной терапии симптомов НМ у женщин используются М-холинолитики, альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина, НПВС и др. Неотъемлемым звеном в лечении всех видов нарушений мочеиспускания является поведенческая терапия, которая в некоторых случаях (беременность, лактация, противопоказания к приему лекарственных средств) становится единственным методом лечения.

Поведенческая терапия – комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания. Основными звеньями поведенческой терапии являются соблюдение диеты, изменение поведения, упражнения для мышц тазового дна. Пациентам с симптомами НМ рекомендуется ограничить потребление кофе, чая, газированных напитков, шоколада, острой и соленой пищи, а также оптимизировать объем потребляемой жидкости до 1500–2000 мл в сутки. Учитывая что хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта усугубляют симптомы НМ, целесообразно проведение мероприятий по лечению и профилактике этих заболеваний. Пациенткам с симптомами НМ рекомендуется вести дневник мочеиспускания, который помогает оценивать результаты проведения курса упражнений для мышц промежности. При необходимости пациенток обучают возможности задержки до запланированного времени мочеиспускания.

Учитывая негативное влияние симптомов НМ на все сферы деятельности женщины, приводящее к снижению качества жизни, крайне важным является подбор гигиенических средств, позволяющих улучшить как медицинские, так и социальные аспекты. Разработанные специально для женщин, страдающих недержанием мочи, прокладки Молимед («Пауль Хартманн», Гер-

мания) обеспечивают максимальное впитывание, устранение запаха и комфорт для пациентки.

Важным звеном поведенческой терапии являются лечебно-профилактические упражнения для мышц тазового дна. Еще в 1949 г. калифорнийский гинеколог Арнольд Кегель (Arnold Kegell) разработал комплекс упражнений по укреплению мышц тазового дна для женщин, страдающих стрессовым НМ. Методика состоит из чередования сокращения и расслабления мышц промежности с максимальной амплитудой. Существует несколько авторских методик тренировок мышц тазового дна – лечебная физкультура по Д.Н. Атабекову, гимнастика по Ф.А. Юнусову и др. Все методики объединены общей целью – восстановление тонуса мышц тазового дна, коррекция замыкательной функции сфинктеров уретры, восстановление нормальных анатомических соотношений между шейкой пузыря, уретрой и симфизом. Показано, что в случае правильного выполнения упражнений эффективность составляет 80–85%, особенно при стрессовом НМ. Волевое сокращение мышц тазового дна может подавлять сокращение детрузора, что подтверждается амбулаторным цистометрическим исследованием с мониторингом функции мочевого пузыря в течение суток. Это позволяет эффективно использовать упражнения для мышц тазового дна у пациенток с симптомами ГМП.

Таким образом, развитие нарушений мочеиспускания у женщин, безусловно, связано с такими физиологическими процессами, как беременность, роды и климактерий. Оценка состояния нижних мочевых путей и назначение этиопатогенетической терапии должны проводиться с учетом формы заболевания и возрастного аспекта. Требуются дальнейшие исследования роли и механизма действия оральных контрацептивов, а также системной и локальной заместительной гормонотерапии в лечении нарушений мочеиспускания у женщин различных возрастных периодов. ☺

*Учитывая негативное влияние симптомов недержания мочи на все сферы деятельности женщины, приводящее к снижению качества жизни, крайне важным является подбор гигиенических средств, позволяющих улучшить как медицинские, так и социальные аспекты. Разработанные специально для женщин, страдающих недержанием мочи, прокладки Молимед («Пауль Хартманн», Германия) обеспечивают максимальное впитывание, устранение запаха и комфорт для пациентки.*

пы риска. Выявление сниженных значений релаксина предполагает развитие заболевания и подтверждает целесообразность назначения специального курса комплексной поведенческой терапии у беременных женщин.

Учитывая высокую распространенность нарушений мочеиспускания у женщин всех возрастных пе-

# MoliMed® Premium

Урологические прокладки для женщин и мужчин

Незаметное решение деликатной проблемы

**MoliMed®** помогает чувствовать себя уверенно и вести активный образ жизни, не меняя прежних привычек



## Урологические прокладки для мужчин:

- При легком и среднем недержании мочи
- При заболеваниях предстательной железы
- После оперативных вмешательств
- Круговая система защиты
- Нейтрализация запаха
- Protect: V-образная анатомическая форма
- Active: форма вкладыша-кармашка

## Урологические прокладки для женщин:

- При легком и среднем недержании мочи
- После гинекологических вмешательств
- До и после родов
- Трехслойная активная подушка
- Нейтрализация запаха
- Антибактериальный эффект, сохранение pH 5,5

Товар сертифицирован



Белая сухая зона быстро проводит жидкость внутрь, сохраняя кожу сухой и здоровой



Воздухопроницаемые материалы обеспечивают максимальное чувство комфорта



Дерматологически протестированы



помогает лечить.

Телефон бесплатной горячей линии: 8 800 505 12 12; [www.paulhartmann.ru](http://www.paulhartmann.ru)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама



*В рамках проходившего в выставочном центре «Крокус Экспо» XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя» фармацевтическая компания «Байер» организовала научный симпозиум «Слагаемые успешной беременности». Большой интерес и оживленную дискуссию вызвало выступление д. м. н., профессора, ведущего научного сотрудника научно-поликлинического отделения ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» В.Е. Балан. Как влияет индуцированное прерывание беременности на организм женщины и на будущее потомство? Какова альтернатива прерыванию беременности? Как минимизировать последствия аборта? Ответы на эти и другие вопросы содержатся в докладе Веры Ефимовны Балан. Предлагаем его вниманию читателей «Эффективной фармакотерапии в акушерстве и гинекологии».*



## Постабортная реабилитация – залог успеха повторной беременности

**В.Е. БАЛАН, д. м. н., проф.,**

*ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова по высокотехнологичной медицинской помощи»*

**С**оздание надежной контрацепции – одно из величайших достижений прошлого века. Однако с момента появления первого гормонального контрацептива прошло уже 50 лет, а индуцированное прерывание беременности в нашей стране по-прежнему остается и социальной, и медицинской проблемой. В России на каждые 100 родов приходится 73,1 аборт, 10% от общего числа абортов выполняется у женщин моложе 19 лет, а наибольшее количество абортов – 52% – делают женщины в возрасте от 20 до 29 лет. При этом исследования показали, что в Восточной Европе и Средней Азии от 8 до 16 абортов из 100 приводят к постабортным осложнениям, а 15–20% случаев смертности связаны именно с абортами<sup>1</sup>.

Какие осложнения могут наблюдаться после аборта? Из ранних –

кровотечения и перфорации; из отсроченных – гематометра, эндометрит, остатки плодного яйца, воспалительные заболевания матки или придатков, обострение хронического воспаления, нарушение менструального цикла; из отдаленных – повреждение и рубцовые изменения шейки матки, повреждение эндометрия, дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы.

Что касается гормональных изменений, после аборта достаточно быстро снижается уровень эстрогена и прогестерона (самый низкий уровень наблюдается на седьмой день), на четвертый – девятый дни начинает возрастать уровень ФСГ, уровень эстрогена вновь начинает повышаться через 7 дней, а ЛГ и ФСГ – на

одиннадцатый день. У 50% женщин овуляция восстанавливается в течение 2–3 недель, следовательно, если женщина не прибегнет к контрацепции, может наступить повторная беременность, которая вновь может оказаться нежеланной.

Хирургический аборт также является изолированным фактором риска развития эндометриоза – внутриматочные вмешательства приводят к разрушению гистологического барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием. Среди женщин, страдающих эндометриозом, 10% репродуктивного возраста, 30–45% страдают бесплодием, 85% имеют синдром хронической тазовой боли в сочетании с бесплодием. Вот почему так важно, чтобы врач проводил среди своих пациенток постоянную разъяснительную работу о необходимости использования средств контрацепции.

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and ORC Macro reproductive, maternal and child health in Eastern Europe and Euroasia. 2003.



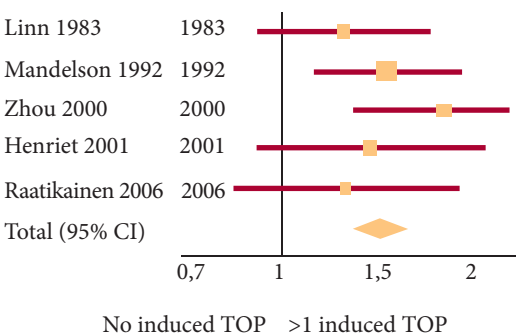
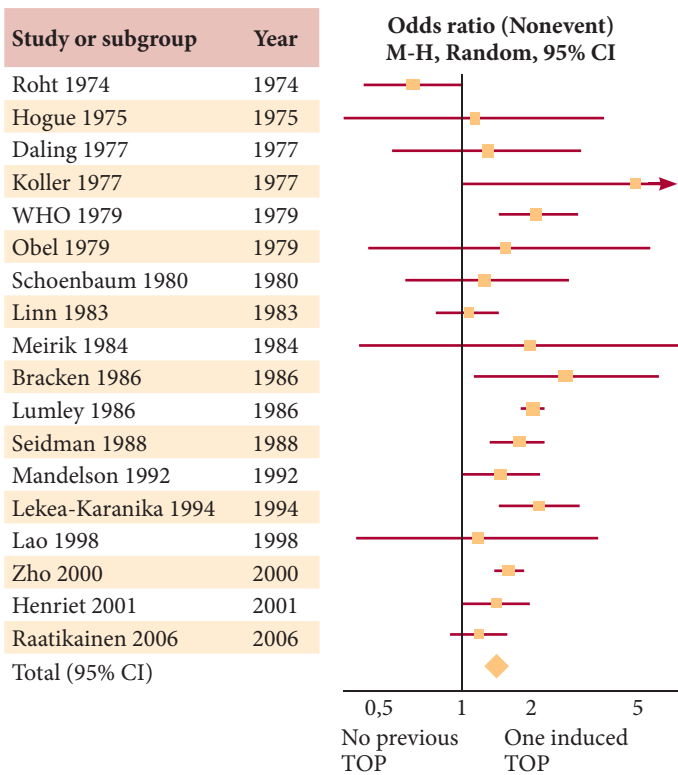
## Слагаемые успешной беременности

В 2009 г. группа врачей и ученых из университетской клиники «Монт Синай» (Торонто) опубликовала результаты исследования: «Индуцированное прерывание беременности: низкий вес плода и преждевременные роды: систематический обзор и метаанализ»<sup>2</sup>. В отчет вошли результаты 37 самостоятельных исследований, проводимых с 1965 по 2006 г., в том числе и рандомизированные контролируемые исследования. Исследователи установили: риск наступления преждевременных родов и рождения маловесных детей у женщин с абортom в анамнезе в полтора-два раза выше,

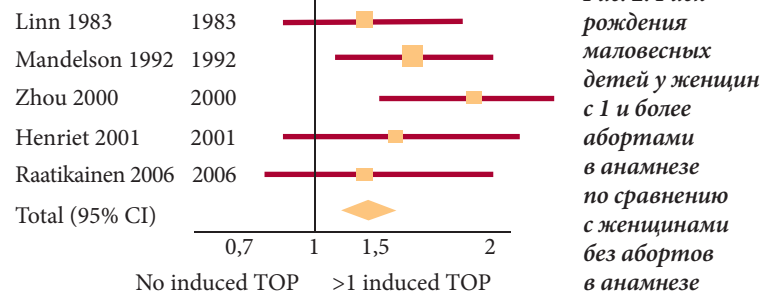
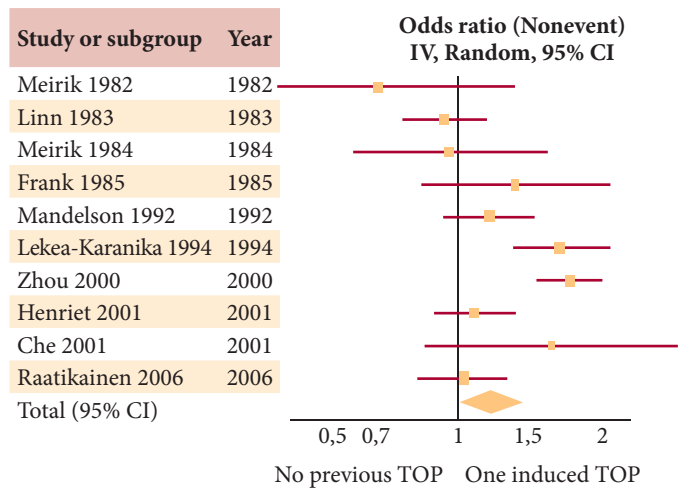
чем у женщин без абортов, причем очевидна закономерность: чем больше абортов, тем выше риск (рис. 1 и 2).

Бесспорно, аборты являются угрозой репродуктивному здоровью женщин, поскольку приводят к росту числа гинекологических заболеваний, отрицательно влияют на способность к зачатию, могут провоцировать преждевременные роды и рождение детей со сниженной массой тела. Применение методов контрацепции позволяет сократить количество абортов. Бытует представление, будто расширенный доступ к контрацепции ведет к сниже-

нию рождаемости. По компетентному мнению д. м. н., академика РКЕН, руководителя Центра демографии и экологии человека Института народно-хозяйственного прогнозирования РАН А.Г. Вишневого<sup>3</sup>, это весьма примитивный, поверхностный взгляд на проблему, поскольку контрацепция предотвращает аборты, а не роды. Согласно рекомендации ВОЗ (2010), оральные контрацептивы могут назначаться сразу после проведения хирургического аборта. Ведь, как уже упоминалось выше, у 50% женщин через 2–3 недели после аборта восстанавливается готовность к овуляции.



**Рис. 1. Риск преждевременных родов у женщин с 1 и более абортom в анамнезе по сравнению с женщинами без абортов в анамнезе**



**Рис. 2. Риск рождения маловесных детей у женщин с 1 и более абортom в анамнезе по сравнению с женщинами без абортов в анамнезе**

<sup>2</sup> Shah P.S., Zao J. on behalf of Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births: Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses // DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02278.x; www.bjog.org.

<sup>3</sup> Вишневский А.Г. Виновна ли контрацепция в снижении рождаемости? // Фармацевтический вестник. 2005. 5 апреля.

**Шкала активности прогестагенов по способности трансформировать эндометрий**

- Способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у других прогестагенов
- Выраженное антиэстрогенное действие на эндометрий

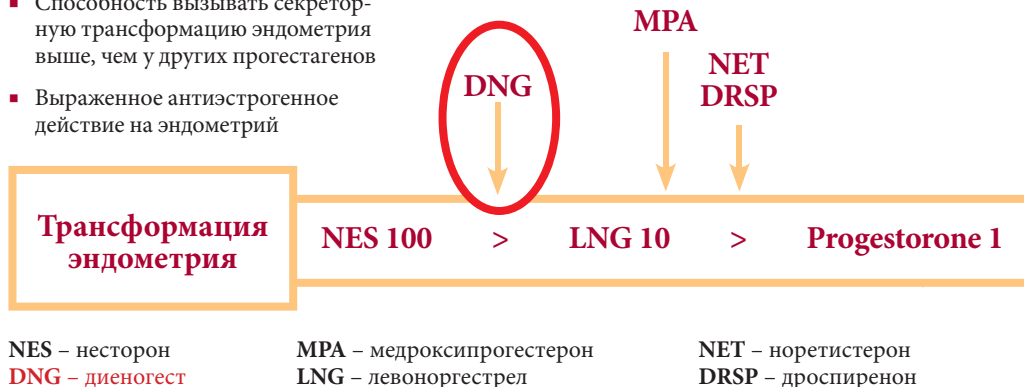


Рис. 3. Особенности влияния диеногеста на эндометрий

Применение контрацептивов может предупредить повторный аборт, снизить влияние всех неблагоприятных последствий на репродуктивное здоровье за счет коррекции гормонального статуса. Среди множества средств, которые могут использоваться для контрацепции после аборта, наиболее предпочтительны комбинированные оральные контрацептивы (КОК). С момента появления первой контрацептивной таблетки постоянно менялись требования к КОК – в течение многих лет уменьшались дозы гормонов, входящих в препарат, появлялись новые прогестероны.

Современные КОК должны представлять собой комбинации эстрогена и гестагена, то есть обладать не только контрацептивным, но и дополнительным лечебным и профилактическим эффектами. Спектр заболеваний, при которых применяются КОК, весьма широк: их используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений, гиперпластических процессов эндометрия, функциональных кист, синдрома овуляции, предменструального синдрома.

К таким высокоэффективным оральным контрацептивам относится контрацептивное средство Жанин (индекс Перля 0,24). Контрацептив обеспечивает хороший контроль менструального цикла: стабилизирует его среднюю продолжительность (27–29 дней), уменьшает межменструальные кровотечения, сокращает длительность менструального кровотечения, значительно уменьшает число случаев дисменореи. Помимо этого, Жанин обладает хорошей переносимостью. Лечебный эффект КОК безусловно зависит от гестагенного компонента. В Жанин используется гестаген с особым влиянием на эндометрий – диеногест (рис. 3).

По сути это гибридный гестаген, объединивший преимущества 19-норстероидов и производных прогестерона. Это означает, что

лизирует его среднюю продолжительность (27–29 дней), уменьшает межменструальные кровотечения, сокращает длительность менструального кровотечения, значительно уменьшает число случаев дисменореи. Помимо этого, Жанин обладает хорошей переносимостью. Лечебный эффект КОК безусловно зависит от гестагенного компонента. В Жанин используется гестаген с особым влиянием на эндометрий – диеногест (рис. 3).

**Антипролиферативное действие**



Рис. 4. Способность гестагенов трансформировать эндометрий

диеногест осуществляет хороший контроль менструального цикла, обладает высокой биодоступностью, характеризуется отсутствием первичного метаболизма в печени, метаболической нейтральностью, не взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны, имеет антиандрогенный эффект. Клинические данные результатов обследования 101 женщины в возрасте от 17 до 45 лет, принимавших по 2 мг диеногеста в течение 24 недель, показали, что он не влияет на функцию печени<sup>4</sup>. Диеногест не вызывает функциональных и морфологических нарушений в печени, почках, костном мозге, а также нарушений развития плода в случае, если беременность наступила (при нарушении правил приема таблеток). И одно из самых важных его свойств – выраженное антипролиферативное действие на эндометрий, не связанное с его прогестагенным действием (рис. 4). Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у других прогестагенов, поэтому диеногест рекомендован для лечения женщин с эндометриозом. На сегодняшний день диеногест есть только в составе низкодозированного орального контрацептива Жанин, поэтому контрацептив Жанин, помимо основного своего предназначения, применяется также и для контрацепции у женщин с эндометриозом.

Применение методов контрацепции важно для женщин всех возрастных категорий – от юного до периода перименопаузы. Контрацепция как единственный метод профилактики абортов и их осложнений является важнейшим условием сохранения и улучшения репродуктивного здоровья женщины. Для эффективной профилактики абортов следует шире внедрять современные надежные методы контрацепции, и в первую очередь гормональную контрацепцию.

<sup>4</sup> Kohler G. et al. Das Verhalten von Parametern des Leberstoffwechsels... // Zentralbl. Gynakol. 1989. № 111. S. 807–810.

# Жанин®

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста

**Диеногест - гибридный гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий**



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



## НИЗКОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

### ЖАНИН® (JEANINE®)

**Лекарственная форма:** драже, 0,03 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг диеногеста.

**Показания к применению:** Контрацепция.

**Противопоказания:** Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоз эмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе. Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе. Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца; неконтролируемая артериальная гипертензия, курение в возрасте старше 35 лет. Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в

норму); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период кормления грудью; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, хирургические операции на ногах, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

**Применение с осторожностью:** факторы риска развития тромбоза и тромбоз эмболии; заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия, заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаза, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период. Жанин не назначается во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Жанин, препарат сразу же

отменяется. Использование комбинированных пероральных контрацептивов противопоказано при лактации.

**Побочное действие:** Могут отмечаться нарушения менструального цикла, такие как нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов у женщин наблюдались и другие нежелательные эффекты, связь которых с приемом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Способ применения и дозы:** Драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно имеет место кровотечение отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Регистрационный номер: ПНО13757/01 от 02.04.2009. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.**

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Россия, Москва, ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2.

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 206 20 47

Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76

Москва (495) 231 12 00

Новосибирск (383) 222 18 27

Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

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

09.09-0564-RU



# Рецепты женского здоровья: новый взгляд на старые проблемы

*Проблема сохранения здоровья женщин, особенно репродуктивного возраста, продолжает оставаться в центре внимания медицинского сообщества. Основные вопросы наиболее эффективных методов терапии синдрома гиперпролактинемии и вульвовагинального кандидоза были рассмотрены специалистами на симпозиуме «Рецепты женского здоровья: новый взгляд на старые проблемы», организованном компанией «Пфайзер» в рамках XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя».*

Согласно статистике, доля бесплодных браков в России составляет 8–15%<sup>1</sup>. До 40% случаев бесплодия приходится на эндокринный фактор<sup>1</sup>. При этом одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия – гиперпролактинемия.

Существенное негативное влияние на здоровье будущих мам оказывают и генитальные кандидозы. По данным ряда авторов, среди всех инфекций влагалища вульвовагинальный кандидоз занимает второе место, уступая лишь бактериальному ваги-

нозу<sup>2</sup>. Порядка 75% женщин репродуктивного возраста хотя бы раз столкнулись с этим заболеванием, а половина из них имели хотя бы один рецидив<sup>2</sup>. Заболевание опасно еще и тем, что размножение грибов особенно усиливается во время беременности.



## Беременность и роды у пациенток с гиперпролактинемией

Детальному рассмотрению алгоритмов диагностики и лечения пациенток с гиперпролактинемией до и во время беременности было посвящено выступление члена-корреспондента РАМН Галины Афанасьевны МЕЛЬНИЧЕНКО (д. м. н., проф., зам. директора ЭНЦ МЗСР РФ по научной работе, директор Института клинической эндокринологии ЭНЦ МЗСР РФ).

Синдром гиперпролактинемии или гиперпролактинемического гипогонадизма является наиболее распространенной нейроэндо-

кринной патологией. Количество больных варьируется от 214 тыс. до 2 млн человек, причем 80% случаев регистрируются у женщин в возрасте 25–40 лет. Причины повышения пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови могут быть разнообразными и подразделяются на физиологические, патологические и фармакологические. Клинические проявления гиперпролактинемического гипогонадизма включают в себя репродуктивные, сексуальные, метаболические, эмоционально-личностные, а при макропролактиномах также

<sup>1</sup> Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. М., 2010.

<sup>2</sup> Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract // Clin. Microbiol. Rev. Vol. 23. 2010. № 2. P. 253–273.

## Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

и неврологические нарушения. Наиболее яркие клинические проявления развиваются в результате влияния ПРЛ на функцию половых желез. Так, гиперпролактинемический гипогонадизм у женщин выражается в различных нарушениях менструального цикла – вплоть до аменореи, приводит к развитию ановуляции и является одной из частых причин бесплодия. На сегодняшний день гиперпролактинемия отмечается у 20–25% бесплодных семей.

Основными диагностическими этапами при оценке гиперпролактинемического синдрома являются следующие: оценка клинической симптоматики, подтверждение и оценка выраженности гиперпролактинемии, установление причин ее возникновения. При диагностике синдрома гиперпролактинемии наряду с оценкой клинической симптоматики необходимо лабораторное подтверждение, а также оценка выраженности гиперпролактинемии с последующим определением генеза повышения содержания гормона. В отношении лабораторной диагностики гиперпролактинемии необходимо помнить, что существует ряд ситуаций, которые могут привести к ошибкам в интерпретации результатов. Так, при подтверждении гиперпролактинемии целесообразно определять содержание макропролактина, в особенности пациентам с умеренно повышенным уровнем пролактина при отсутствии типичных клинических проявлений; а пациентам с макроаденомой гипофиза с выраженной клинической симптоматикой при нормально или незначительно повышенном уровне пролактина необходимо исключить эффект ложно-низких результатов в анализе при чрезвычайно высоких концентрациях гормона в сыворотке – феномен «hook effect».

После подтверждения стойкого повышения ПРЛ следует исключить возможные причины симптоматической гиперпролактинемии путем целенаправленного уточнения анамнеза, общеклинического обследования, биохимического анализа (для исключения почечной и пе-



Рис. 1. Алгоритм диагностики пролактином

ночной недостаточности), определением уровня ТТГ. Женщины репродуктивного возраста с гиперпролактинемией не всегда знают о своей беременности или сообщают о ней лечащему врачу, поэтому перед продолжением обследования следует выполнить соответствующий тест. Если пациент принимает лекарственные препараты, способные вызвать гиперпролактинемию, следует определить, действительно ли повышение ПРЛ связано с приемом данных веществ, отменив их не менее чем на 72 ч (в случае когда это безопасно для пациента).

Диагноз пролактиномы устанавливается на основании лабораторного подтверждения стойкой гиперпролактинемии и выявления аденомы гипофиза при нейровизуализации. МРТ головного мозга проводится после исключения других возможных причин гиперпролактинемии. Алгоритм диагностики (рис. 1) предполагает скрупулезное исследование, конечной целью которого является уточнение генеза гиперпролактинемии и назначение адекватного лечения.

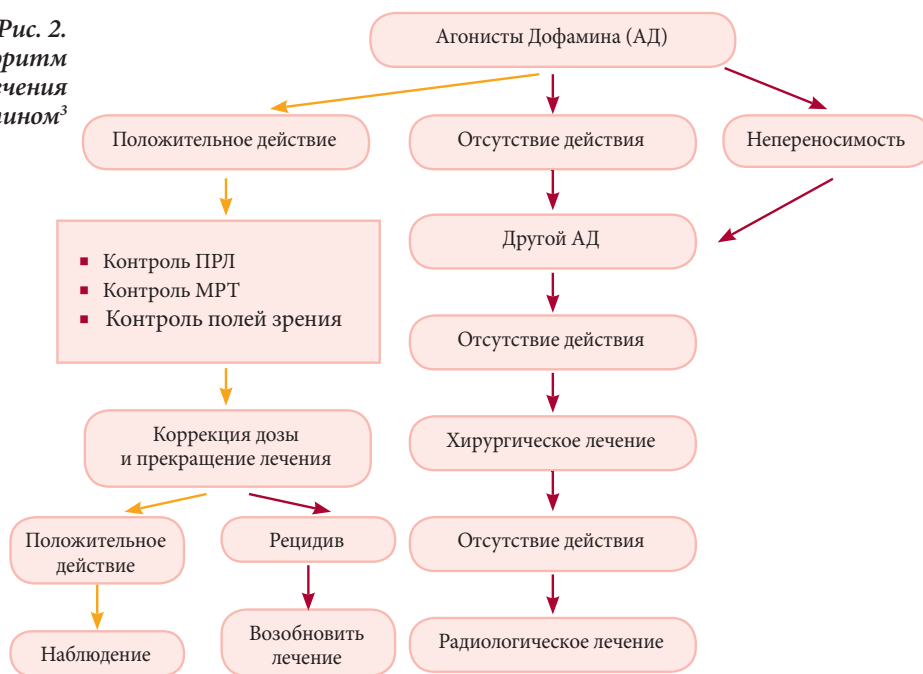
Не вызывает сомнения, что для подавляющего большинства паци-

ентов, вне зависимости от генеза заболевания, предпочтительным методом выбора является терапия агонистами дофамина.

Показаниями к назначению данной терапии являются наличие макропролактиномы и в большинстве случаев микроадеом, бесплодие, стойкая галакторея, нарушение менструального цикла, нарушение полового созревания, предотвращение снижения минеральной плотности костной ткани в результате развития гипогонадизма у женщин, а также наличие аденомы гипофиза с неврологическими проявлениями (в том числе частичным нарушением зрения). Женщинам с умеренной гиперпролактинемией и сохраненным менструальным циклом при планировании беременности в ряде случаев также показано проведение терапии.

По словам Г.А. Мельниченко, процесс лечения пролактином достаточно длительный. Минимальная продолжительность терапии агонистами дофамина составляет 1 год. Если уровень ПРЛ сохраняется в пределах нормальных значений не менее 2 лет, а размер аденомы уменьшился бо-

Рис. 2.  
Алгоритм  
лечения  
пролактином<sup>3</sup>



более чем на 50%, можно постепенно уменьшить дозу агонистов дофамина, так как на данном этапе лечения малые дозы препарата позволяют поддерживать стабильный уровень гормона и размер аденомы. Если на фоне проводимого лечения на протяжении не менее 3 лет отмечается нормальное содержание ПРЛ и значительно уменьшается размер аденомы, может быть предпринята попытка отмены препаратов. Такие пациенты должны находиться под строгим динамическим контролем, ввиду возможности рецидива гиперпролактинемии, увеличения опухоли, что потребует возобновления терапии. Как показал метаанализ ряда исследований, наименьшее число рецидивов наблюдается при терапии каберголином (Достинексом) при длительности лечения более двух лет.

Алгоритм критериев назначения, титрации, отмены терапии представлен на рис. 2.

У пациентов с идиопатической гиперпролактинемией об эффективности проводимого лечения су-

дят, как правило, по нормализации уровня ПРЛ. Для пациентов с аденомами гипофиза целью лечения является также контроль размеров объемного образования. 80% пролактином на фоне терапии уменьшаются более чем на 25% от исходного объема, и почти у всех пациентов лечение позволяет снизить ПРЛ на 50%. В данной связи, хотя и нет единого определения понятия резистентности к терапии агонистами дофамина, наиболее распространен подход к понятию резистентности к терапии как невозможности достичь уменьшения объема аденомы на 50% и более. Уменьшение размеров опухоли, как правило, начинается через 1–2 недели от начала терапии, однако в некоторых случаях может начаться только через несколько месяцев лечения. Постепенное уменьшение опухоли может наблюдаться в течение многих месяцев и даже лет. Целесообразно проведение повторного МРТ через 2–3 мес. от начала терапии, а в дальнейшем уже через более длительные интервалы. У ряда больных прием агонистов

дофамина позволяет восстановить гонадную функцию, несмотря на сохраняющееся повышение ПРЛ. Для таких пациентов именно клиническая эффективность, а не абсолютные цифры ПРЛ играет первостепенную роль при определении доз препаратов. В то же время в рутинной клинической практике для пациентов, не планирующих на данный момент беременность, исследование гонадной функции, подразумевающее контроль овуляции, может быть затруднительно и финансово не оправдано. В связи с этим наиболее доступным показателем эффективности терапии остается нормализация уровня ПРЛ.

Показаниями к проведению хирургического вмешательства являются: резистентность к терапии агонистами дофамина, непереносимость терапии, неврологические нарушения при отсутствии эффекта от консервативного лечения (компрессия хиазмы, прорастание аденомы в сфеноидальный синус и ликворея), а также пожелания пациента. Другими показаниями к хирургическому лечению являются апоплексия макроаденомы с неврологическими проявлениями, кистозные макроаденомы с неврологическими осложнениями (которые, несмотря на проводимую терапию, как правило, не уменьшаются). Лучевая терапия используется крайне редко и ассоциирована с высокой частотой развития побочных эффектов, включая гипопитуитаризм, повреждение зрительных нервов и другие неврологические осложнения, увеличение риска инсультов и вторичных опухолей головного мозга. Лучевая терапия не рассматривается в качестве первичного и единственного метода лечения пролактином, но может быть использована у пациентов, резистентных к медикаментозной терапии, у которых было неэффективно хирургическое вмешательство, а также в редких случаях злокачественных аденом.

<sup>3</sup> Адаптировано и использовано в презентации доклада Г.А. Мельниченко из источника: Casanueva FF, Molitch M.E., Janet A., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. Vol. 65. 2006. № 2. P. 265–273. – Прим. ред.

# Достинекс®

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ КАБЕРГОЛИН



**Достинекс®** — клинически доказанная высокая степень эффективности и безопасности в лечении синдрома гиперпролактинемии<sup>1</sup>

**Достинекс®** — быстро и эффективно предотвращает и подавляет лактацию у большинства женщин<sup>2</sup>

**Достинекс®** — более чем 10-летний опыт успешного применения в России<sup>3,4</sup>

### Краткая информация по препарату Достинекс®

**Достинекс® (каберголин) таблетки.**

**Состав и форма выпуска:** каберголин 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке.

**Фармакологические свойства:** каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием.

**Показания к применению:** предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

**С осторожностью назначать при:** артериальной гипертензии, развившейся на фоне беременности; тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме Рейно; пептической язве, желудочно-кишечных кровотечениях; тяжелой печеночной недостаточности; тяжелых психотических или когнитивных нарушениях (в т.ч. в анамнезе); симптомах нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений (в т.ч. в анамнезе); одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, во время еды. Предотвращение лактации: 1 мг однократно в первый день после родов. Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг два раза в сутки через каждые 12 часов в течение 2-х дней. Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один или в два приема. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

**Побочные действия:** наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией<sup>5</sup>

### Список литературы:

1. Webster J. et al. A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. The New England Journal of Medicine 331:904-909, Oct. 1994.
2. Rains C.P. et al. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drugs. 1995 Feb;49(2):255-79.
3. В.П. Сметник, Л.А. Марченко, А.А. Осипова «Эффективность препарата каберголин в лечении гиперпролактинемии» // «Проблемы репродукции», №3, 2000 г.
4. С.Ю. Калининко «Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции», Москва 2010 г.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн» (США)  
109147 Москва, ул. Таганская, д. 17-23. Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.

[www.prolactin-info.ru](http://www.prolactin-info.ru)



**Достинекс®**  
(КАБЕРГОЛИН)

## Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»



Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток с пролактиномами во время беременности

В результате лечения достигается нормализация уровня ПРЛ, восстановление фертильности, контроль роста аденомы, устраняются психо-вегетативные, эндокринно-обменные и эмоционально-личностные нарушения.

Согласно Международному руководству, агонисты дофамина в настоящее время рекомендованы для коррекции гиперпролактинемии при наличии показаний. При этом использование каберголина является предпочтительным вследствие более высокой эффективности в отношении нормализации уровня пролактина, а также уменьшения размера опухолей<sup>8</sup>. Поскольку основной целью терапии зачастую является восстановление фертильности, вопрос о планировании беременности на фоне медикаментозного лечения представляет особый интерес. В настоящее время каберголин (Достинекс), как и бромо-

криптин, – препараты, разрешенные во время планирования беременности. Выработан определенный алгоритм ведения пациенток с пролактиномами во время беременности (рис. 3). При наступлении беременности у больных с микроаденомами гипофиза агонисты дофамина должны быть отменены, поскольку риск роста опухоли низок и составляет 2–3%. Клиническое обследование беременных с микроаденомами выполняют 1 раз в 3 месяца, МРТ и измерение полей зрения целесообразно проводить после родов. У больных с макропролактиномами риск роста опухоли выше (15–30%), чем у больных с микропролактиномами, поэтому планирование беременности возможно лишь после нормализации уровня ПРЛ, уменьшения опухоли по данным МРТ в динамике и после проведения терапии агонистами дофамина минимум в течение года до зачатия.

При наступлении беременности терапию АД следует отменить и продолжить наблюдение в виде ежемесячного клинического обследования, МРТ, измерения полей зрения. При появлении признаков значимого роста опухоли на МРТ, сужении полей зрения рекомендуется возобновить терапию АД.

Пациенткам с гиперпролактинемией во время беременности нет необходимости контролировать уровень пролактина, поскольку отмечается его физиологическое повышение в 10–20 раз, и оно не коррелирует с ростом аденомы. Синдром гиперпролактинемии и применение АД также не являются противопоказаниями при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) пациенток с гиперпролактинемией.

«Когда пациентка с гиперпролактинемией впервые начинает прием агонистов дофамина, она должна быть информирована о том, что восстановление овуляции и фертильности может наступить незамедлительно (даже до восстановления менструального цикла), – подчеркнула проф. Г.А. Мельниченко. – Эффективность применения агонистов дофамина для восстановления фертильности очень высока: восстановление овуляции и/или наступление беременности происходит в течение полугода у 52% пациенток с синдромом гиперпролактинемии при приеме агониста дофамина первого поколения бромокриптина и у 72% пациенток при приеме агониста дофамина третьего поколения каберголина (Достинекс), а при увеличении продолжительности терапии каберголином до 10 месяцев – у 90%».

Безусловно, клиницистам важно знать, насколько безопасна терапия АД для лечения гиперпролактинемии.

<sup>4</sup> Colao A., Abs R., Bárcena D.G. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). Vol. 68. 2008. № 1. P. 66–71.

<sup>5</sup> Lebbe M., Hubinont C., Bernard P., Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). Vol. 73. 2010. № 2. P. 236–242.

<sup>6</sup> Molitch M.E. Prolactinomas and pregnancy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). Vol. 73. 2010. № 2. P. 147–148.

<sup>7</sup> Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M. et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature // Pituitary. Vol. 13. 2010. № 4. P. 345–350.

<sup>8</sup> Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 96. 2011. № 2. P. 273–288.





## Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

мии, а также как влияет заболевание на течение и исходы беременности. В 2008 г. вышла публикация А. Солао и соавт.<sup>4</sup>, описывающая исходы индуцированных каберголином беременностей и состояние здоровья детей на протяжении до 12 лет. Это исследование также продемонстрировало отсутствие какого-либо отрицательного эффекта от приема препарата. В 2010 г. опубликована рабо-

та М. Lebbe и соавт.<sup>5</sup>, где описаны течение и исходы беременностей еще 100 женщин, принимавших каберголин до момента зачатия. На настоящий момент всего накоплено 663 случая наблюдений таких пациенток, и результаты этих наблюдений подтверждают 12-летние данные об отсутствии повышения частоты спонтанных аборт, преждевременных родов и многоплод-

ных беременностей<sup>4,6,7</sup>. Эти данные свидетельствуют о том, что каберголин (Достинекс) может успешно использоваться при планировании беременности у женщин с гиперпролактинемией, не оказывая тератогенного эффекта и негативного влияния на здоровье матери, а беременность, индуцированная каберголином, не является показанием к ее прерыванию.



**В**опросы диагностики и терапии одной из наиболее распространенных причин вагинитов – вульвовагинального кандидоза (ВВК) – осветила проф. Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ (д. м. н., зам. директора по научной работе ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗСР РФ).

«Число грибковых заболеваний, в том числе и вульвовагинального кандидоза (ВВК), растет в геометрической прогрессии и составляет 30% среди всех заболеваний нижнего отдела гениталий, – отметила В.Н. Прилепская. – Это диктует необходимость более тщательного изучения данной проблемы». Рост заболеваемости вульвовагинальным кандидозом обусловлен целым рядом провоцирующих факторов, среди которых длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, кортикостероидов, высокодозирован-

### Вульвовагинальный кандидоз – взгляд клинициста

ных гормональных контрацептивов, патология, ассоциированная с подавленным иммунным ответом. Факторами риска развития заболевания являются ношение тесной одежды, несоблюдение гигиенических условий и многое другое.

В последнее время увеличивается число больных вульвовагинальным кандидозом, который регистрируется не только как самостоятельное заболевание, но и как сопутствующее другим инфекциям. Известно, что возбудителем кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При этом главенствующая роль в этиологии данного заболевания отводится *Candida albicans*. *Candida albicans* выступает в качестве этиологического фактора ВВК в 76–89% случаев и остается наиболее частой причиной заболевания. Однако в последнее время, как отметила докладчик, все чаще стали вы-

являться случаи урогенитального кандидоза, вызванные *Candida non-albicans* видами, как, например, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и другие. «К сожалению, *Candida non-albicans* виды, чаще ассоциирующиеся с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, с кандидозом на фоне сахарного диабета, у пациентов с ВИЧ-инфекцией или в постменопаузе, хуже поддаются терапии азоловыми антимикотиками, в то время как *Candida albicans* – основной возбудитель – демонстрирует высокую чувствительность к флуконазолу и другим азоловым антимикотикам», – подчеркнула проф. В.Н. Прилепская.

В настоящее время в мире используют следующую классификацию вульвовагинального кандидоза (табл. 1): неосложненным называют форму ВВК, характеризующуюся спорадическими или

Таблица 1. Классификация вульвовагинального кандидоза

| Критерий                   | Неосложненный ВВК*        | Осложненный ВВК**  |
|----------------------------|---------------------------|--|
| Тяжесть вагинита           | Мягкая или умеренная      | Тяжелая  |
| Частота эпизодов           | < 4 /год                  | > 4/год  |
| Возбудитель                | <i>Candida albicans</i>   | Non-albicans штаммы <i>Candida</i>                                   |
| Особенности макроорганизма | Нормальный иммунный ответ | Иммунокомпрометированные (беременность, декомпенсированный СД и др.) |

\* Наличие всех критериев определяется как неосложненный ВВК.

\*\* Наличие хотя бы одного из критериев определяется как осложненный ВВК.

нечастыми (< 4/год) эпизодами с легкими или умеренными проявлениями заболевания, вызванного *C. albicans*, у женщин с нормальным иммунным ответом (иммунокомпетентных). К осложненному ВВК относят рецидивирующий ВВК, или ВВК тяжелого течения (по выраженности вульвовагинита), или ВВК, вызванный *Candida non-albicans*, а также ВВК, возникший у иммунокомпрометированных пациентов (беременность, иммуносупрессия, декомпенсированный сахарный диабет и др.). Рецидивирующим ВВК называют  $\geq 4$  эпизодов симптомного, острого вагинита, вызванного *Candida* в течение 12 мес. Более чем у 20–25% женщин в составе вагинальной флоры имеются *C. albicans* без симптомов болезни, что называется кандидоносительством. При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища могут быть в небольшом количестве (выделение *Candida*  $1 \times 10^2$  КОЕ/мл при отсутствии клиники) обнаружены формы дрожжеподобных грибов.

Причины рецидивов ВВК до сих пор остаются предметом дискуссии. Существуют две основные гипотезы, которые описывают рецидив и реинфекцию, связанную с неполной элиминацией возбудителя. Остается дискуссионным вопрос о реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников и, соответственно, целесообразности терапии экстрагенитальных очагов при ВВК.

Постановка диагноза вульвовагинального кандидоза обязана базироваться на данных клинико-лабораторных методов исследования, в первую очередь на микробиологических методах, которые включают в себя оценку результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков.

Каждой форме ВВК должна соответствовать своя тактика лечения. Показанием к терапии является наличие симптомов среди пациентов с определением грибов рода *Candida* при бактериоскопии или посеве на среду. В отсутствие симптоматики лечение не целесообразно, то есть кандидоносительство не требует лечения антимикотиками. Тем не менее при наличии таких факторов, как беременность, инвазивные вмешательства, целесообразно проводить профилактическое лечение, чтобы предотвратить переход кандидоносительства в клинически выраженную форму заболевания. По словам В.Н. Прилепской, именно при вульвовагинальном кандидозе наиболее часто отмечаются самоизлечение, недооценка клинических проявлений, неправильный подход к лечению рецидивов заболевания, к определению тактики ведения больных, причем как вне беременности, так и во время нее.

Классификация противогрибковых препаратов насчитывает более 30 наименований. Для лечения ВВК используются следующие лекарственные средства: препараты полиенового ряда (нистатин, леворин и др.), имидазолового ряда (клотримазол, миконазол, омоконазол и др.), препараты триазолового ряда (флуконазол, итраконазол) и другие (препараты йода, флуцитозин, нитрофунгин и др.). В настоящее время для терапии ВВК применяют как топические, так и системные агенты. Из всего арсенала антимикотиков широкое применение в лечении ВВК нашли препараты, хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике. К таким лекарственным средствам относится класс триазольных соединений, в том числе препараты, содержащие флуконазол (оригинальный препарат Дифлюкан). По данным многочислен-

ных исследований, лечение азоловыми антимикотиками позволяет как купировать симптомы, так и достичь отрицательного результата бактериологического исследования у 80–90% пациентов с неосложненным ВВК<sup>1,2,3,4</sup>. Для купирования эпизода тяжелого вульвовагинита (выраженная эритема, отек, эксфолиация и трещины слизистой) рекомендована более длительная терапия топическими агентами (7–14 дней), либо две последовательные дозы флуконазола 150 мг (вторая через 72 часа после первой)<sup>2,3</sup>. Рецидивирующий ВВК ( $\geq 4$  эпизодов в год) представляет трудности в лечении, так как чаще, чем другие формы, вызывается *Candida non-albicans*, которые менее чувствительны к терапии азоловыми антимикотиками. Для ВВК, вызванного *Candida non-albicans*, нет оптимального режима терапии. Согласно международным рекомендациям, следует увеличить продолжительность лечения азоловыми антимикотиками (за исключением флуконазола)<sup>2</sup>, также могут быть рекомендованы интравагинальные формы борной кислоты<sup>1</sup>, суппозитории амфотерицина В<sup>1,3</sup>. При подтверждении *Candida albicans* форм рецидивирующего ВВК, согласно международным рекомендациям, следует применять тактику купирования обострения с последующей поддерживающей терапией. На примере флуконазола могут быть рекомендованы две последовательные дозы флуконазола (вторая через 72 часа после первой), затем супрессивное лечение 150 мг флуконазола еженедельно в течение 6 мес.<sup>1,2,3,4</sup>. Данная схема терапии обоснована такими фармакокинетическими особенностями флуконазола (Дифлюкана), как его водорастворимость и низкое связывание с белками, что позволяет обеспечить быструю пенетрацию

<sup>1</sup> Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. Vol. 48. 2009. № 5. P. 503–537.

<sup>2</sup> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR. Vol. 59. 2010. № RR12. P. 1–110.

<sup>3</sup> Sherrard J., Donders G., White D. 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge.

<sup>4</sup> Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract // Clin. Microb. Rev. Vol. 23. 2010. № 2. P. 253–273.



## Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

и высокие концентрации в тканях и секрете вагины, а также длительный период полувыведения из тканей вагины. Последнее в свою очередь дает возможность поддерживать минимальную ингибирующую концентрацию большинства штаммов *C. albicans* на 96 ч (4 дня), в последующие 3 дня постантифунгицидный эффект позволяет предотвратить рост оставшихся организмов. Данные особенности флуконазола лежат в основе вы-

сокой эффективности описанной выше схемы терапии (еженедельного приема), которая, по данным литературы, позволяет поддерживать отсутствие симптомов и отрицательные результаты бактериологического исследования более чем у 90% пациентов во время лечения<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

В заключение Вера Николаевна Прилепачева еще раз акцентировала внимание участников симпозиума на том, что выбор лекарствен-

ного препарата в каждом конкретном случае должен зависеть от возбудителя (*Candida albicans*/non-*albicans*), тяжести клинического течения заболевания, частоты рецидивов (более или менее 4 в год), наличия микстинфекции и сопутствующих состояний (беременность, ВИЧ, сахарный диабет и др.). Необходимо учитывать, что только комплексный подход к данной проблеме позволит повысить эффективность лечения ВВК.



### Фунгицидная активность флуконазола: новые данные

эргостерола, основного компонента клеточной мембраны грибов. В низких концентрациях флуконазол нарушает биосинтез клеточной мембраны грибов, что приводит к развитию фунгистатического эффекта (задержке роста). При достижении высоких концентраций вследствие перекисного окисления и других процессов в клетке происходит гибель гриба (фунгицидный эффект).

На фармакологическом рынке в значительном количестве представлены дженерики, в состав которых входит флуконазол. Как правило, препараты-дженерики должны быть эквивалентны оригинальному препарату по действующему веществу, фармакологическим показателям и терапевтической эффективности. Однако они могут отличаться по составу дополнительных веществ, способу синтеза действующего вещества и другим параметрам. «В связи с тем, что дженерики положено сравнивать с оригинальным препаратом по разным параметрам, целью нашего исследования было оценить *in vitro* фунгицидную активность антимикотиков на лабораторных культурах *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis*», – пояснила проф. Т.М. Желтикова. В работе были использованы оригинальный препарат Дифлюкан, содержащий флу-

коназол, а также ряд дженериков флуконазола. Препараты исследовались в двух концентрациях: 150 мг/мл и 2 мг/мл. В качестве контроля применялся оригинальный препарат Дифлюкан для внутривенного введения в концентрации 2 мг/мл. Работа проводилась двойным слепым методом, каждый эксперимент имел трехкратную повторность. Зоны ингибции роста грибов измеряли в миллиметрах. Чем больше зона ингибции роста гриба, тем выше фунгицидная активность препарата.

При изучении фунгицидной активности препарата Дифлюкан и различных дженериков выяснилось, что этим свойством обладают все исследуемые препараты, однако проявляется оно в различной степени. При сравнительном изучении различных препаратов, содержащих флуконазол, наибольшую статистически достоверную фунгицидную активность на всех трех модельных видах дрожжей, как при максимальной, так и при минимальной концентрации, показал оригинальный препарат, то есть Дифлюкан. Как отметила проф. Т.М. Желтикова, наиболее чувствительными к Дифлюкану видами оказались *C. albicans* и *C. parapsilosis*. Дифлюкан также статистически достоверно более сильно подавляет рост *C. glabrata*, чем исследованные дженерики. 🍷

Очевидно, что успех лечения генитальных кандидозов зависит от выбора эффективного антимикотика. О результатах исследований по оценке фунгицидной активности антимикотиков на основе флуконазола рассказала проф. Татьяна Михайловна ЖЕЛТИКОВА (д. б. н., зав. Лабораторией НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН).

Флуконазол – антимикотик для системного применения. Препараты на его основе особенно хорошо зарекомендовали себя при лечении микозов, вызванных дрожжами рода *Candida*. По биохимической структуре флуконазол является производным триазола и функционально работает как высокоактивный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетках грибов. Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование



# Литература

Е.В. УВАРОВА

Гормональная контрацепция: что это такое, какой она бывает, зачем и кому она нужна, как ее применять?

1. Worldbank population data: IMS MIDAS data, 2008 // www.imshealth.com.
2. Statistics Canada // www.statcan.gc.ca.
3. Statistics Sweden // www.scb.se.
4. Abortion Statistics, England and Wales: 2007 // www.dh.gov.uk.
5. Abortion Surveillance – United States, 2006. MMWR Surveillance Summary. 2009. Vol. 58. № SS08. P. 1–35 // www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5808a1.htm.
6. Guttmacher Institute. NY // http://www.guttmacher.org/index.html.
7. Russia: estimates based on unpublished data of Rosstat/MOHSD // www.thegovmonitor.com.
8. Singh S., Darroch J.E., Ashford L.S., Vlassoff M. Adding it up: the costs and benefits of investing in family planning and maternal and newborn health. Alan Guttmacher Institute & UNFPA. Report 2003 // www.guttmacher.org.
9. Speidel J.J., Harper C.C., Shields W.C. The potential of long-acting reversible contraception to decrease unintended pregnancy // Contraception. Vol. 78. 2008. № 3. P. 197–200.
10. Dinger J.C., Heinemann L.A.J., Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation // Contraception. Vol. 75. 2007. № 5. P. 344–354.
11. Pan-European FC study. 2006.
12. Schindler A.E. Differential effects of progestins: European Progestin Club // Maturitas. Vol. 46. 2003. Suppl. 1. P. 83–87.
13. Острейкова Л.И., Прилепская В.Н., 2008.
14. Kuhl H., 1991.
15. Dunson D.B., Baird D.D., Colombo B. Increased infertility with age in men and women // Obstet. Gynecol. Vol. 103. 2004. № 1. P. 51–56.

Е.В. УВАРОВА, Н.М. ВЕСЕЛОВА, И.А. САЛЬНИКОВА

Эффективные подходы к лечению пациенток с маточными кровотечениями в пубертатном периоде и сопутствующими патологическими состояниями

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. 332 с.
2. Богданова Е.А. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии заболеваний репродуктивной системы у девочек // РМЖ. Т. 9. 2001. № 19. С. 829–833.
3. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода: патогенез, диагностика, лечение: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007. 274 с.
4. Веселова Н.М. Оценка эффективности различных методов регулирующей терапии у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода // Проблемы репродукции: Материалы первого международного конгресса по репродуктивной медицине. М.: Медиа Сфера, 2006. С. 38–39.
5. Гайваронская Е.Б. Психотерапия в комплексном лечении ювенильных маточных кровотечений: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 21 с.
6. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.
7. Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа» в детской гинекологии // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сб. науч. трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. М., 2000. 55 с.
8. Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 149 с.
9. Дебольская А.И., Веселова Н.М. Некоторые спорные вопросы классификации, этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006. № 2. С. 28–32.
10. Дикушина Е.А. Марвелон в терапии ювенильных маточных кровотечений // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сб. науч. трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. М., 2000. С. 55–56.
11. Йен С.С.К., Джаффе Р.В. Репродуктивная эндокринология: В 2 т. / Пер. с англ. М.: Медицина, 1998. Т. 1. 704 с.
12. Кобозева Н.В., Кротин П.Н. Генеративная функция женщин, страдающих ювенильными маточными кровотечениями // Вторая Всероссийская конференция по гинекологии детей и подростков: Тезисы докладов. М., 1990. С. 91.
13. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. С. 154–212.
14. Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения // Вестн. РААГ. 1995. № 2. С. 88–94.
15. Кузнецова М.Н. Ювенильные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2006. С. 274–292.
16. Лободина И.М. Оптимизация терапии маточных кровотечений пубертатного периода: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 150 с.
17. Микиртумов Б.Е. Нервно-психические нарушения при функциональных расстройствах менструального цикла в пубертатном периоде: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Л., 1987. 27 с.
18. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Патогенез ювенильных маточных кровотечений у больных с латентными формами нарушений системы гемостаза // Вестн. РААГ. 2000. № 3. С. 34–38.
19. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2000. 592 с.
20. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (настольная книга детского гинеколога) / Под ред. Е.В. Уваровой. М.: Триада Х, 2008. 176 с.
21. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. М.: Литтерра, 2009. С. 269–300.
22. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Железодефицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода // РМЖ. Т. 12. 2004. № 13. С. 783–785.
23. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 3. С. 30–37.



# Литература

24. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Обоснование выбора гестагенов для лечения маточных кровотечений в пубертатном периоде // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 2. С. 61–63.
25. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Мешикова И.П., Сальникова И.А. К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода // РМЖ. Т. 13. 2005. № 1. С. 48–51.
26. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова И.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек-подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 28–33.
27. Fraser I.S., Critchley H.O.D., Munro M.G., Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? // Hum. Reprod. Vol. 22. 2007. № 3. P. 635–643.
28. Casablanca Y. Management of dysfunctional uterine bleeding // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. Vol. 35. 2008. № 2. P. 219–234.
29. Endometrial bleeding / The ESHRE Capri workshop group // Hum. Reprod. Update. Vol. 13. 2007. № 5. P. 421–431.
30. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis // Clin. Infect. Dis. Vol. 39. 2004. № 7. P. 990–995.
31. Hickey M., Higham J.M., Fraser I.S. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 4. CD001895.
32. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 4. CD000154.
33. Benjamins L.J. Practice guidelines: evaluation and management of abnormal vaginal bleeding in adolescents // J. Pediatr. Health Care. Vol. 23. 2009. № 3. P. 189–193.
34. Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. № 1. CD001016.
35. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. CD000249.
36. Lethaby A., Augood C., Duckitt K., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 4. CD000400.
37. Palep-Singh M., Prentice A. Epidemiology of abnormal uterine bleeding // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. Vol. 21. 2007. № 6. P. 887–890.
38. Strickland J.L., Wall J.W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. Vol. 30. 2003. № 2. P. 321–335.
39. Sundström A., Seaman H., Kieler H., Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database // BJOG. Vol. 116. 2009. № 1. P. 91–97.

Е.В. УВАРОВА, Ю.П. ГРИГОРЕНКО

Принципы терапии формирующегося синдрома поликистозных яичников у подростков

1. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 2006. № 4. С. 73–78.
2. Carmina E., Lobo R.A. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission // Hum. Reprod. Vol. 12. 1997. № 4. P. 663–666.
3. Hasan J.A., Memon G.U. Impact of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome // J. Coll. Physicians Surg. Pak. Vol. 15. 2005. № 11. P. 712–715.
4. Lobo R.A., Goebelsmann U., Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 57. 1983. № 2. P. 393–397.
5. Macleod A.F., Wheeler M.J., Gordon P. et al. Effect of long-term inhibition of gonadotrophin secretion by the gonadotrophin-releasing hormone agonist, buserelin, on sex steroid secretion and ovarian morphology in polycystic ovary syndrome // J. Endocrinol. Vol. 125. 1990. № 2. P. 317–325.
6. Henzl M.R., Polan M.L. Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle issues // J. Reprod. Med. Vol. 49. 2003. № 3. P. 162–174.
7. Miller L., Hughes J.P. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial // Obstet. Gynecol. Vol. 101. 2003. № 4. P. 653–661.
8. Yilmaz M., Biri A., Karakoç A. et al. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome // J. Endocrinol. Invest. Vol. 28. 2005. № 11. P. 1003–1008.

И.С. ДОЛЖЕНКО, И.Л. БРИН, М.Л. ДУНАЙКИН

Терапия нарушений менструального цикла у девочек с гипоталамической дисфункцией

1. Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., Эдельштейн Э.А. Вегетативные синдромы у детей (диагностика и лечение): Методические рекомендации. М., 1990. 30 с.
2. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Вознякевич С.Д. Врожденные предпосылки лево- и правополушарных дисфункций мозга у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Т. 52. 2007. № 4. С. 55–59.
3. Неврология для врачей общей практики / Под ред. А.М. Вейна. М.: Эйдос Медиа, 2001. 504 с.
4. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Русфармамед, 1995. 214 с.
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. 360 с.
6. Стурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами. Новосибирск: Наука, 2001. 134 с.



# Литература

Е.В. УВАРОВА, З.Х. КУМЫКОВА

ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004. С. 17–22.
2. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб.–М.: Медицина, 2003. 42 с.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. 2001. Т. 2. № 2. С. 2–4.
4. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, Й. Паавонен, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 6–7.
5. Розовская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 15–17.
6. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. М., 2006. С. 230–231.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Статистический ежегодный сборник / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
8. Waxman A.G. Cervical cancer screening in the early post vaccine era // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* Vol. 35. 2008. № 4. P. 537–548.
9. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // *J. Clin. Virol.* Vol. 32. 2005. Suppl. 1. P. S16–S24.
10. Brown D. et al. HPV types 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic types in addition to 16/18. Abstract G-1720b / The 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Chicago, 17–20 Sept. 2007).
11. Cripe T., Alderboru A., Anderson R., Pakkinen S., Bergman T., Haugen T., Petterson V. Human papillomavirus and cervical cancer // *New Biol.* 1995. Vol. 199. P. 450–463.
12. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis // *Int. J. Cancer.* Vol. 124. 2009. № 7. P. 1626–1636.
13. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // *New Engl. J. Med.* Vol. 356. 2007. № 19. P. 1944–1956.
14. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide // IARC CancerBase. № 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
15. Frisch M., Fenger C., van den Brule A.J.C., Sørensen P., Meijer C.J.L.M., Walboomers J.M.M., Adami H.O., Melbye M., Glimelius B. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses // *Cancer Res.* Vol. 59. 1999. № 3. P. 753–757.
16. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* Vol. 356. 2007. № 19. P. 1928–1943.
17. GLOBOCAN database // [www-dep.iarc.fr/](http://www-dep.iarc.fr/) last access 25.01.2007.
18. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9447. P. 1757–1765.
19. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9574. P. 1693–1702.
20. Kitchener H.C., Almonte M., Wheeler P. et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial // *Br. J. Cancer.* Vol. 95. 2006. № 1. P. 56–61.
21. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* Vol. 35. 2008. № 4. P. 633–643.
22. Muñoz N., Bosch F., Castellsagué X., Díaz M., de Sanjose S., Hammouda D., Shah K.V., Meijer C.J.L.M. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int. J. Cancer.* Vol. 111. 2004. № 2. P. 278–285.
23. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young woman: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9580. P. 2161–2170.
24. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // *Int. J. Cancer.* Vol. 118. 2006. № 12. P. 3030–3044.
25. Pulendran B., Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development // *Cell.* Vol. 124. 2006. № 4. P. 849–863.
26. Stanley M., Gissmann L., Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination – implications for second generation vaccines // *Vaccine.* Vol. 26. 2008. Suppl. 10. P. K62–K67.
27. Tristan A., Flander A. Human papillomavirus (including vaccines) // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2007. № 17. P. 324–329.
28. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 // *Vaccine.* Vol. 24. 2006. № 27–28. P. 5571–5583.
29. Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // *J. Infect. Dis.* Vol. 199. 2009. № 7. P. 936–944.
30. Waggoner S.E. Cervical cancer // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9376. P. 2217–2225.

Е.В. УВАРОВА, Н.Х. ЛАТЫПОВА

Неспецифический вульвовагинит у девочек: оценка клинической эффективности лечения

1. Уварова Е.В. Интимная гигиена девочек // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2010. № 2. С. 82–86.
2. Гуркин Ю.А. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 5. С. 15–21.
3. Розанова И.Е. История интимной гигиены // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 3. С. 85–95.
4. Коломейцев М.Г. Репродуктивное образование и гигиена // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 2. С. 83–92.
5. Лосева О.К., Бехало В.А., Сысолятина И.А. Инфекции, передаваемые половым путем, – угроза репродуктивному здоровью подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009. № 6. С. 74–87.



# Литература

И.А. КИСЕЛЕВА

Развивающая и поддерживающая гормональная терапия у пациенток с XY-дисгенезией гонад

1. Богданова Е.А., Дзенис И.Г., Розовский И.С. О тактике ведения больных со смешанной формой дисгенезии гонад // Акуш. и гинекол. 1977. № 7. С. 20–23.
2. Пищулин А.А., Яровая И.С., Тюльпаков А.Н., Манченко О.В. К вопросу о хирургической тактике при синдроме тестикулярной феминизации // Пробл. репродукции. 1999. Т. 5. № 5. С. 43–46.
3. Уварова Е.В., Мартыш Н.С., Сперанская Н.В., Шаваева В.А., Руднева Т.В., Карелов А.К. Состояние репродуктивной системы на фоне приема «натуральных» и «синтетических» эстрогенов в составе гормональной терапии у больных с дисгенезией гонад // Гинекология. 2000. № 1. С. 7–10.
4. Уварова Е.В., Богданова Е.А., Мартыш Н.С., Шаваева В.А., Руднева Т.В. Сравнительная оценка результатов применения «натуральных» и «синтетических» эстрогенов при дисгенезии гонад // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Т. XLVIII. № 2. С. 50–53.
5. Alikasifoglu A., Kandemir N., Çağlar M., Kotiloğlu E., Yordam N. Prepubertal gonadoblastoma in a 46,XY female patient with features of Turner syndrome // Eur. J. Pediatr. Vol. 155. 1996. № 8. P. 653–655.
6. Gibbons B., Tan S.Y., Yu C.C.-W., Cheah E., Tan H.L. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads // J. Paediatr. Child Health. 1999. Vol. 35. № 2. P. 210–213.
7. Hanley N.A., Hagan D.M., Clement-Jones M. et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development // Mech. Dev. Vol. 91. 2000. № 1–2. P. 403–407.
8. Lau Y.-F.C., Chou P.M., Iezzoni J.C., Alonzo J.A., Kömüves L.G. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma // Cytogenet. Cell Genet. Vol. 91. 2000. № 1–4. P. 160–164.
9. Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 86. 2001. № 7. P. 3061–3069.
10. Tanaka Y., Sasaki Y., Tachibana K. et al. Testicular juvenile Granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism // Am. J. Surg. Pathol. Vol. 18. 1994. № 3. P. 316–322.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, В.И. КИСЕЛЕВ, Д.В. ЗАЛЕТАЕВ, И.П. ЕВТИНА

Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 1. С. 26–30.
2. Залетав Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2004. № 3. С. 46–49.
3. Землякова В.В., Жевлова А.И., Стрельников В.В. и др. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях // Молекул. биол. 2004. Т. 38. № 2. С. 213–223.
4. Кекева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И., Соловьева Ю.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2006. № 3. С. 46–49.
5. Киселев В.И., Аирафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии профилактики // Гинекология. 2004. Т. 6. № 4. С. 174–180.
6. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2003. 440 с.
7. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 2004. С. 5–9.
8. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гинек. 2006 (приложение). С. 51–56.
9. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-Медиа, 2001. 112 с.
10. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение): Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 136 с.
11. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия. Атлас. М.: МИА, 2006. 104 с.
12. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А. и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 4. С. 26–32.
13. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide // IARC Cancer Base. 2004. № 5. Version 1.0. Lyon: IARC Press. (www-dep.iarc.fr).
14. House M.G., Guo M., Iacobuzio-Donahue C., Herman J.G. Molecular progression of promoter methylation in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas // Carcinogenesis. Vol. 24. 2003. № 2. P. 193–198.
15. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system // Gynecol. Oncol. Vol. 82. 2001. № 2. P. 516–522.
16. Duffy M.J., Napieralski R., Martens J.W.M., Span P.N., Spyrtos F., Sweep F.C.G.J., Brunner N., Foekens J.A., Schmitt M. Methylated genes as new cancer biomarkers // Eur. J. Cancer. Vol. 45. 2009. № 3. P. 335–346.
17. Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn L.J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 32. Suppl. 1. P. S.43–S.51.
18. Emerging issues on HPV infections: From science to practice / Ed. by J. Monsonego. Basel: Karger, 2006. 276 p. // www.content.karger.com.
19. Ressler S., Scheiden R., Dreier K. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin. Cancer Res. Vol. 13. 2007. № 23. P. 7067–7072.
20. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial // BMJ. 2007. Vol. 335. № 7609. P. 28–38.
21. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., Sellors J., Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int.



# Литература

- J. Gynaecol. Obstet. Vol. 89. 2005. Suppl. 2. P. S4–S12.
22. *Snijders P.J.F., van den Brule A.J.C., Meijer C.J.L.M.* The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity // *J. Pathol.* Vol. 201. 2003. № 1. P. 1–6.
23. *Solomon D., Schiffman M., Tarone R.* Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. // *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 93. 2001. № 4. P. 293–299.
24. *Verguts J., Bronselaer B., Donders G., Arbyn M., Van Eldere J., Drijkoningen M., Poppe W.* Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation // *BJOG.* Vol. 113. 2006. № 11. P. 1303–1307.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, А.Э. КАДЫРОВА

Бактериальный вагиноз: особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики

1. *Анкирская А.С.* Бактериальный вагиноз // *Акуш. и гинекол.* 2005. № 3. С. 10–13.
2. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. Спб.: Нева-Люкс, 2001. 364 с.
3. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001. 112 с.
4. *Назаренко З.Н.* Активность ферментов и их роль при ПВИ нижнего отдела генитального тракта: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
5. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р.* Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 18. С. 79–81.
6. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.* Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом // *Гинекология.* 2006. Т. 8. № 1. С. 14–16.
7. *Роговская С.И., Прилепская В.Н.* Бактериальный вагиноз и папилломавирусная инфекция // *Гинекология.* 2002. Т. 4. № 3. С. 126–130.
8. *Серов В.Н.* Рациональная терапия влагалищных инфекций // *Гинекология.* 2005. Т. 7. № 2. С. 115–118.
9. *Сидорова И.С., Боровкова Е.И.* Прогнозирование осложнений беременности в I триместре у женщин с дисбактериозом половых путей // *Врач.* 2005. № 6. С. 32–34.
10. *Antonio M.A.D., Rabe L.K., Hillier S.L.* Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* Vol. 192. 2005. № 3. P. 394–398.
11. *Aroutcheva A.A., Simoes J.A., Behbakht K., Faro S.* *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems // *Clin. Infect. Dis.* Vol. 33. 2001. № 7. P. 1022–1027.
12. *Bradshaw C.S., Morton A.N., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M., Fairley C.K.* Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis // *Obstet. Gynecol.* Vol. 106. 2005. № 1. P. 105–114.
13. *Chiaffarino F., Parazzini F., De Besi P., Lavezzari M.* Risk factors for bacterial vaginosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 117. 2004. № 2. P. 222–226.
14. *Larsson P.G., Platz-Christensen J.J., Dalaker K., Eriksson K., Fåhraeus L., Irminger K., Jerve E., Stray-Pedersen B., Wölner-Hanssen P.* Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* Vol. 79. 2000. № 5. P. 390–396.
15. *Luni Y., Munim S., Qureshi R., Tareen A.L.* Frequency and diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* Vol. 15. 2005. № 5. P. 270–272.
16. *Porozanova V., Bozanova S.* *Akush Ginekol (Sofia).* 2000. Vol. 39. № 2. P. 34–35.
17. *Wolrath H., Ståhlbom B., Hallén A., Forsum U.* Trimethylamine and trimethylamine oxide levels in normal women and women with bacterial vaginosis reflect a local metabolism in vaginal secretion as compared to urine // *APMIS.* Vol. 113. 2005. № 7–8. P. 513–516.

И.С. СИДОРОВА, М.Н. ЖОЛОБОВА, Н.В. ВЕДЕРНИКОВА, Ша-Ша, М.Б. АГЕЕВ

Эффективность лечения заболеваний шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Аскольская С.И.* Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомии, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами // *Кулаков В.И., Адамян Л.В.* Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000. С. 135–147.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. 411 с.
3. *Ащрафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
4. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 462 с.
5. *Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
6. *Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И.* Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснополянского. М.: Медицина, 1997. С. 54–59.
7. *Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А.* *Кольпоскопия.* Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1997. 108 с.
8. *Макаров О.В., Бахарева И.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Таранец А.Н.* Диагностическое значение исследования амниотической жидкости при внутриутробном инфицировании // *Акушерство и гинекология.* 2003. № 4. С. 3–4.
9. *Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б.* Ановуляция и инсулинорезистентность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
10. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-Медиа, 2001. С. 69–72.
11. *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой.* М.: МИА, 2003.
12. *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н. Прилепской.* М.: МЕДпресс-информ, 2005. 432 с.





# Литература

13. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // РМЖ. 2002. Т. 10. № 7. С. 336–339.
14. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2003. Т. 2. № 3. С. 5–9.
15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996.
16. Bromfield P.I., Duncan J.D. Cervical screening and teenage women // Rec. Adv. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 18. P. 155–160.
17. Coppleson M., Pixley E.C. Colposcopy of cervix // Gynecologic oncology: fundamental principles and clinical practice / Ed. by M. Coppleson, J.M. Monaghan, C.P. Morrow. 1995. Vol. I. P. 318–319.
18. Stoll P., Dallenbach G. Cytology in gynecological practice: an atlas of phase-contrast microscopy. Berlin: Heidelberg, 1997. P. 432–435.
19. Vinter-Jensen L., Juhl C.O., Dajani E.Z., Nielsen K., Djurhuus J.C. Chronic systemic treatment with epidermal growth factor induces smooth muscle cell hyperplasia and hypertrophy in the urinary tract of mature Goettingen minipigs // Br. J. Urol. Vol. 79. 1997. № 4. P. 532–538.

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА

Возрастные особенности нарушений мочеиспускания у женщин

1. Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006.
2. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988.
3. Iliadou A., Milson I., Pedersen N.L., Altman D. Risk of urinary incontinence symptoms in oral contraceptive users: a national cohort study from the Swedish Twin Register // Fertility and Sterility. Vol. 92. 2009. № 2. P. 428–433.
4. Townsend M.K., Curhan G.C., Resnick N.M., Grodstein F. Oral contraceptive use and incident urinary incontinence in premenopausal women // J. Urol. Vol. 181. 2009. № 5. P. 2170–2175.
5. Cody J.D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Glazener C.M.A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women // Cochrane database of systematic reviews. 2009. № 4. CD001405.
6. Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. Vol. 22. 2008. № 2. P. 391–405.
7. Koskela S., Lehtonen S., Santala M., Venhola M., Parpala-Spärman T., Lehenkari P. 17 $\beta$ -estradiol induces the proliferation of the in vitro cultured human urothelium // Scand. J. Urol. Nephrol. Vol. 43. 2009. № 3. P. 179–185.
8. Thielemann A., Wuttke W., Wuttke M., Seidlova-Wuttke D. Comparison of urodynamic effects of phytoestrogens equol, puerarin and genistein with these of estradiol 17 $\beta$  in ovariectomized rats // Exp. Gerontol. Vol. 45. 2010. № 2. P. 129–137.
9. Tomaszewski J., Adamiak-Godlewska A., Bogusiewicz M., Brzana W., Juszcak M., Rzeski W., Rechberger T. Collagen type III biosynthesis by cultured pubocervical fascia fibroblasts surrounding mono and multifilament polypropylene mesh after estrogens and tamoxifen treatment // Gynecol. Pol. Vol. 81. 2010. № 7. P. 493–500.
10. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone // Gen. Pharmacol. Vasc. Syst. Vol. 28. 1997. № 1. P. 13–22.
11. Cardozo L. Pregnancy and childbirth // Textbook of female Urology and Urogynaecology / Ed. by L. Cardozo, D. Staskin (1-st ed.). UK., 2002. P. 977–994.
12. Chaliha C., Bland J.M., Monga A., Stanton S.L., Sultan A.H. Pregnancy and delivery: a urodynamic viewpoint // Br. J. Obst. Gynaecol. Vol. 107. 2000. № 11. P. 1354–1359.
13. Rotveit G., Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study // Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 195. 2006. № 2. P. 433–438.
14. Santos P., Mendoça D., Alves O., Barbosa A.M. Prevalence and impact of stress urinary incontinence before and during pregnancy // Acta Med. Port. Vol. 19. 2006. № 5. P. 349–56.
15. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи // Пленум Правления Росс. общества урологов: Материалы. М., 2001. С. 21–41.

ООО «Медфорум»  
Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

### Образец заполнения платежного поручения

|   |               |              |                                   |
|---|---------------|--------------|-----------------------------------|
| ИНН 7713571722                              | КПП 771301001 | Сч. №        | 40702810700422001372              |
| Получатель ООО «Медфорум»                   |               |              |                                   |
| Банк получателя<br>ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва |               | БИК<br>Сч. № | 044525787<br>30101810100000000787 |

СЧЕТ № ЭФГ-11 от 15 декабря 2010 г.

Заказчик:  
Плательщик:

| №                 | Наименование товара   | Единица измерения | Количество | Цена    | Сумма   |
|-------------------|---|-------------------|------------|---------|---------|
| 1                 | Подписка на журнал<br>«Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии»<br>на 2011 год (комплект № 1–5) | шт.               | 1          | 2700-00 | 2700-00 |
| Итого:            |   |                   |            |         | 2700-00 |
| Без налога (НДС). |   |                   |            |         | -       |
| Всего к оплате:   |   |                   |            |         | 2700-00 |

Всего наименований 1, на сумму 2700.00  
Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



Всероссийский Конгресс  
с международным участием



# Амбулаторно- поликлиническая практика: проблемы и перспективы

В рамках Конгресса будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.



## Организаторы:

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития РФ  
Российское общество акушеров-гинекологов

Российское общество по контрацепции  
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии  
Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

**22–25 марта**  
**2011 года**

## Место проведения:

Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон,  
4-й этаж, Крокус Конгресс Холл (20-й зал)

 **МЕДИ Экспо**

Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru



www.mediexpo.ru  
www.ncagip.ru



Лидер  
фармацевтического  
рынка в Центральной  
и Восточной Европе

Более  
100 лет опыта  
в производстве  
и исследованиях

Современные  
методы лечения  
более чем  
в 100 странах

[www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)



ГЕДЕОН РИХТЕР

Высокое качество лечения  
на протяжении поколений

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

Реклама