

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

25
2015*акушерство
и гинекология №3*

Клинические исследования

Комплексное лечение хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-подростков с олигоменореей

Заболевания шейки матки как одна из причин отрицательного результата программ ВРТ

Гепарин и антиагреганты в профилактике осложнений беременности у женщин с хронической болезнью почек

Лекции для врачей

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: преимущества применения комбинированных топических препаратов

Медицинский форум

Актуальные методы предупреждения массивной кровопотери при кесаревом сечении

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

ВАГИФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол
СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ



ЛЕЧЕНИЕ

- ✓ бактериального вагиноза
- ✓ бактериальных (неспецифических) вагинитов
- ✓ вагинитов, вызванных смешанной инфекцией (трихомонады, гарднереллы, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, микопlasма, уреapлазма)



Рег. уд. ЛП-001339

Реклама



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Вагиферон®
утверждена Минздравсоцразвития РФ (ЛП 001339-081211)



Отпуск по рецепту
Информация для специалистов

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с текстом инструкции по медицинскому применению.

Эффективная
фармакотерапия. 25/2015.
Акушерство
и гинекология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА,

В.Е. БАЛАН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,

О.А. ГРОМОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,

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

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,

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

А.Л. ТИХОМИРОВ, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

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

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 57946

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedr.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Клинические исследования

- Е.И. ПРОКОПЕНКО, И.Г. НИКОЛЬСКАЯ
Улучшение перинатальных исходов на фоне применения антиагрегантов и гепарина при хронической болезни почек разных стадий 4
- Н.А. ТАТАРОВА, Е.А. ПУСТЫННАЯ, И.В. МИЛИЧЕНКО
Оптимизация ведения пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами вспомогательных репродуктивных технологий 14
- В.О. АНДРЕЕВА, М.А. ЛЕВКОВИЧ
Современный подход к комплексному лечению неспецифического вульвовагинита у девочек-подростков с олигоменореей 24
- В.О. АНДРЕЕВА
Аменорея у пациенток с нервной анорексией – ожидать или лечить? 32
- М.Г. ВЕНЕДИКТОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА
Иммунокорректирующие препараты в комплексном лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ 38

Лекции для врачей

- Л.В. САПРЫКИНА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, О.А. САПРЫКИНА
Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза 42
- Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА
Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза 48

Медицинский форум

- Рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза: причины, следствия и последствия 52
- Профилактика патологической кровопотери при кесаревом сечении 62

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

Ye. KONEVA

e.koneva@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- Ye.I. PROKOPENKO, I.G. NIKOLSKAYA
Improving Pregnancy Outcomes in Women with Different Stages of Chronic Kidney Disease when Using Heparin and Antiplatelet Agents 4
- N.A. TATAROVA, Ye.A. PUSTYNNAYA, I.V. MILICHENKO
Optimizing Maintenance of Patients with Infectious and Inflammatory as well as Dysplastic Cervical Diseases before Applying Protocols of Assisted Reproductive Technologies 14
- V.O. ANDREYEVA, M.A. LEVKOVICH
Modern Approach to a Combination Therapy of Non-Specific Vulvovaginitis in Teenage Girls with Oligomenorrhea 24
- V.O. ANDREYEVA
Amenorrhea in Patients with Anorexia Nervosa – Wait or Treat? 32
- M.G. VENEDIKTOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA
Immunocorrecting Drugs in a Combination Therapy of Moderate and Severe Cervical Epithelial Dysplasia Associated with HPV Infection 38

Clinical Lectures

- L.V. SAPRYKINA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, O.A. SAPRYKINA
Endometriosis: a Pathogenetically Justified Hormone Therapy 42
- E.R. DOVLETKHANOVA
Modern Therapeutic Approaches in Treatment of Genital Infections and Bacterial Vaginosis 48

Medical Forum

- Relapsing Inflammatory Pelvic Diseases: Causes, Consequences and Sequelae 52
- Prevention of Pathological Blood Loss During Cesarean Section 62

3-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ

ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА 2015

18–19 СЕНТЯБРЯ 2015
ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ
МОСКВА, РОССИЯ

СОВМЕСТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- 6-й международный симпозиум по пластической хирургии
- 8-й всемирный конгресс превентивной и регенеративной медицины Pyramed

Эстетическая дерматология · Пластическая хирургия ·
Регенеративная медицина · Профилактическая
и антивозрастная медицина

www.amwc-russia.ru
www.euromedicom.com

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

Улучшение перинатальных исходов на фоне применения антиагрегантов и гепарина при хронической болезни почек разных стадий

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская²

Адрес для переписки: Елена Ивановна Прокопенко, renalnephron@gmail.com

Цель исследования: оценка эффективности применения гепарина и антиагрегантов для профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) первой – третьей стадий.

Материал и методы. В исследование включены 66 женщин с ХБП (40 пациенток с ХБП первой стадии, восемь – с ХБП второй стадии, 18 – с ХБП третьей стадии), имевшие в анамнезе желанные беременности. Выбранная группа женщин рассматривалась и как исследуемая, и как контрольная группа. Всего оценивались исходы 185 желанных беременностей. Были ретроспективно проанализированы исходы 117 анамнестических беременностей без использования антикоагулянтов и антиагрегантов (контрольная группа). Проспективно наблюдали за течением и исходом последующих 68 беременностей у тех же пациенток на фоне применения гепарина и дигипиридамола (две пациентки вынашивали две последние беременности на фоне приема гепарина и антиагрегантов) (исследуемая группа). Гепарин и дигипиридамола назначались с целью профилактики преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности.

Результаты. В исследуемой группе частота благоприятных исходов беременности была достоверно выше по сравнению с группой контроля – 66 из 68 (97,1%) против 58 из 117 (49,6%), $p < 0,001$. Никому из пациенток не потребовалась постоянная заместительная почечная терапия в течение 12 месяцев после родов. Улучшение исходов беременности наблюдалось у всех женщин вне зависимости от стадии ХБП.

Выводы. При ХБП первой – третьей стадии применение гепарина и дигипиридамола способствовало повышению частоты благоприятных исходов беременности – рождению живых детей и выживанию их в постнатальном периоде без значимого ухудшения почечной функции у матерей в течение года наблюдения после родов.

Ключевые слова: беременность, исходы, гепарин, антиагреганты, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность

Актуальность

Вероятность неблагоприятного исхода беременности у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) выше, чем в общей популяции, из-за повышенной частоты акушерских и перинатальных осложнений: преэклампсии, внутриутробной задержки роста плода, его антенатальной, интранатальной или постнатальной гибели, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, поздними потерями беременности. Причем риск такого исхода и для плода, и для матери нарастает по мере ухудшения функции почек [1, 2]. Несмотря на это, в настоящее время вероятность успешной беременности достаточно высока даже у женщин с хронической почечной недостаточностью (преимущественно ХБП третьей стадии, когда скорость клубочковой фильтрации составляет 30–59 мл/мин), особенно при соблюдении следующих условий: планирование беременности, интенсивное наблюдение командой специалистов, активная профилактика осложнений [2–6]. Преэклампсия – одно из наиболее грозных осложнений беременности – развивается после 16–18 недель гестации и проявляется артериальной гипертензией и протеинурией. Важнейшим патогенетическим механизмом преэклампсии служит дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов: снижение уровня фак-



тора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor – VEGF) и повышение уровня его растворимых рецепторов (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt1). Нарушение баланса приводит к неполноценной имплантации, снижению глубины инвазии трофобласта в спиральные артерии матки с последующим нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. У пациенток с преэклампсией нарушение баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами имеет взаимосвязь с поражением почек: установлена обратная корреляция между скоростью клубочковой фильтрации и sFlt-1 и прямая – между скоростью клубочковой фильтрации и VEGF [7].

Патологические процессы, приводящие к преэклампсии, начинаются задолго до появления клинических симптомов. Развернутая клиническая картина преэклампсии всегда свидетельствует о достаточно глубоком поражении органов и систем. Эффективной терапии преэклампсии в настоящее время не существует, обычно беременность прерывают, в том числе и на таких сроках гестации, когда шансы новорожденного на выживание минимальны.

С одной стороны, частота развития преэклампсии увеличивается у женщин с ХБП по мере ухудшения почечной функции, достигая 40% при уровне креатинина сыворотки 125–180 мкмоль/л и 60% и более – при значениях этого показателя выше 180 мкмоль/л [6]. С другой стороны, риск развития ХБП повышен у женщин, ранее перенесших преэклампсию, а острое почечное повреждение вследствие преэклампсии может существенно ускорить прогрессирование почечной недостаточности у женщин с ХБП. Эти явления отчасти можно объяснить общими патогенетическими механизмами ХБП и преэклампсии – дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, а также нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8].

Отсроченное развитие клинической симптоматики и отсутствие

действенных методов лечения диктуют необходимость поиска эффективной профилактики преэклампсии. С этой целью широко используются антитромбоцитарные препараты. Описано успешное применение комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола у женщин с заболеваниями почек [9]. По данным крупного систематического обзора, включившего более 32 000 пациенток с высоким риском преэклампсии, прием антитромбоцитарных препаратов (аспирина в низких дозах или дипиридамола) снижал риск преэклампсии, родов до 37 недель гестации и смерти новорожденных [10]. Однако необходимо подчеркнуть, что аспирин может назначаться только со второго триместра беременности, тогда как дипиридамолом разрешен к применению в любые сроки гестации.

При высоком риске преэклампсии применяются и прямые антикоагулянты. Доказано, что у женщин с антифосфолипидным синдромом исходы беременности улучшаются при приеме аспирина в малых дозах и гепарина [11–13]. Опубликованы данные сравнительного исследования с участием женщин, имеющих привычное невынашивание вследствие антифосфолипидного синдрома. Женщины получали терапию низкомолекулярным гепарином второго поколения бемипарином в дозе 2500 МЕ/сут или аспирином в дозе 100 мг/сут. Лечение проводилось с периода прегравидарной подготовки до 36-й недели беременности. Бемипарин обладает самой малой молекулярной массой среди всех используемых на сегодняшний день низкомолекулярных гепаринов. Благодаря этому бемипарин демонстрирует максимальное соотношение анти-Ха/анти-Па-факторной активности – 8:1, что обеспечивает выраженный антитромботический эффект при минимальном риске развития кровотечения [14, 15]. В группе лечения бемипарином частота рождения живых детей составила 86,25% по сравнению с 72,13% в группе пациенток, при-

нимавших аспирин. Масса тела новорожденных детей, чьи матери прошли курс лечения бемипарином, была выше, а осложнений со стороны матери и плода не наблюдалось [14, 15].

Аналогичное исследование по применению бемипарина для профилактики тромбоэмболических заболеваний провели испанские исследователи, доказавшие безопасность и эффективность применения бемипарина у беременных с тромбофилиями [17, 18]. Не столь однозначные данные были получены при исследовании антикоагулянтов как препаратов для профилактики неблагоприятного исхода беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, но без очевидных тромбофилий, хотя и в этом случае наблюдались положительные результаты. Например, при тяжелой преэклампсии в анамнезе прием гепарина в сочетании с аспирином в качестве профилактики преэклампсии, внутриутробной задержки роста плода и неблагоприятного исхода беременности более эффективен, чем применение с этой целью только аспирина [17–19].

В экспериментальных работах показана важная роль гепарина в процессе инвазии и дифференцировки трофобласта [20]. У женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии использование низкомолекулярного гепарина начиная с первого триместра и на протяжении всей беременности существенно снижало частоту ранних и поздних потерь плода [21]. Недавно проведенный метаанализ показал эффективность низкомолекулярного гепарина в профилактике повторных тяжелых связанных с патологией плаценты осложненных беременностей – преэклампсии, рождения детей с низким весом (менее 10-го перцентиля), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, поздних выкидышей [22]. В то же время систематический обзор, выполненный P.G. de Jong и соавт., не подтвердил снижение частоты акушерских осложнений у женщин с необъясни-

мым повторным невынашиванием беременности (имеющих или не имеющих врожденную тромбофилию) на фоне применения низкомолекулярных гепаринов и/или антиагрегантов. Однако авторы отмечают необходимость проведения в дальнейшем хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований [23]. Безусловно, важную роль в описанном выше профилактическом эффекте гепарина играет его антикоагулянтное действие. Беременность в норме является гиперкоагуляционным состоянием, но чрезмерная гиперкоагуляция способствует развитию осложнений, в том числе тяжелой преэклампсии [23]. По этой причине патогенетически оправданно применение гепарина, но его действие не ограничивается антикоагулянтным эффектом. Гепарин прямо и опосредованно участвует в адгезии бластоцисты к эндометрию и последующей инвазии [24], усиливает ангиогенез в кондиционированной клетками человеческой плаценты среде, что косвенно подтверждает роль дополнительных (неантикоагулянтных) эффектов гепарина в профилактике преэклампсии [25]. Имеются клинические данные о достоверном повышении уровня циркулирующего плацентарного фактора в третьем триместре беременности у женщин, получавших низкомолекулярный гепарин, при этом уровень sFlt1 был сравним с контрольной группой [26]. Эти находки могут объяснить эффективность низкомолекулярных гепаринов в профилактике осложнений беременности, связанных с патологией плаценты. Особенно важным условием профилактического действия антиагрегантов и гепарина, по нашему мнению, является их своевременное назначение на этапе планирования или в ранние сроки беременности (первый триместр), это позволяет добиться полноценной имплантации и плацентации и снизить риск развития преэклампсии [20]. Известно очень небольшое число работ, в которых изучалась эффективность использования гепарина

и антиагрегантов с целью улучшения исходов беременности у пациенток с ХБП, что и послужило побудительным мотивом при проведении нашего исследования.

Цель

Оценить эффективность применения гепарина и антиагрегантов для профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у женщин с ХБП первой – третьей стадии.

Материал и методы

Из 159 пациенток с ХБП, наблюдавшихся во время беременности в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) и у нефролога в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского, было отобрано 66 женщин, имевших в анамнезе желанные беременности. По этическим причинам невозможно провести рандомизированное сравнительное исследование эффективности влияния гепарина и антиагрегантов на исход беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью. В этой связи выбранная для изучения группа женщин рассматривалась и как исследуемая проспективная группа, и как ретроспективная контрольная. Во время анамнестических беременностей женщины не получали лечение антикоагулянтами и антиагрегантами. Во время последней (последних) беременностей, протекавших под наблюдением специалистов МОНИИАГ, эти же пациентки принимали дипиридамол и гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный). Сравнивались исходы желанных беременностей без использования антикоагулянтов и антиагрегантов (проанализированных ретроспективно) и результаты проспективного наблюдения за течением и исходом последующих беременностей у тех же пациенток на фоне применения гепарина и дипиридамола.

Всего оценивались исходы 242 беременностей, из них 185 желанных. 57 медицинских аборт, выполненных в прошлом по желанию женщин, не учитывались. На фоне использования гепарина и дипиридамола протекали 68 беременностей (две пациентки вынашивали две последние беременности на фоне приема гепарина и антиагрегантов) – исследуемая группа. Исходы 117 анамнестических беременностей без применения антикоагулянтов и антиагрегантов у тех же женщин оценивались ретроспективно – группа сравнения (контрольная) (рис. 1).

В исследуемой группе 41 беременность протекала при ХБП первой стадии, восемь – ХБП второй стадии, 19 – ХБП третьей стадии, а в группе сравнения – 79 беременностей – при ХБП первой стадии, 13 – ХБП второй стадии, 25 – ХБП третьей стадии. Стадия ХБП определялась в соответствии со значением скорости клубочковой фильтрации до беременности, поскольку из-за физиологических изменений почечного кровотока и плазматочка скорость клубочковой фильтрации возрастает уже в ранние сроки беременности [27, 28].

Беременности без профилактического применения антикоагулянтов и антиагрегантов протекали либо при той же стадии ХБП, либо ХБП была менее выраженной. Все пациентки в начале наблюдения в МОНИИАГ были проинформированы о высоком риске беременности для матери и для плода при ХБП, особенно при почечной недостаточности, однако женщины приняли решение о пролонгировании беременности.

Средний возраст на момент наступления последней беременности у пациенток с ХБП первой стадии составил $31,1 \pm 4,5$ года, с ХБП второй стадии – $30,2 \pm 5,7$ года, а с ХБП третьей стадии – $30,8 \pm 4,3$ года. Ни у кого из пациенток на момент зачатия (при последней беременности) не отмечалось обострения заболевания почек. В структуре причин ХБП всех стадий преобладали хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит (табл. 1).



Благоприятным исходом беременности считалось рождение ребенка без аномалий развития и выживание его в постнатальном периоде при отсутствии значимого ухудшения почечной функции у матери после родов (отсутствие стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации или снижение скорости клубочковой фильтрации менее чем на 25% от исходного уровня). Неблагоприятным исходом было решено считать антенатальную или интранатальную гибель плода, или смерть в младенческом возрасте (в течение первого года жизни), и/или стойкое снижение скорости клубочковой филь-

трации у матери на 25% и более от уровня до беременности, или необходимость начала постоянной заместительной почечной терапии в течение года после родов.

С ранних сроков беременности (первый триместр) или уже на этапе прегравидарной подготовки пациентки начинали получать гепарин в той или иной форме. 41 беременной один из препаратов низкомолекулярного гепарина один-два раза в сутки вводился подкожно: эноксапарин 0,4 мл = 4000 анти-Ха МЕ (n = 2), надропарин 0,3 мл = 2850 МЕ (n = 18), бемипарин 0,2 мл = 3500 анти-Ха МЕ (n = 5). Остальные женщины исследуемой группы получа-

ли нефракционированный гепарин по 5000 МЕ два-три раза в сутки или в ингаляциях через небулайзер по 12,5–25 000 МЕ два раза в сутки с интервалом 12 часов. Все пациентки принимали дипиридабол внутрь в дозе 225 мг/сут (по 75 мг три раза в день). Антикоагулянты отменялись не позднее чем за 12 часов до родов, но в первые сутки послеродового периода (не ранее чем через шесть часов после родов) введение гепарина возобновлялось и продолжалось в течение пяти-шести недель.

С целью коррекции артериального давления в плановом порядке применялись дигидропиридиновые



* В скобках указано число беременностей.

Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Структура нефрологических диагнозов у пациенток с ХБП разных стадий

Диагноз	ХБП первой стадии	ХБП второй стадии	ХБП третьей стадии
Хронический гломерулонефрит, %	57,5	62,5	44,4
Хронический пиелонефрит, %	30	12,5	27,7
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, %	7,5	–	11,1
Поликистоз почек, %	5	–	5,6
Волчаночный нефрит, %	–	–	5,6
Патология почечных сосудов, %	–	12,5	5,6
Нефропатия неясного генеза, %	–	12,5	–

антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин) иногда в сочетании с селективными бета-адреноблокаторами (биспролол, небиволол) и метилдопой. Лечение преэклампсии включало магниальную терапию, при этом суточная доза сульфата магния уменьшалась в соответствии со снижением скорости клубочковой фильтрации, также контролировался уровень магния сыворотки.

Для лечения анемии во время беременности использовались препараты железа перорально или парентерально в сочетании с фолиевой кислотой. При развитии в послеродовом периоде тяжелой анемии прием препаратов железа продолжался, кроме того добавлялись стимулирующие эритропоэз препараты длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета одно-два введения по 75–100 мкг подкожно).

При развитии фетоплацентарной недостаточности беременным вводили Эссенциале Н, Актовегин, Ксантинола никотинат парентерально. В случае фетоплацентарной недостаточности с повышенной сократительной активностью матки назначали бета-адреномиметики – Гинипрал внутрь или в/в капельно. При высоком риске досрочного родоразрешения (угроза преждевременных родов, преэклампсия) всем пациенткам в течение двух суток проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном (Дексазоном) в дозе 8 мг/сут в/м.

Статистическая обработка данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределе-

нию, были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и диапазона колебаний, качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

В группе проспективного наблюдения были проанализированы частота развития и тяжесть преэклампсии, а также сроки родоразрешения и масса тела детей при рождении (табл. 2). Частота преэклампсии на всех стадиях ХБП была выше, чем в общей популяции беременных, и возрастала по мере прогрессирования ХБП. При этом у беременных с ХБП третьей стадии преэклампсия развивалась достоверно чаще, чем у женщин с ХБП первой стадии (52,6 и 19,5% соответственно, $p = 0,015$). Тяжелая преэклампсия также наблюдалась чаще при ХБП третьей стадии по сравнению с ХБП первой стадии (21,0 против 2,4%, $p = 0,017$). Между беременностями на фоне ХБП второй и третьей стадии по этим показателям достоверных различий обнаружить не удалось. При сравнении беременностей, протекавших на фоне ХБП первой и второй стадии, отмечалась лишь тенденция к повышению частоты преэкламп-

сии в целом ($p = 0,088$) и умеренной преэклампсии ($p = 0,068$) при ХБП второй стадии, хотя преэклампсия при ХБП второй стадии встречалась более чем в два раза чаще. По-видимому, отсутствие статистической достоверности объясняется небольшим числом пациенток с ХБП второй стадии.

Медиана срока родов при беременностях у женщин с ХБП третьей стадии, как и медиана массы тела детей при рождении, была достоверно ниже по сравнению с беременностями, протекавшими на фоне ХБП первой и второй стадии.

Ни в одном случае у беременных и новорожденных не наблюдалось серьезных геморрагических осложнений. Никто из женщин не нуждался в заместительной почечной терапии в течение 12 месяцев после родов.

При сравнении исходов беременностей у пациенток с ХБП всех стадий оказалось, что в группе с профилактическим применением гепарина и дипиридамола по сравнению с группой без использования антикоагулянтов и антиагрегантов благоприятных исходов беременности было достоверно больше – 66 из 68 (97,1%) против 58 из 117 (49,6%), $p < 0,001$ (табл. 3). При этом беременности в исследуемой группе развивались в заведомо менее благоприятных условиях – при большем стаже ХБП, а у части женщин и при более выраженном снижении почечной функции.

Мы также провели анализ исходов беременностей в зависимости от стадии ХБП у женщины. У пациенток с ХБП первой стадии при использовании гепарина и анти-

Таблица 2. Частота преэклампсии, сроки родов и масса тела детей при рождении – данные пациенток с ХБП первой – третьей стадией, принимавших гепарин и дипиридамола

Показатель	ХБП первой стадии (41)*	ХБП второй стадии (8)*	ХБП третьей стадии (19)*	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Преэклампсия, всего, %	19,5	50	52,6	0,088	NS	0,015
Преэклампсия умеренная, %	17,1	50	31,6	0,068	NS	NS
Преэклампсия тяжелая, %	2,4	0	21	NS	NS	0,017
Медиана срока родов (мин.; макс.), нед.	38 (36; 39)	38 (37,5; 39)	36 (25; 38,5)	NS	0,006	< 0,001
Медиана массы тела детей при рождении (мин.; макс.), г	3110 (2120; 4000)	3290 (2430; 3890)	2485 (670; 3400)	NS	0,002	< 0,001

* Число беременностей.

Примечание. p₁₋₂ – различия между группами ХБП первой стадии и ХБП второй стадии; p₂₋₃ – различия между группами ХБП второй стадии и ХБП третьей стадии; p₁₋₃ – различия между группами ХБП первой стадии и ХБП третьей стадии; NS – различия статистически недостоверны.



Таблица 3. Исходы беременностей у женщин с ХБП первой – третьей стадией без применения антикоагулянтов и антиагрегантов и на фоне использования гепарина и дипиридамола

Группа	Неблагоприятный исход беременности	Благоприятный исход беременности
Без гепарина и антиагрегантов	59	58
С профилактическим применением гепарина и дипиридамола	2	66*

* Разница достоверна по сравнению с группой без использования антикоагулянтов и антиагрегантов, $p < 0,001$.

агрегантов беременности имели благоприятный исход в 100% случаев, в то же время анамнестические беременности у этих женщин в 49,4% случаев закончились неудачей, $p < 0,001$ (рис. 2). При ХБП второй стадии получены сходные результаты: на фоне применения антикоагулянтов и антиагрегантов все исходы были благоприятными, а в группе сравнения доля неблагоприятных исходов составила 46,2% (рис. 3). Статистические различия только стремились к достоверности ($p = 0,076$), вероятно, из-за небольшого числа пациенток в данной группе. У пациенток с ХБП третьей стадии при последней беременности использование гепарина и дипиридамола достоверно повышало долю благоприятных исходов беременности: их было 89,5% в исследуемой группе и только 44% в ретроспективной группе сравнения ($p = 0,005$), хотя эти женщины имели уже явную хроническую почечную недостаточность (рис. 4).

Обсуждение

В сравнительном ретроспективно-проспективном исследовании влияния гепарина и антиагрегантов на исход беременности при ХБП с участием 66 пациенток с ХБП (всего 185 желанных беременностей), было получено достоверное улучшение исходов для плода при проведении профилактики дипиридамолом и гепарином осложнений, связанных с патологией плаценты. Если в исследуемой группе было 97,1% (66 из 68) успешных беременностей, то в контрольной группе (без применения антиагрегантов и антикоагулянтов) только 49,6% (58 из 117). Это несмотря на то что, стаж ХБП у пациенток контрольной группы был меньше и у части женщин к моменту последней беременности

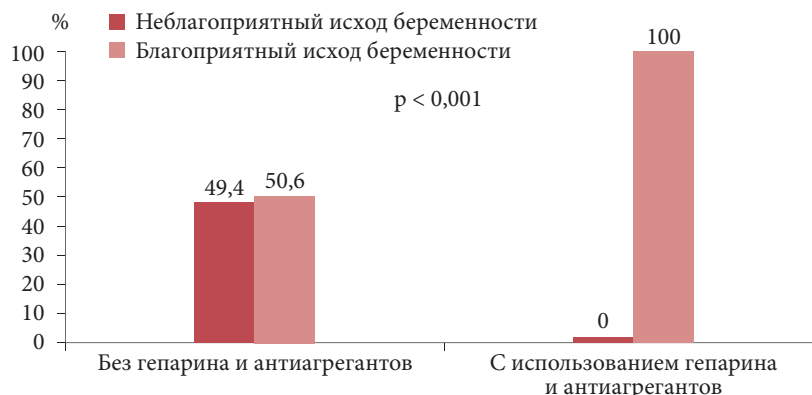


Рис. 2. Исходы беременностей на фоне использования гепарина и антиагрегантов и без применения этих препаратов у пациенток с ХБП первой стадии

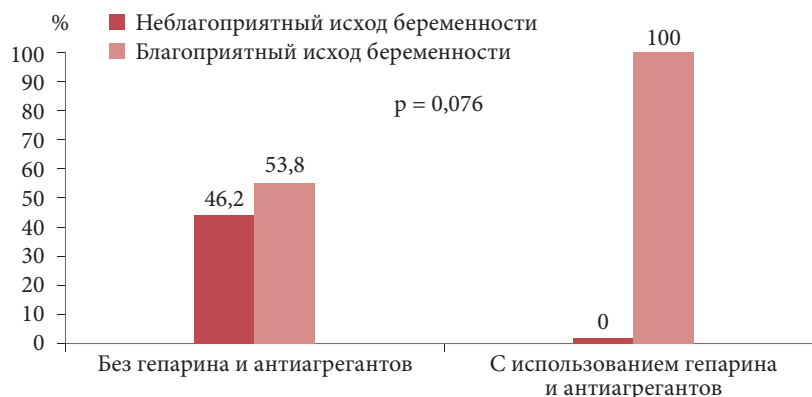


Рис. 3. Исходы беременностей на фоне использования гепарина и антиагрегантов и без применения этих препаратов у пациенток с ХБП второй стадии

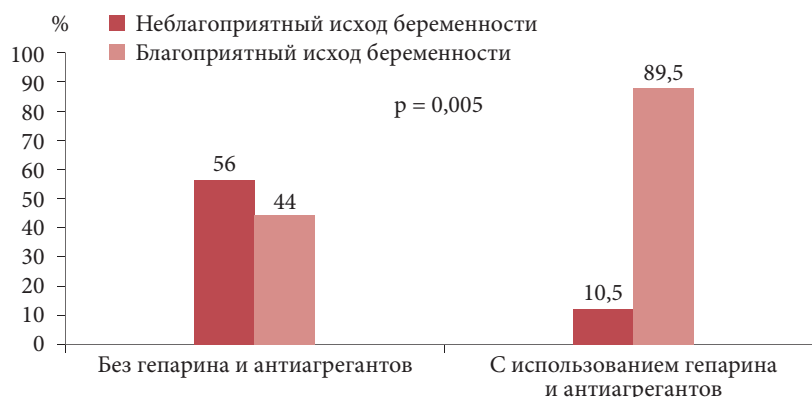


Рис. 4. Исходы беременностей на фоне использования гепарина и антиагрегантов и без применения этих препаратов у пациенток с ХБП третьей стадии

акушерство

(а именно последние беременные вошли в исследуемую группу) произошло снижение почечной функции. Статистически значимое улучшение исхода беременности наблюдалось у всех пациенток вне зависимости от стадии ХБП (в исследовании включены беременные с ХБП первой – третьей стадии). Несмотря на более высокую по сравнению с общей популяцией частоту преэклампсии и более раннее родоразрешение (особенно при ХБП третьей стадии), у большинства пациенток, получавших во время беременности гепарин и дипиридамола, родились живые дети, которые выжили в постнатальном периоде. Беременность у этих женщин не привела к существенному снижению почечной функции по крайней мере в течение одного года наблюдения после родов. Безусловно, данное исследование имеет существенные недостатки: оно относительно небольшое по числу включенных больных, не рандомизированное, не полностью проспективное (беременности контрольной группы анализировались ретроспективно). Кроме того, женщины принимали разные

препараты гепарина, способы введения которого не были унифицированы: часть пациенток получала нефракционированный гепарин подкожно, другая часть – в виде ингаляций, а третья – один из препаратов низкомолекулярного гепарина подкожно.

Можно предположить, что на улучшение исходов беременностей на фоне профилактики осложненной гепарином и дипиридамолом оказал влияние «эффект центра»: более тщательное наблюдение и возможность более полного обследования пациенток в научно-исследовательском институте, лучшая техническая оснащенность параклинических подразделений, раннее распознавание осложнений и их лечение, своевременное принятие решений о необходимости досрочного родоразрешения, наличие современной неонатологической службы и т.д. Тем не менее наиболее существенным отличием протокола ведения беременных с ХБП, применявшегося в МОНИИАГ, стало использование гепарина и дипиридамола с ранних сроков беременности, что, как мы считаем, и позволило добиться высокой

частоты благоприятных исходов беременности у женщин с неблагоприятным соматическим статусом и отягощенным акушерским анамнезом.

Выводы

У женщин с ХБП первой – третьей стадии применение гепарина и дипиридамола способствует повышению частоты благоприятного исхода беременности – рождению живых детей и их выживанию в постнатальном периоде без ускорения прогрессирования ХБП у матерей.

Препараты низкомолекулярных гепаринов наиболее удобны для длительного применения во время беременности и обладают оптимальным фармакокинетическим профилем, обеспечивающим пациенткам с ХБП стабильный клинический эффект.

Для уточнения механизмов благоприятного влияния антикоагулянтов и антиагрегантов на исход беременности при ХБП и разработки оптимальных режимов применения данных препаратов у беременных с заболеваниями почек требуются дальнейшие исследования. ♡

Литература

1. Piccoli G.B., Attini R., Vasario E. et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 5. P. 844–855.
2. Piccoli G.B., Fassio F., Attini R. et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. Suppl. 3. P. 111–118.
3. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15. № 2. С. 124–134.
4. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Повторная успешная беременность и необычное течение преэклампсии у пациентки с почечным аллотрансплантатом // Клиническая нефрология. 2014. № 5. С. 36–39.
5. Smyth A., Radovic M., Garovic V.D. Women, renal disease and pregnancy // Adv. Chronic Kidney Dis. 2013. Vol. 20. № 5. P. 402–410.
6. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7637. P. 211–215.
7. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В. и др. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Взгляд нефролога // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. № 1. С. 13–21.
8. Van der Graaf A.M., Toering T.J., Faas M.M., Lely A.T. From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. Suppl. 3. P. iii51–57.
9. Рогов В.А., Тареева И.Е., Сидорова И.С. Ацетилсалициловая кислота и Курантил в профилактике осложнений беременности при гломерулонефрите и гипертонической болезни // Терапевтический архив. 1993. Т. 65. № 6. С. 65–68.
10. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 2. CD000492.
11. Bouvier S., Cochery-Nouvellon E., Lavigne-Lissalde G. et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study // Blood. 2014. Vol. 123. № 3. P. 404–413.
12. Delesalle C., de Vienne C., Le Hello C. et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy: Obstetrical prognosis according to the type of APS // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2014. Vol. 44. № 5. P. 463–470.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40*

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). **Разделы:** побочное действие, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, меры предосторожности в инструкции по медицинскому применению препарата.

*Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (19.01.12), Курантил® N 25 (29.05.14), Курантил® N 75 (04.06.14)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

13. Zheng X.J., Deng X.L., Liu X.Y. Pregnancy outcome in 54 patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective clinical study // Beijing Da Xue Xue Bao. 2014. Vol. 46. № 2. P. 323–328.
14. Стуров Н.В. Использование бемипарина в акушерстве // Трудный пациент. 2013. № 8–9. С. 32–35.
15. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 285. № 3. P. 641–647.
16. Villa J., Marco A., Santamaria A. et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center // Thromb. Res. 2007. Vol. 119. Suppl. 1. P. S116.
17. Ferrazzani S., D'Alessio M.C., Fatigante G. et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone // Hypertens. Pregnancy. 2006. Vol. 25. № 2. P. 115–127.
18. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE trial // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106. № 6. P. 1053–1061.
19. Urban G., Vergani P., Tironi R. et al. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy // Int. J. Fertil. Womens Med. 2007. Vol. 52. № 2–3. P. 59–67.
20. Quaranta M., Erez O., Mastroli S.A. et al. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placenta-tion // PeerJ. 2015. Vol. 3. ID e691.
21. Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology // J. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 28. № 3. P. 280–284.
22. Rodger M.A., Carrier M., Le Gal G. et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications // Blood. 2014. Vol. 123. № 6. P. 822–882.
23. De Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 7. CD004734.
24. Fiedler K., Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction // Eur. J. Med. Res. 2004. Vol. 9. № 4. P. 207–214.
25. Sobel M.L., Kingdom J., Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1375–1383.
26. Yinon Y., Ben Meir E., Margolis L. et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor // Placenta. 2015. Vol. 36. № 2. P. 121–124.
27. Руководство по нефрологии / под ред. Р.В. Шрайера, пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
28. Briner V.A., Berl T., Schrier R.W. Renal function in pregnancy // Renal and electrolyte disorders / ed. by R.W. Schrier. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992. P. 635–680.

Improving Pregnancy Outcomes in Women with Different Stages of Chronic Kidney Disease when Using Heparin and Antiplatelet Agents

Ye.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Yelena Ivanovna Prokopenko, renalnephron@gmail.com

Objective: to assess the effectiveness of heparin and antiplatelet therapy for prevention of complications and improvement of pregnancy outcomes in women with CKD.

Subjects and methods. The study included 66 women with CKD (40 with CKD 1 stage, 8 with CKD 2 stage, 18 with CKD 3 stage) and a history of a wanted pregnancy, during which has not been treated with heparin and/or antiplatelet agents. At last pregnancy all were treated by heparin and dipyridamole for the prevention of preeclampsia and placental insufficiency. Two patients received heparin and dipyridamole during their two last pregnancies. Study group consisted of 68 pregnancies with heparin and antiplatelet agents, and the control group – 117 anamnestic pregnancies without receiving anticoagulants and antiplatelet agents in the same women.

Results. In the study group the frequency of favorable outcomes of pregnancies was significantly higher compared with the control group – 66 out of 68 (97.1%) versus 58 out of 117 (49.6%), $p < 0,001$. None of the patients did need to start a permanent renal replacement therapy during 12 months after delivery. Improving pregnancy outcomes observed in all stages of CKD.

Conclusion. In women with CKD 1–3 stages heparin and dipyridamole helped to improve pregnancy outcomes – live birth and survival in the postnatal period without significant deterioration in renal function in mothers during the year after delivery.

Key words: pregnancy, outcomes, heparin, antiplatelet agents, chronic kidney disease, chronic renal failure



ВТОРОЙ ФОРУМ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИБИРИ

20-21
ноября 2015

Частная медицина –
общественная потребность
и драйвер развития отрасли

Отель Hilton Garden Inn
г. Красноярск, ул. Молокова, 37



- ⦿ Консолидация медицинского сообщества и саморегулирование частных медицинских организаций
- ⦿ Создание эффективной системы медицинского страхования
- ⦿ Результаты III национального конгресса частных медицинских организаций (Москва, 2-3 апреля 2015 г.) с точки зрения представителей регионов
- ⦿ Качество и безопасность медицинской деятельности. Требования к медицинскому образованию
- ⦿ Итоги 66-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации в Москве

www.rosmedforum.com



Конгресс оператор «СТО Конгресс»
Обухова Лилия

Моб.: +7 (926) 918-96-80
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140

E-mail: lobuhova@ctogroup.ru
E-mail: rusmedforum2015@ctogroup.ru

¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Женская
консультация № 44
Пушкинского района
(Пушкин)

Оптимизация ведения пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами вспомогательных репродуктивных технологий

Н.А. Татарова¹, Е.А. Пустынная¹, И.В. Миличенко²

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Пустынная, katpust@yandex.ru

В литературе практически отсутствуют данные о связи между заболеваниями шейки матки и отрицательными исходами протоколов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также о влиянии лечения заболеваний шейки матки на результативность ВРТ. Авторами проанализированы результаты протоколов ВРТ у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки. Результаты показали, что патология шейки матки может быть одной из причин неудачных попыток ВРТ. В этой связи авторы считают целесообразным углубленное обследование состояния шейки матки и подчеркивают необходимость оптимизации методов и сроков лечения патологии шейки матки с целью повышения эффективности программ ВРТ.

Ключевые слова: заболевания шейки матки, вспомогательные репродуктивные технологии, Изопринозин

Введение

Несмотря на широкие возможности репродуктологии и современные достижения эмбриологии, результативность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стабильно сохраняется на определенном уровне. Так, по данным Российской ассоциации репродукции человека 2012 г., частота наступления беременности в циклах ВРТ за последние пять лет практически не изменилась, сохранившись на уровне 30–33% на цикл [1].

Неудачи ВРТ могут быть обусловлены различными причинами. Ситуация усугубляется тем, что к первой беременности, тем более планируемой с помощью ВРТ,

женщина приходит, как правило, в возрасте 30–36 лет, зачастую имея целый спектр заболеваний, в том числе гинекологических.

Именно поэтому такое внимание уделяется подготовке и обследованию женщин перед процедурами ВРТ. Задача повышения эффективности проводимых протоколов и достижения беременности в более короткие сроки актуальна и для самой женщины, и для медицинского учреждения, и в целом для государства, поскольку ВРТ относятся к финансово-затратной высокотехнологичной медицинской помощи. Решить поставленную задачу можно путем оптимизации обследования женщин перед проведением ВРТ, в том

числе путем своевременного выявления заболеваний шейки матки. Следует отметить, что распространенность заболеваний шейки матки в России очень высока [2]. Например, на осложненную форму эктопии (сочетающуюся с воспалительными заболеваниями шейки матки, эктропионом, различными другими фоновыми процессами) приходится до 82,3% от всех заболеваний шейки матки [2, 3].

На сегодняшний день четкие критерии допуска в программы ВРТ женщин с заболеваниями шейки матки отсутствуют, а кольпоскопия и анализ на вирус папилломы человека (ВПЧ) и вовсе не входят в перечень необходимых обследований. Между тем современные руководства по ведению бесплодных пар предусматривают обязательное прохождение кольпоскопии наряду с цитологическим исследованием соскобов шейки матки [4]. Считается, что шеечный фактор составляет не менее 5% в структуре женского бесплодия [5]. Однако при этом практически нет убедительных данных о связи между заболеваниями шейки матки и положительными исходами протоколов ВРТ, равно как и данных о наступлении беременности в ВРТ-протоколах после того или иного лечения патологии шейки матки.

Любая патология шейки матки, связанная с хроническими вос-



палительными изменениями, персистенцией вирусов, в частности ВПЧ, условно-патогенных бактерий, может стать причиной изменения количества и качества цервикальной слизи, ее pH, образования антиспермальных антител и в конечном итоге формирования цервикального бесплодия. При проведении ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и внутриматочной инсеминации успешно минует такой мощный иммунологический барьер, как цервикальный канал. Однако, по данным некоторых исследователей, вероятность положительного результата ВРТ снижается при обнаружении антиспермальных антител в цервикальной слизи [2].

Роль ВПЧ в развитии субклинических форм поражения шейки матки, дисплазии, рака шейки матки давно доказана и не вызывает сомнений. К тому же имеются сообщения о возможности персистенции ВПЧ в эндометрии, его прямой и/или опосредованной роли в изменении эндометрия, невынашивании беременности, а значит, и его потенциальном влиянии на исход ВРТ.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и практической ценности научно-исследовательской работы, направленной на изучение влияния цервикального фактора на результативность программ ВРТ и оптимизацию ведения женщин с инфекционно-воспалительными, ВПЧ-ассоциированными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами ВРТ.

Материал и методы

В исследование было включено 159 пациенток в возрасте 24–44 лет (средний возраст $32,1 \pm 4,1$ года). Все пациентки непосредственно перед протоколом ВРТ помимо стандартного обследования в обязательном порядке прошли цитологический (мазок из эндо- и экзоцервикса), кольпоскопический (простая и рас-

ширенная кольпоскопия), инфекционный скрининг (обследование микробиоценоза влагалища, анализ на скрытые инфекции и ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериологический посев на условно-патогенную флору). По результатам обследования были сформированы контрольная группа и группы сравнения А и В (рис. 1).

В контрольную группу ($n = 47$) были включены пациентки без патологии шейки матки и инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, что было подтверждено цитологически, кольпоскопически и лабораторно. Группу А ($n = 74$) составили пациентки с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки, но не инфицированные ВПЧ. Важно отметить, что в группу сравнения А также были включены пациентки с кольпоскопическими и/или цитологическими изменениями шейки матки, характерными для ВПЧ, но без лабораторного подтверждения наличия ВПЧ в эндоцервикальном мазке.

В группе сравнения А пациентки были разделены на три подгруппы:

1) пациентки, не получавшие никакого лечения перед протоколом ВРТ ($n = 40$);

2) пациентки, получавшие только консервативное лечение выявленной патологии шейки матки, дисбиоза влагалища, инфекций, передаваемых половым путем, перед протоколом ВРТ ($n = 10$);

3) пациентки, получавшие консервативную терапию и хирургическое деструктивное лечение патологии шейки матки перед протоколом ВРТ ($n = 24$).

В группу В ($n = 38$) вошли пациентки с патологией шейки матки, инфекционно-воспалительными заболеваниями и ВПЧ, лабораторно подтвержденным методом ПЦР. В группе сравнения В пациентки также были разделены на подгруппы:

1) пациентки, не получавшие никакого лечения перед протоколом ВРТ ($n = 16$);

2) пациентки, получавшие только консервативную терапию, в том числе длительный курс инозином пранобексом в качестве монотерапии выявленного ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки ($n = 12$);

3) пациентки, получавшие длительный курс терапии инозином



Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. План диспансеризации пациенток после лечения

Кратность обследований, месяцы	Онкоцитология	Контрольная кольпоскопия	Обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)	Обследование на условно-патогенную флору (культуральный метод)	Обследование на ВПЧ
1		+	+	+	
3	+	+			+
6	+	+			+
12	+	+	+	+	+
18	+	+			
24	+	+	+	+	+

пранобексом, на фоне приема которого выполнялось деструктивное лечение патологии шейки матки (n = 10).

Как в контрольной группе, так и в группах А и В проводился сравнительный анализ исходов ВРТ. Положительным результатом считалась визуализация плодного яйца в полости матки. Биохимическая беременность – положительный результат ХГЧ без последующего нарастания его значений и визуализации плодного яйца в полости матки – расценивалась как отрицательный результат. Вне зависимости от удачной или неудачной попытки ВРТ пациентки, которые получали консервативное или консервативное и хирургическое лечение, длительно находились под наблюдением (кольпоскопический, цитологический, лабораторный контроль, в том числе обследование на ВПЧ) (табл. 1).

Статистическая обработка результатов исследования проведена в стандартном приложении Microsoft Office Excel. Основные статистические показатели вычислены при помощи пакета при-

кладных программ Statistica 8.0. Применялся метод описательной статистики с определением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, средней ошибки, дисперсии и вычисления 95%-ного доверительного интервала. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с помощью t-критерия Стьюдента, критерия согласия хи-квадрат.

Результаты

За период наблюдения 159 пациенткам было выполнено 172 протокола ВРТ: 74 цикла ЭКО, 58 циклов ИКСИ/ИМСИ, 17 циклов криопереноса, 23 цикла искусственной инсеминации спермой мужа/донора. Всего в исследовании в результате протоколов ВРТ наступило 72 (41,9%) беременности. Стаж бесплодия составил 1–18 лет (в среднем $5,6 \pm 3,5$ года). Структура причин бесплодия выглядела таким образом: бесплодие, обусловленное наружным генитальным эндометриозом/аденомиозом (n = 18, 11,3%), трубно-перитонеальное (n = 48, 30,2%), мужское (n = 33, 20,8%), эндок-

ринное (n = 42, 26,4%), идиопатическое (n = 12, 7,5%), сочетанное бесплодие (n = 6, 3,8%) (рис. 2).

Контрольную группу без заболеваний шейки матки составили 47 (30%) пациенток, группу сравнения А – 74 (46%) пациентки с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки, но без лабораторно подтвержденного наличия ВПЧ, группу сравнения В – 38 (24%) пациенток с инфекционно-воспалительными, диспластическими, ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и ВПЧ, подтвержденным лабораторно (рис. 3).

В контрольной группе в 39 (82,9%) случаях протокол ВРТ завершился маточной беременностью.

Результаты лечения группы сравнения А

В группу сравнения А были включены 74 (46%) женщины с выявленными инфекционно-воспалительными, диспластическими заболеваниями шейки матки, но без ВПЧ. Пациентки с кольпоскопически обнаруженными субклиническими формами ВПЧ-инфекции, не подтвержденной лабораторно, в эту группу не вошли.

Всем пациенткам перед протоколом ВРТ выполнен мазок на онкоцитологию с оценкой его по классификации Бетесда. При этом интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести (Low-Grade Squamous Intraepithelial – LSIL) было обнаружено у 14 пациенток, интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести (High-Grade Squamous

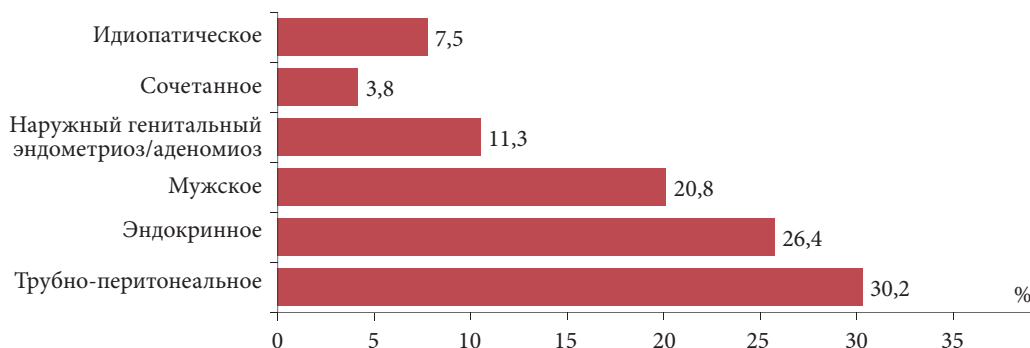


Рис. 2. Причины бесплодия у женщин, включенных в исследование (n = 159)



Intraepithelial Lesion – HSIL) – у двух женщин. В соответствии с международной классификацией кольпоскопических терминов у пациенток группы А превалировала I степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины) (n = 28) (табл. 2). Спектр инфекционных агентов нижнего генитального тракта в этой группе был разнообразен. У подавляющего большинства (n = 48) женщин в бактериальном посеве отделяемого цервикального канала выявлен рост условно-патогенной флоры в титре 10⁵ КОЕ и более (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* и ассоциация этих возбудителей). Кроме того, было обнаружено сочетание условно-патогенной флоры с *Ureaplasma urealyticum* или *Chlamydia trachomatis* (n = 10), изолированно *Ureaplasma urealyticum* (n = 6), *Micoplasma genitalium* (n = 2), *Gardnerella vaginalis* (n = 2). Таким образом, инфекционно-воспалительные заболевания шейки матки кольпоскопически были подтверждены у всех (100%) пациенток этой группы и лабораторно – у 68 (91,9%). В группе сравнения А в 26 (35,1%) случаях наступила маточная беременность (рис. 4, табл. 3). 40 па-

циенток перед протоколом ВРТ не получали никакого лечения, при этом ни у одной из них не наступила беременность. 34 пациентки перед протоколом прошли этиотропное антибактериальное, симптоматическое, местное и системное лечение. 24 из них помимо консервативной санации проводилась с их согласия деструкция шейки матки методами радиоволновой эксцизии/конизации или лазерной вапоризации. В 26 случаях у пациенток, прошедших курс консервативного или комбинированного лечения, наступила маточная беременность с первой попытки ВРТ.

Результаты лечения группы сравнения В

Пациентки с лабораторно подтвержденным носительством ВПЧ были выделены в отдельную группу наблюдения – группу сравнения В (n = 38). Абсолютно все из них были инфицированы хотя бы одним высокоонкогенным типом ВПЧ (рис. 5). В этой группе было помимо ВПЧ обнаруживались *Ureaplasma urealyticum* и *Gardnerella vaginalis* – по четыре (10,6%) случая, условно-патогенная флора в высоком титре более 10⁵ КОЕ (*Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*) – в восьми (21%) случаях. Кроме того, ре-

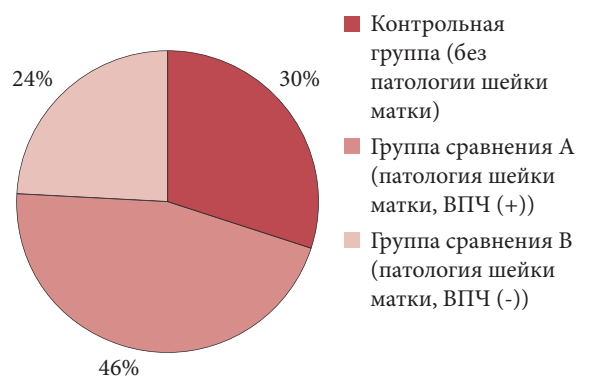


Рис. 3. Распределение пациенток по группам (n = 159)

гистрировались ассоциации ВПЧ с *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Enterococcus faecalis* в высоком титре более 10⁵ КОЕ в 12 (31,6%) случаях.

Всем пациенткам этой группы перед протоколом ВРТ до лечения выполнен мазок на онкоцитологию с оценкой его по классификации Бетесда (табл. 4). LSIL наблюдалось у 16 пациенток, HSIL – у шести, воспалительно-измененные цитологические мазки (другие реактивные поражения) – у 12 женщин. Кольпоскопически у пациенток группы В превалировала I степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины изменения многослой-

Таблица 2. Распределение патологии шейки матки в зависимости от данных кольпоскопии в группе сравнения А (n = 74)

Классификация кольпоскопических терминов, принятая до 2011 г.		Международная классификация кольпоскопических терминов, Рио-де-Жанейро, 2011 г.	
Показатель	Количество пациенток, n	Показатель	Количество пациенток, n
Норма	0	Норма	0
LSIL	14	I степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины)	28
HSIL	2	II степень кольпоскопических изменений (выраженные аномальные кольпоскопические картины)	2
Плоская кондилома	14	Другие кольпоскопические картины (воспаление)	26
Хронический цервицит	24	I степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины) + другие кольпоскопические картины (воспаление)	16
LSIL + хронический цервицит	16		
Выраженный дисбиоз	2	Другие кольпоскопические картины (эндометриоз)	2
Эндометриоз шейки матки	2		

Примечание. HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) – интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести, LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) – интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести.

ного эпителия) (n = 20), а также чаще, чем в группе сравнения А (6 и 2 случая соответственно), отмечалась II степень кольпоскопических изменений (выраженные аномальные кольпоскопические картины).

20 пациенткам группы В с их согласия проводилась терапия, направленная на элиминацию ВПЧ, а десять из них кроме консервативной терапии прошли хирургическое лечение ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки. 18 пациенток не получали никакой противовирусной терапии перед протоколом ВРТ.

Известно, что эффективность лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки во многом зависит от выбора метода терапии и целесообразности комбинированного (консервативного и хирургического) лечения. Большинство исследователей отмечают неудачу методов локальной деструкции и частые рецидивы ВПЧ-инфекции на фоне иммунодефицита, что обос-

новывает целесообразность проведения иммунотерапии [6]. Ряд авторов предлагают проводить деструктивное лечение папилломавирусных поражений шейки матки на фоне приема иммунопрепаратов, подавляющих вирус и повышающих иммунный ответ. Разумная иммунокоррекция увеличивает эффективность терапии и снижает вероятность рецидива [5, 7].

Наиболее широкое распространение получили иммуномодуляторы. Эти препараты стимулируют неспецифический иммунитет, усиливают продукцию интерлейкинов, повышая синтез антител, стимулируют хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. В настоящее время имеется большой выбор препаратов – активаторов иммунитета.

В настоящем исследовании в качестве адъювантной и неоадъювантной терапии перед хирургическим лечением патологии

шейки матки и после него, а также в качестве монотерапии нами использовался противовирусный препарат с иммуномодулирующей активностью Изопринозин (действующее вещество – инозин пранобекс). Механизм противовирусного действия Изопринозина связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усилением подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами интерферонов альфа и гамма. Кроме противовирусного препарат обладает и иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов.

20 пациенток группы сравнения В, инфицированные ВПЧ, с первого дня менструального цикла принимали Изопринозин по две таблетки (1 г) три раза в день на протяжении 21–28 дней непрерывно. На фоне терапии Изопринозином десяти пациенткам проводилось хирургическое лечение инфекционно-воспалительных и ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки: радиоволновая эксцизия/конизация шейки матки (n = 6), лазерная вапоризация шейки матки с одномоментной или предшествующей петлевой радиоволновой биопсией мини-петлей (n = 4).

Известно, что в среднем эпителизация шейки матки после лазерной или радиоволновой деструкции происходит к 27–30-му дню после операции. Для этих методов характерны незначительная лейкоцитарная инфильтрация, сокращение фазы экссудации и пролиферации, раннее начало эпителизации, а также быстрое отторжение коагуляционной пленки от лазерной вапоризации и отсутствие таковой для радиоволновой хирургии. Однако предшествующий фон: длительные хронические воспалительные

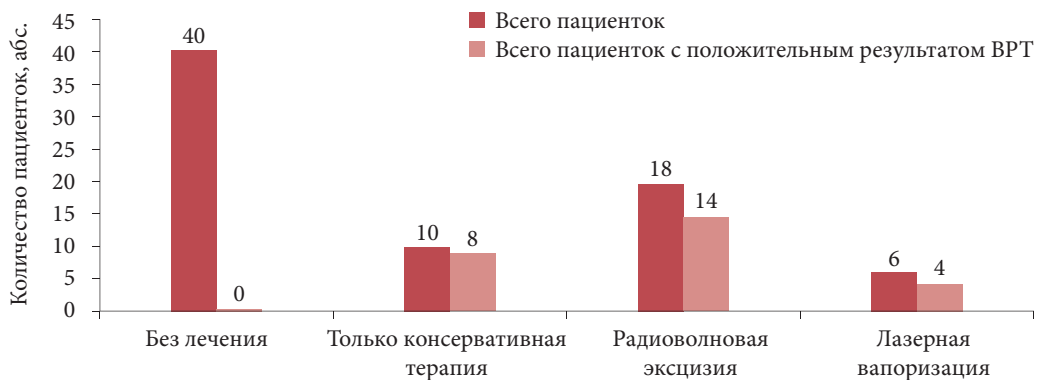


Рис. 4. Результат ВРТ в зависимости от полученного лечения в группе сравнения А (n = 74)

Таблица 3. Результат ВРТ в группе сравнения А (n = 74) в зависимости от полученного лечения

Показатель	Без лечения	Консервативная санация	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии шейки матки	
			Радиоволновая эксцизия/конизация	Лазерная вапоризация
Количество пациенток, n	40 (55,3%)	10 (13,6%)	18 (23,7%)	6 (7,9%)
Количество пациенток с положительным результатом ВРТ, n	0	8 (80%)	14 (77,8%)	4 (66,7%)



Таблица 4. Распределение патологии шейки матки в зависимости от данных кольпоскопии в группе сравнения В (n = 38)

Классификация кольпоскопических терминов, принятая до 2011 г.		Международная классификация кольпоскопических терминов, Рио-де-Жанейро, 2011 г.	
Показатель	Количество пациенток, n	Показатель	Количество пациенток, n
Норма	4	Норма	4
LSIL	16	I степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины)	20
HSIL	6	II степень кольпоскопических изменений (выраженные аномальные кольпоскопические картины)	6
Плоская кондилома	4	Другие кольпоскопические картины (воспаление)	8
Хронический цервицит	6		
Выраженный дисбиоз	2		

Примечание. HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) – интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести, LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) – интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести.

изменения в цервиксе, обусловленные микст-инфекцией, персистенция ВПЧ, глубокие, иногда не полностью скорректированные гормональные изменения – не всегда позволяют ожидать быстрой полноценной эпителизации шейки матки после проведенных операций. Это и наблюдалось в данном случае – в группе сравнения В. В этой связи целесообразность назначения в послеоперационном периоде Изопринозина очевидна. На фоне приема Изопринозина благодаря его иммуномодулирующему действию сокращается фаза экссудативного послеоперационного отека, увеличивается тропность антисептических и антибактериальных препаратов к тканям шейки матки, что в конечном счете приводит к полноценной эпителизации здоровым эпителием.

В группе сравнения В в результате протоколов ВРТ наступило 18 (47,4%) беременностей, из них у 16 пациенток, прошедших курс лечения Изопринозином. Примечательно, что в этой группе только четыре пациентки, инфицированные ВПЧ (16-м и 18-м типом), имели латентную форму поражения этим вирусом (кольпоскопически и цитологически ВПЧ-ассоциированные изменения на шейке матки у них отсутствовали), у двоих из них наступила беременность. Десяти пациенткам помимо длительного курса терапии Изопринозином проводилась

радиоволновая/лазерная деструкция шейки матки, у шестерых при этом наступила беременность. 18 пациенток с различными типами ВПЧ, клиническими и субклиническими формами этой инфекции не принимали Изопринозин и не согласились на хирургическое лечение, при этом только у двоих из них наступила беременность (рис. 6, табл. 5).

К сожалению, только 11 пациенток, инфицированных ВПЧ и пролеченных Изопринозином, обследовались повторно на ВПЧ непосредственно перед протоколом ВРТ, у семи (63,6%) из них диагностирована полная элиминация вируса через три месяца после лечения Изопринозином.

Обсуждение

Согласно полученным данным, пациенток с инфекционно-воспа-

лительными процессами в шейке матки, включая ВПЧ-инфекцию, в нашем наблюдении было в два раза больше, чем здоровых пациенток. При этом в группах сравнения чаще диагностировались не инфекции, передающиеся половым путем, а выраженные дисбиотические изменения влагалищной микробиоты, в том числе с явлениями экзоэндоцервицитов. Это можно объяснить следствием «ускользания» микроорганизмов – приобретением ими форм персистенции, трудно доступных и для забора, и для улавливания современными реагентами, а также конкурентным взаимодействием, микробиологическим проигрышем условно-патогенной дисбиотической флоре. Высокая частота обнаружения воспалительных изменений шейки матки была также подтверждена цитологически

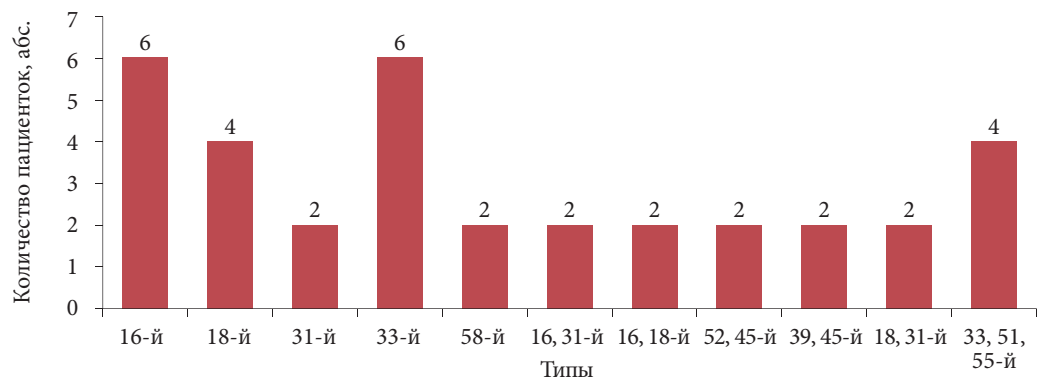


Рис. 5. Типы ВПЧ, обнаруженные у пациенток группы сравнения В (n = 38)

и кольпоскопически. При этом в группах сравнения А и В у таких женщин результативность программ ВРТ была достоверно в два раза ниже ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). Частота наступления беременности была достоверно выше в группах сравнения среди пациенток, проходивших консервативное и/или хирургическое лечение патологии шейки матки. Очевидна взаимосвязь результата ВРТ и наличия/отсутствия ле-

чения выявленных заболеваний шейки матки. Так, в группах сравнения А и В маточные беременности наступили в основном у пролеченных пациенток (рис. 7). Немаловажно, что в обеих группах сравнения преобладали кольпоскопически и цитологически воспалительные заболевания шейки матки (цервициты), LSIL и другие ВПЧ-ассоциированные поражения шейки матки. Даже если женщина не планирует бере-

менность, обнаружение таких патологических изменений требует санации и дифференцированного индивидуального подхода в отношении методов и сроков деструктивного лечения. Известно, что ряд зарубежных и отечественных авторов называет оптимальной активно-выжидательную тактику в отношении LSIL (вплоть до 18–24 месяцев) у молодых и/или планирующих беременность женщин до 35 лет при условии проведения контрольной кольпоскопии каждые шесть месяцев, до тех пор, пока не будут получены доказательства того, что изменения исчезли или прогрессируют [8]. Однако подобной тактики вряд ли можно придерживаться у пациенток с бесплодием, желающих как можно быстрее реализовать репродуктивную функцию. Тем более уже не оспаривается факт признания ВПЧ самостоятельным инфекционным, иммунологическим агентом не только при его нахождении в эпителии цервикса, но и при персистенции вируса в эндометрии. В этой связи особенно актуальны после хирургического лечения патологии шейки матки быстрая реабилитация, качественное заживление, отсутствие рецидивов ВПЧ-связанных и постдеструктивных изменений. В проведенном исследовании это достигалось применением препарата Изопринозин в до-, пери- и послеоперационном периоде у пациенток, которым проводилась деструкция шейки матки, а также в виде монотерапии у пациенток, которые получали только консервативное лечение.

Выводы

Углубленное обследование состояния шейки матки у пациенток с бесплодием перед планируемым протоколом ВРТ – это не просто актуальная тенденция, а реальная возможность своевременно выявить женщин, нуждающихся как минимум в пристальном динамическом наблюдении.

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики заболеваний шейки матки по-прежнему остается экономически затратная,

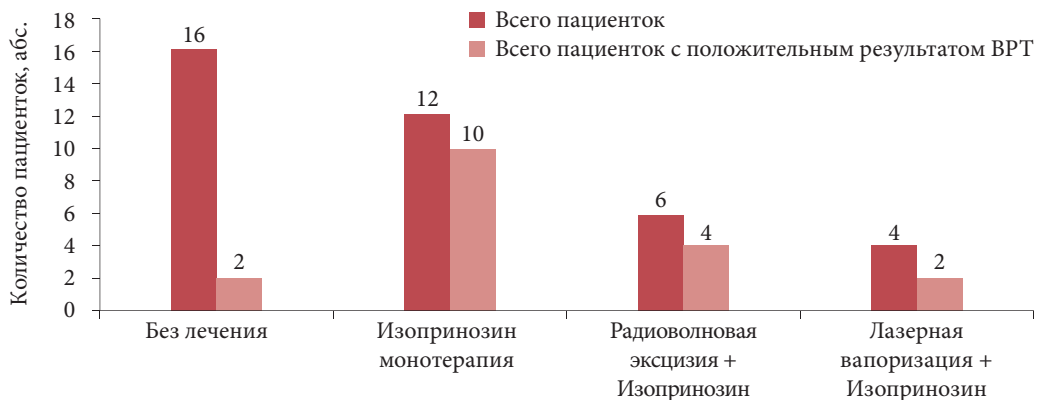


Рис. 6. Результат ВРТ в зависимости от полученного лечения в группе сравнения В (n = 38)

Таблица 5. Результат ВРТ в группе сравнения В (n = 38) в зависимости от полученного лечения

Показатель	Без лечения	Монотерапия Изопринозином	Изопринозин + хирургическое лечение патологии шейки матки	
			Радиоволновая эксцизия/конизация	Лазерная вапоризация
Количество пациенток, n	16 (42,1%)	12 (31,6%)	6 (15,8%)	4 (10,5%)
Количество пациенток с положительным результатом ВРТ, n	2 (12,5%)	10 (83,3)	4 (66,7%)	2 (50%)

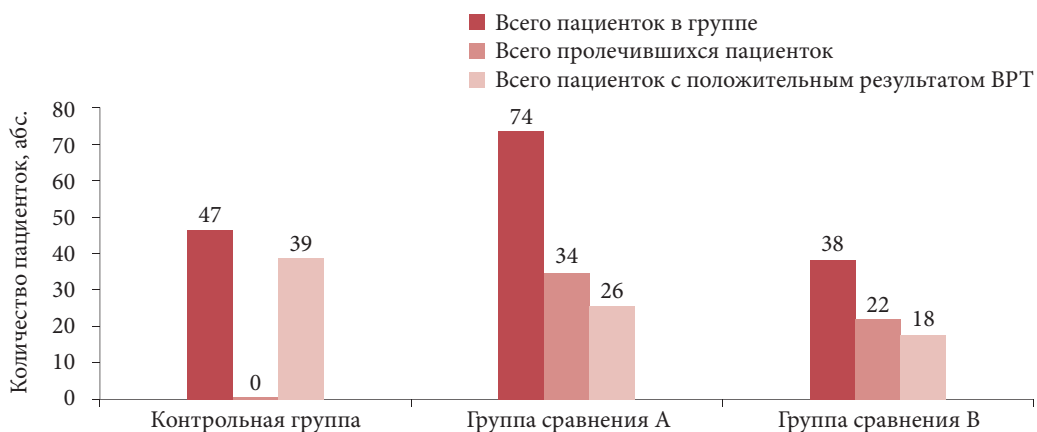


Рис. 7. Результат ВРТ в группах исследования



Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ИЗОПРИНОЗИН • таблетки 500 мг



ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ! А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?

ПАЦИЕНТКИ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!

Полный курс **Изопринозина** помогает избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПВИ.

ИЗОПРИНОЗИН. ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

**ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!**

но оправданная комбинация кольпоскопического, инфекционного и цитологического скрининга, а также ВПЧ-тестирования. Этот комплекс наиболее информативен и позволяет определиться с дальнейшей тактикой ведения пациенток.

Частое сочетание дисбиотических нарушений с цервицитами и диспластическими состояниями шейки матки свидетельствует о необходимости обследования на наличие дисбиотических сдвигов микробиоты влагалища, а также об их обязательной коррекции. Иначе говоря, инфекционный скрининг – это важная часть обследования и подготовки к протоколу ВРТ.

Только сочетание ВПЧ-инфекции с кольпоскопическими и/или

цитологическими изменениями на цервиксе требует активной лечебной тактики.

Изолированное ВПЧ-носительство в современных условиях – редкое явление. В подавляющем большинстве случаев ВПЧ-инфекция сочетается с микро/уреаплазменной и условно-патогенной флорой, что требует активной консервативной терапии. Хирургическое лечение диспластических и ВПЧ-ассоциированных изменений цервикса оправдано в случае, если пациентке предстоит участие в протоколе ВРТ. В условиях отказа пациентки от хирургического лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки или невозможности его проведения возможно назначение

помимо стандартной консервативной терапии Изопринозина. Применение Изопринозина обеспечивает полную элиминацию ВПЧ и иммунокоррекцию в условиях сочетания ВПЧ с другими инфекционными агентами.

Состояние шейки матки вне и во время беременности, а также ее нормальное функционирование во время родовой схватки – один из маркеров репродуктивной состоятельности женщины. Вот почему оптимизация обследования и лечения пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки, а также их диагностика приобретает немаловажное значение и потенциально является резервом снижения репродуктивных потерь при проведении ВРТ. ❖

Литература

1. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год / Российская ассоциация репродукции человека. СПб., 2014. С. 18–19.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
4. Зароченцева Н.В. Беременность: трудности шейки матки // Status Praesens. 2014. № 6. С. 46–52.
5. Поликлиническая гинекология (клинические лекции) / под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
6. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина // Гинекология. 2006. Т. 8. № 1. С. 4–7.
7. Гомберг М.А. Европейские стандарты ведения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Статус Презенс, 2014. С. 213–247.
8. King C.C., Jemieson D.J., Wiener J. et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 2011. ID 319460.

Optimizing Maintenance of Patients with Infectious and Inflammatory as well as Dysplastic Cervical Diseases before Applying Protocols of Assisted Reproductive Technologies

N.A. Tatarova¹, Ye.A. Pustynnaya¹, I.V. Milichenko²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² The Pushkin Region Women's Clinic (Pushkin)

Contact person: Yekaterina Aleksandrovna Pustynnaya, katpust@yandex.ru

Virtually no data regarding a link between cervical diseases and negative outcomes of using assisted reproductive technologies (ART) as well as an impact from treating cervix on efficacy of ART are available in scientific literature. We investigated outcomes from using ART in females with infectious and inflammatory cervical diseases. It was demonstrated that cervical pathology may be a co-factor of unfavorable outcome after applying ART protocols. In connection with this, the authors consider relevant to thoroughly examine and optimize methods and timeframe of treating cervical pathologies to increase efficacy of ART protocols.

Key words: cervical diseases, assisted reproductive technologies, Isoprinosis

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 6442234, факс: +7 495 6442235, www.teva.ru.

FIRE-ISOgyn-ART-180615-MEDIA-1656-170616



VII Конгресс педиатров стран СНГ

«Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»*

23–24 октября 2015 г.

Сочи, Краснодарский край, Россия

Гостиница SEA GALAXY Hotel Congress&Spa (Сочи, ул. Черноморская, 4)

Организаторы Конгресса

- Федерация педиатров стран СНГ
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Министерство здравоохранения Краснодарского края
- Управление здравоохранения администрации города Сочи

Соорганизаторы Конгресса

- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Ассоциация педиатров Украины
- Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь
- Российская ассоциация детских хирургов
- Союз педиатров Казахстана
- Объединение педиатров республики Кыргызстан
- Ассоциация педиатров Республики Молдова
- Ассоциация педиатров Таджикистана
- Ассоциация педиатров Узбекистана

Место проведения

гостиница SEA GALAXY Hotel Congress&Spa,
ул. Черноморская, 4, г. Сочи, Краснодарский край, Россия

Вопросы для обсуждения

- Особенности состояния здоровья детей стран СНГ и подходы к оказанию медицинской помощи
- Специализированная и высокотехнологичная помощь детям в странах СНГ
- Демографические проблемы и пути их решения
- Совершенствование оказания помощи детям на различных этапах
- Формирование стереотипов здорового образа жизни и пищевого поведения
- Рациональное питание беременных и кормящих женщин
- Питание здорового и больного ребенка
- Ожирение у детей как междисциплинарная проблема
- Перинатальная и неонатальная медицина: спорные и нерешенные вопросы
- Аллергология и клиническая иммунология в современной педиатрии
- Респираторная патология детского возраста
- Кардиоваскулярная патология у детей
- Междисциплинарный подход к ведению пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и болезнями печени
- Педиатрическая гематология: вопросы оказания высокотехнологичной помощи детям
- Неотложные состояния в педиатрической практике
- Оториноларингология в педиатрии
- Актуальные вопросы детской хирургии, кардиохирургии, реаниматологии и интенсивной терапии

- Диагностика и консультирование генетически обусловленных заболеваний детского возраста
- Инфекционные болезни у детей: современные возможности терапии и профилактики
- Вакцинация и иммунопрофилактика: актуальные направления
- Фармакотерапия в педиатрии
- Уход за детьми в современных условиях
- Детская инвалидность. Восстановительная медицина и комплексная реабилитация в педиатрии

Тезисы

Тезисы должны быть высланы не позднее **10 сентября 2015 г.** через сайт www.fpcis.org (правила оформления размещены на сайте).

Тезисы публикуются **бесплатно**.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей лекарственных препаратов и витаминов, медицинской техники и оборудования, средств для ухода за новорожденными и средств личной гигиены для беременных. Также будут представлены производители детского питания и специализированного питания для беременных и кормящих матерей и др.

ВХОД НА ЗАСЕДАНИЯ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!

Участие в научной программе Конгресса

Сафронова Анна Николаевна

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: congresscis@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Конгресса

Макарова Татьяна Владимировна

Телефон: +7 (495) 517-7055

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: mtv@mm-agency.ru

Информация по участию врачей в работе Конгресса

Соловьева Татьяна Викторовна

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: congresscis@mm-agency.ru

Организационная поддержка



www.med-congress.ru

Генеральный информационный спонсор



www.phdynasty.ru

*Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации
№15-1/10/2-2553 от 28 мая 2015 года.

Дополнительная информация на сайте

www.fpcis.org

Современный подход к комплексному лечению неспецифического вульвовагинита у девочек-подростков с олигоменореей

В.О. Андреева, М.А. Левкович

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva@mail.ru

Нарушение цитокинового баланса и сопряженная с этим альтерация продукции иммуноглобулинов на локальном (вагинальном) уровне служат патогенетическим основанием для включения препарата Мирамистин® с учетом его антимикробного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия в комплексную терапию хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-подростков с олигоменореей.

Ключевые слова: девочки-подростки, хронический вульвовагинит, местный иммунитет, олигоменорея

Введение

Неспецифический вульвовагинит – наиболее распространенная патология среди гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста [1]. По данным А.В. Мироновой и Г.Ф. Кутушевой, данная нозология выявляется у 60–70% девочек, обращающихся к гинекологам [2]. Сложность терапии неспецифического вульвовагинита обусловлена разными факторами, в том числе ассоциированностью инфекционных штаммов, персистирующими формами микроорганизмов, а также резистентностью

возбудителя к антибиотикам, широко и иногда бездумно назначаемым в детском возрасте.

Известно, что состояние Т-клеточного звена иммунного ответа зависит от содержания половых гормонов. Так, Л.Г. Зайцева и соавт. (2012), проанализировав вагинальный секрет здоровых и ВПГ-инфицированных женщин, установили повышенную активность провоспалительных цитокинов в период овуляции и противовоспалительных цитокинов в фазе секреции. По мнению авторов, это приводило к снижению уровня протектив-

ного Т-клеточного иммунного ответа и поддержанию хронической вирусной инфекции [3].

Локальное развитие инфекционного процесса в нижних отделах генитального тракта во многом обусловлено структурно-физиологическими особенностями влагалища. В этой связи нельзя не оценить способность слизистой влагалища секретировать защитные факторы в ответ на внедрившийся патоген [4]. Однако научная литература предоставляет противоречивые сведения о состоянии компонентов местного иммунитета [5].

Среди факторов местной антимикробной защиты организма, кроме системы фагоцитоза и комплемента, основу естественной резистентности слизистых оболочек составляют секреторный иммуноглобулин А и бактерицидные гуморальные факторы [6]. Иммуноглобулины (антитела) влагалищной жидкости секретируются плазматическими клетками субэпителиального слоя влагалища. Значительная их часть попадает из кровеносной системы, остальные (до 55% сек-



реторного иммуноглобулина А) вырабатываются собственными иммунокомпетентными клетками [5]. Как известно, антитела могут прямо препятствовать прикреплению бактерий или вирусов к слизистым поверхностям. Кроме того, антитела активируют каскад комплемента (с целью уничтожения чувствительных микроорганизмов) и усиливают поглощение или уничтожение микробов фагоцитарными клетками.

По данным О.А. Вороновой (2004), около половины пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища имели нарушения местного иммунитета в виде снижения уровня секреторного иммуноглобулина А [7]. Согласно исследованиям Е.Ф. Киры (2001), для бактериального вагиноза характерны уменьшение концентрации иммуноглобулинов А и G, секреторного иммуноглобулина А и увеличение концентрации иммуноглобулина М, который в норме отсутствует [8]. Отношение иммуноглобулинов G/A у пациенток с данной патологией находилось в пределах 3,8:1 – 5,7:1, тогда как у здоровых женщин оно составляло 1,5:1 – 2:1 [8].

Подобные сдвиги в концентрации иммуноглобулинов дают основание полагать, что возникший патологический процесс способствует не местному синтезу иммуноглобулинов, а их трансудации из сыворотки крови. В пользу такого предположения свидетельствует и существенное увеличение концентрации иммуноглобулина М.

Как известно, воспаление – это ответ слизистой оболочки влагалища, направленный на уничтожение вирусов и бактерий. Основными компонентами воспаления являются альтерация с выделением медиаторов, сосудистая реакция с экссудацией, пролиферация. После фагоцитоза макрофагами бактериального антигена происходит его разрушение, сопровождающееся выделением свободных радикалов и повреждение ими тканей. В ответ на это высвобождаются

медиаторы воспаления, в свою очередь вызывающие пролиферацию лейкоцитов, активацию T-лимфоцитов и дальнейшее усиление воспаления. К основным медиаторам воспаления относят провоспалительные цитокины.

Иммунная система половых путей является частью общей иммунной системы слизистых оболочек. Несмотря на структурное и функциональное сходство, слизистая оболочка половых органов имеет одну важную особенность – чувствительность к стероидным гормонам яичников, которые влияют на афферентное и эфферентное звено иммунного ответа. Так, в отдельные фазы цикла в отделяемом половых путей иммуноглобулины класса G могут преобладать над А-изотипом, характерным для большинства слизистых оболочек [9].

Интересны результаты исследования содержания гонадотропных гормонов гипофиза у больных бактериальным вагинозом в динамике менструального цикла [8]. При длительном течении патологического процесса отмечались значимые индивидуальные колебания концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов при сохраненной средней величине их секреции. Нарушения гонадотропной функции гипофиза проявлялись усилением секреции лютеинизирующего гормона и недостаточностью секреции фолликулостимулирующего гормона. У пациенток с бактериальным вагинозом эндокринные нарушения выражались в умеренной гиперсекреции эстрадиола на фоне сохраненной секреции суммарных эстрогенов и относительной гипоэстрогении на фоне достоверного повышения уровня прогестерона на протяжении всего менструального цикла. Первичность гормональных нарушений при развитии воспалительного процесса подтверждается еще и тем, что выраженность дисбиотических явлений во влагалище мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а больше связана с характером

гормональных нарушений. Так, по данным Ю.Э. Доброхотовой и Н.Г. Затикян (2008), наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдается при дисфункции яичников, менее существенное – при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [10].

Состояние эстрогенного профиля женского организма является важным фактором, обуславливающим в том числе и характер местного иммунитета влагалища. Принимая во внимание выраженные изменения эндокринного статуса при дисфункции яичников, можно предположить наличие дисбаланса локальных компонентов иммунной системы у пациенток с олигоменореей и аменореей. Таким образом, изменение параметров иммунной системы при дисфункции яичников и сопряженные с ними нарушения цитокинового баланса служат патогенетическим основанием для введения препаратов противовоспалительного и иммуномодулирующего действия в комплексную терапию хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-подростков с олигоменореей.

Некоторые антисептические средства, наряду с антимикробным действием, обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами. В многочисленных научных статьях, основанных на результатах клинических исследований, описаны эффективность, высокая антимикробная активность и широкий спектр действия препарата Мирамистин®. Действующее вещество Мирамистина – бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), аэробных и анаэробных

бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Препарат оказывает противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata* и т.д.) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufmann – Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* и т.д.), а также на другие патогенные грибы в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам [11]. Большинство госпитальных штаммов чувствительно к Мирамистину. Кроме того, препарат стимулирует репаративные процессы, а в малых концентрациях обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием, которое и обуславливает положительный терапевтический эффект препарата при урогенитальных инфекциях [12].

Цель

Оптимизация тактики ведения подростков с неспецифическими вульвовагинитами и овариальной дисфункцией на основании изучения местного (влагалищного) иммунитета.

Материал и методы

В основную группу были включены 126 девушек-подростков, обратившихся в гинекологическое отделение Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии по поводу олигоменореи (N91.3) и хронического неспецифического вульвовагинита (N76.1). Основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от применяемых методов местной терапии. В подгруппу А вошли 64 пациентки, получавшие инстилляции препаратом Мирамистин® (раствор для местного применения 0,01%) интравагинально в объеме 10 мл через пластиковый катетер один раз в сутки в течение десяти дней (в соответствии с инструкцией к препарату). Пациенткам в подгруппе В (n = 62) была назначена местная антибактериальная терапия (антибиотик подбирался индивидуально в зависимости от чувствительности выявленных микроорганизмов). Результаты лечения пациенток основной группы (подгрупп А и В) сравни-

вались с показателями 20 здоровых девочек аналогичного возраста (контрольная группа).

Средний возраст больных составил 16,2 (15,9; 17,4) года. Для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определялись плазменные концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также эстрадиола методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБио» (Россия) и DRG (США) по стандартной методике. Состояние местного иммунитета оценивалось с помощью определения уровня локальных цитокинов в вагинальном смыве до и после лечения. Вагинальные смывы получали путем орошения влагалища 5 мл стерильного 0,9%-ного раствора NaCl. Клеточный осадок отделяли центрифугированием при 1200 об/мин в течение 10 минут. В полученном вагинальном секрете измеряли концентрацию провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 8, интерферона альфа – методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Bender Medsystems, Австрия) и содержание основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Воспалительную реакцию слизистых оболочек влагалища и шейки матки оценивали по количеству лейкоцитов. Качественная и количественная оценка всех ассоциантов микробиоценоза генитального тракта осуществлялась с использованием бактериологического, бактериоскопического исследований, иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции. Видовую идентификацию облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов, включая генитальные микоплазмы, гарднереллы, грибы и трихомонады проводили с помощью компьютерной программы и идентификационных наборов фирмы Becton Dickinson BBL Crystal System. Методом полиме-

Таблица 1. Этиологическая структура микробиоценоза влагалища пациенток

Микроорганизм	Основная группа (n = 126)		Контрольная группа (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Lactobacillus</i> spp.	68*	54*	19	95
<i>Bifidobacterium</i> spp.	34*	27*	16	80
<i>Corynebacterium</i> spp.	41*	32,5*	1	5
<i>Staphylococcus</i> spp.	35*	27,8*	2	10
<i>Enterococcus</i> spp.	63*	50*	2	10
<i>Streptococcus</i> spp.	55*	43,7*	2	10
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	76*	60,3*	3	15
<i>Candida</i> spp.	14*	11*	1	5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0	0	0
Облигатные анаэробы	55*	43,7*	1	5

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля.



Таблица 2. Количественная характеристика микрофлоры влагалища пациенток

Микроорганизм, Ig КОЕ/мл	Подгруппа А (n = 64)		Подгруппа В (n = 62)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Условно-патогенные микроорганизмы	8,7 ± 0,31*	4,4 ± 0,21*	8,2 ± 0,21*	4,1 ± 0,11***	2,1 ± 0,17
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,71 ± 0,11*	5,7 ± 0,23**	3,95 ± 0,31*	4,7 ± 0,13***	6,7 ± 0,31
<i>Bifidobacterium</i> spp.	3,1 ± 0,13*	4,8 ± 0,31**	2,8 ± 0,10*	4,3 ± 0,23***	5,1 ± 0,25
<i>Candida</i> spp.	8,71 ± 0,12*	0**	6,11 ± 0,2*	0**	0

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

** Различия достоверны по сравнению с показателями после лечения другой подгруппы.

*** Различия достоверны по сравнению с группой контроля и показателями после лечения другой подгруппы.

разной цепной реакции выявляли хламидии, трихомонады, вирусы, гонококки. С помощью иммуноферментного анализа определяли антигены возбудителя хламидиоза. У всех пациенток специфический вульвовагинит был исключен. Лечение пациенток подгрупп А и В наряду с описанной выше местной терапией, направленной на восстановление нормоценоза генитального тракта, включало коррекцию второй фазы менструального цикла – с 14-го по 26-й дни менструального цикла применялся дидрогестерон в суточной дозе 20 мг. Через две недели после окончания местного лечения проводился бактериологический контроль и повторно исследовался смыв из влагалища на содержание цитокинов и иммуноглобулинов.

Результаты

У пациенток обеих подгрупп средние значения гонадотропинов не различались с показателями группы контроля, а уровень эстрадиола был ниже средних показателей здоровых девочек в 1,04 раза ($p < 0,05$) и не имел статистически обоснованных различий между подгруппами ($p \geq 0,05$). Бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого пациенток основной группы показало повышенное количество лейкоцитов, смешанную кокко-бациллярную микрофлору, а у восьми (12,5%) девочек подгруппы А и шести (9,7%) девочек подгруппы В были обнаружены споры грибка *Candida albicans*. По результатам бактериологического исследования было установ-

лено, что в основной группе (без существенных различий между подгруппами) число пациенток с нормоценозом генитального тракта было достоверно меньше по сравнению с группой контроля, где нормоценоз был одним из основных критериев отбора. Так, состояние нормоценоза было выявлено только у 24 (19,05%) девушек основной группы (11 случаев в подгруппе А и 13 в подгруппе В), что было в 5,25 раза меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Согласно результатам сравнительного анализа обнаруженных дисбиотических изменений, нарушения микробиоценоза не различались между подгруппами, преимущественно носили воспалительный характер, были связаны с угнетением облигатной микрофлоры и активным размножением анаэробов. Изучение этиологической структуры микробиоценоза показало, что у здоровых подростков возбудители специфических инфекций и вирусы не регистрировались (табл. 1). Структура микробиоценоза влагалища у девочек-подростков в основной группе не различалась в обеих подгруппах и характеризовалась снижением численности облигатных микроорганизмов во влагалищном биотопе по сравнению с группой контроля. Колонизация лакто- и бифидобактериями клинических образцов отмечалась в два раза реже, чем у здоровых подростков ($p < 0,05$) (табл. 1). Угнетение облигатного компонента микробиоценоза сопровождалось интенсивной колони-

зацией влагалищного биотопа условно-патогенными микроорганизмами. Отличительной особенностью микробиоценоза влагалища пациенток с олигоменореей стало превалирование в его составе облигатных анаэробов. Удельный вес этих микроорганизмов в общем биоценозе составил 43,7%, что было выше аналогичных показателей в контрольной группе практически в девять раз ($p < 0,05$). На этом фоне частота встречаемости энтерококков и представителей семейства *Enterobacteriaceae* превышала показатели контрольной группы в четыре раза ($p < 0,05$). В отличие от здоровых подростков у пациенток основной группы в исследуемых образцах были отмечены случаи выделения стрептококков и дрожжеподобных грибов (табл. 1). Оценка интенсивности колонизации генитального тракта выявила изменение количественного соотношения облигатной и факультативной микрофлоры у пациенток основной группы (табл. 2). После проведенного лечения количественная характеристика микрофлоры влагалища изменилась: уменьшилось число условно-патогенных микроорганизмов, произошла элиминация грибков, увеличилось количество лакто- и бифидобактерий. Данные клинико-лабораторного исследования показали, что эффективность терапии Мирамистином составила 95%. Это подтверждалось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, субъективным и объективным улучшением, которое ха-

гинекология

рактировалось исчезновением или уменьшением выделений из половых путей.

Динамика исследованных уровней про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в вагинальном смыве до и после курса терапии представлена в табл. 3. Эти данные демонстрируют эффективность применения препарата Мирамистин в комплексном лечении пациенток с неспецифическим вульвовагинитом на фоне овариальной недостаточности (подгруппа А) по сравнению с пациентками, страдавшими аналогичной нозологией, но получавшими местную антибактериальную терапию (подгруппа В).

В основной группе было достоверно повышено содержание фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 8 по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Следует отметить, что фактор некроза опухоли альфа представляет собой провоспалительный цитокин, синтезируемый макрофагами, который регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и участвует в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и формиро-

вании инсулинорезистентности. Интерлейкин 8 известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы. Свойства интерлейкина 8 вызывать миграцию клеток и способствовать их адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогенов. До лечения у больных обеих подгрупп также был повышен уровень интерферона альфа, являющегося стимулятором иммунной цитотоксичности, что свидетельствует об определенной активации элементов местной защиты, направленных на подавление инфекции.

По окончании терапии у больных подгруппы В сохранялся повышенный уровень всех исследуемых цитокинов, вместе с тем у девушек подгруппы А, получавших Мирамистин, наблюдались изменения изученных показателей, свидетельствующие о восстановлении естественной резистентности организма на локальном уровне (табл. 3). Аналогичные данные получены и по содержанию иммуноглобулинов классов А и G в вагинальном смыве (табл. 4).

Противовоспалительная терапия направлена в первую очередь на блокаду каскада медиаторных реакций, усиливающих воспалительный ответ. Это ведет к купированию основных симптомов воспаления при хроническом неспецифическом вульвовагините (боли, отека, расширения сосудов слизистой оболочки).

Через 14 дней после лечения было отмечено, что комплексное лечение – гормональная терапия (дидрогестерон) в сочетании с Мирамистином – в большей мере, чем местная антибактериальная терапия, позволило купировать признаки воспалительной реакции. Об этом свидетельствовала нормализация показателей цитокинового статуса и продукции иммуноглобулинов.

Мирамистин обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью за счет подавления деятельности провоспалительных цитокинов. Это подтверждено клиническими данными, результатами бактериоскопического, бактериологического, иммунологического исследований. Доказанный иммуноопосредованный механизм действия Мирамистина не только

Таблица 3. Динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в вагинальном смыве до и после курса терапии

Цитокин, пг/мл	Подгруппа А (n = 64)		Подгруппа В (n = 62)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Фактор некроза опухоли альфа	88,5 ± 8,5*	70,4 ± 10,6	78,4 ± 3,5*	30,9 ± 12,9**	23 ± 4,4
Интерлейкин 8	1012 ± 113,7*	800 ± 129,7	992 ± 83,4*	203 ± 40,2**	117 ± 17,6
Интерферон альфа	80,8 ± 10,4*	58,2 ± 13,4	78,4 ± 8,8*	40,5 ± 10,6**	33,1 ± 5,2

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

** Различия достоверны по сравнению с показателями после лечения другой подгруппы.

Таблица 4. Динамика уровня продукции иммуноглобулинов в вагинальном смыве до и после курса терапии

Имуноглобулин, г/л	Подгруппа А (n = 64)		Подгруппа В (n = 62)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
G	5,2 ± 0,68*	3,12 ± 0,1**	4,9 ± 0,68*	3,9 ± 0,2	3,21 ± 0,5
A	1,68 ± 0,19*	0,66 ± 0,06**	1,49 ± 0,11*	1,5 ± 0,02	0,66 ± 0,11
M	0,27 ± 0,14	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,08	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,02

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

** Различия достоверны по сравнению с показателями после лечения другой подгруппы.

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики

БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ
В ОТНОШЕНИИ Г+ И Г-
БАКТЕРИЙ, ВКЛЮЧАЯ
УСТОЙЧИВЫЕ ГОСПИТАЛЬНЫЕ
ШТАММЫ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ (ВИРУСЫ ГЕРПЕСА,
АДЕНОВИРУСЫ)

ДЕЙСТВУЕТ ПРОТИВ
ХЛАМИДИЙ И
ПРОСТЕЙШИХ

ПОВЫШАЕТ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
БАКТЕРИЙ, ГРИБОВ
И ПРОСТЕЙШИХ
К ДЕЙСТВИЮ
АНТИБИОТИКОВ

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ДРОЖЖЕВЫЕ
И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ (CANDIDA ALBICANS, CANDIDA
TROPICALIS, CANDIDA KRUSEI И Т.Д.), ДЕРМАТОФИТЫ (TRICHOPHYTON
VERRUCOSUM, EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM, MICROSPORUM
CANIS И Т.Д.), ВКЛЮЧАЯ ФЛОРУ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ
И НЕ ОБЛАДАЕТ
МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩИМ
И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ НА СЛИЗИСТЫЕ
ОБОЛОЧКИ И КОЖНЫЕ
ПОКРОВЫ

СТИМУЛИРУЕТ
ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ
И РЕПАРАТИВНЫЕ
ПРОЦЕССЫ В РАНЕ,
УСКОРЯЕТ
ЗАЖИВЛЕНИЕ



ПОКАЗАНИЯ

Акушерство, гинекология

- ✓ Профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций.
- ✓ Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических операций и диагностических манипуляций.
- ✓ Лечение воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии (вагинит, вульвовагинит, эндометрит, цервицит и др.)

Урология

- ✓ Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).
- ✓ Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит, простатит, уретропростатит, баланопостит и др.).
- ✓ Профилактика инфицирования при диагностических манипуляциях, а также при длительной катетеризации.

Производитель – компания «Инфамед», 123056, Москва, а/я 46.
Тел./факс: (495) 775-83-21 E-mail: infamed@infamed.ru

www.miramistin.ru



позволяет на практике осуществить симптоматическое лечение, но и способствует оптимизации общей резистентности организма посредством цитокиновой регуляции воспалительного процесса на локальном уровне. При этом препарат Мирамистин наиболее выгодно сочетает в себе saniрующие и иммуномодулирующие свойства. Отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и статистически достоверных изменений в анализах крови и мочи у пациенток исследуемых подгрупп за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Заключение

Проведенное исследование показало, что анализ вагинального смыва позволяет получить информацию о нарушениях микробиоценоза влагалища, выявить наиболее значимые цитокины для ранней диагностики воспалительных заболеваний и оценить эффективность проводимой терапии.

Для получения объективной картины патологического процесса при хронических воспалительных заболеваниях нижнего отдела генитального тракта помимо определения инфекционного агента необходимо исследовать уровень продукции иммуноглобулинов (G, A, M) и содержание провос-

палительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 8, интерферона альфа) в вагинальном смыве.

С учетом клинико-иммунологических критериев положительный эффект при использовании Мирамистина в комплексе с гормональным лечением отмечался у 95% девушек-подростков с хроническим вульвовагинитом на фоне олигоменореи и ановуляции, что указывает на высокую противовоспалительную и иммуномодулирующую активность данного препарата. Таким образом, включение Мирамистина позволяет значительно улучшить результаты лечения этой группы пациенток. ❖

Литература

1. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009.
2. Миронова А.В., Кутушева Г.Ф. Возможности использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 23. Акушерство и гинекология. № 2. С. 44–49.
3. Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Тищенко А.Л. и др. Уровень цитокинов в разные фазы менструального цикла в вагинальных секретах здоровых и ВПП-инфицированных женщин // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т. 10. № 5. С. 26–30.
4. Воронаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. и др. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий // Журнал микробиологии. 2005. № 3. С. 65–69.
5. Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Савочкина А.Ю., Маркина О.В. Провоспалительные цитокины цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004. № 4. С. 43–46.
6. Рудакова Е.Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. 2006. № 1. С. 52–55.
7. Воронова О.А. Клинико-анамнестические, микробиологические и иммунологические особенности аэробного вагинита. Способ диагностики, лечения и профилактики рецидивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2004.
8. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс, 2001.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. 2006. № 7. С. 17–24.
10. Доброхотова Ю.Э., Затицян Н.Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища // Оржин. 2008. № 3. С. 7–9.
11. Мирамистин: инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru.
12. Кириченко И.М. Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с применением Мирамистина // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 8. Дерматовенерология и косметология. № 1. С. 28–31.

Modern Approach to a Combination Therapy of Non-Specific Vulvovaginitis in Teenage Girls with Oligomenorrhea

V.O. Andreyeva, M.A. Levkovich

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva@mail.ru

Disturbed cytokine balance and associated alteration of immunoglobulin production at local (vaginal) level serve to pathogenetically justify introduction of Miramistin given its antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulatory action into a combination therapy of chronic inflammatory diseases of vulva and vagina in teenage girls with oligomenorrhea.

Key words: teenage girls, chronic vulvovaginitis, local immunity, oligomenorrhea

Первый пленум правления

Ассоциации акушерских
анестезиологов-
реаниматологов

13–16 октября 2015 г.
г. Москва



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе Первого пленума правления в рамках Всероссийского образовательного форума «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии», который пройдет в Торгово-промышленной палате РФ по адресу: Москва, ул. Ильинка, 6/1, стр. 1

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА ПЛЕНУМА:

- ❖ Критические состояния в акушерстве
- ❖ Акушерские кровотечения
- ❖ Инфекции, сепсис и септический шок
- ❖ Анестезия и интенсивная терапия у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- ❖ Преэклампсия и эклампсия
- ❖ Проблемы гемостаза и трансфузиологии
- ❖ Анестезия и аналгезия в акушерстве



Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

(926) 379-67-05,

(926) 875-41-94

E-mail: arf@arfpoint.ru

www.arfpoint.ru



ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

В рамках пленума пройдет специализированная выставка, на которой будут представлены производители и дистрибьюторы лекарственных средств, медицинского оборудования, применяемого акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами.

Аменорея у пациенток с нервной анорексией – ожидать или лечить?

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva@mail.ru

Способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с нервной анорексией, предложенный автором, позволяет с позиций доказательной медицины своевременно предсказать дальнейшее течение заболевания и объективизировать показания для назначения заместительной гормональной терапии. Способ основан на определении уровня лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, расчете индекса массы тела и соотношения «лептин/индекс массы тела». Данный метод может использоваться при выборе тактики лечения пациенток с аменореей, обусловленной нервной анорексией.

Ключевые слова: нервная анорексия, аменорея, индекс массы тела, лептин, заместительная гормональная терапия

Введение

Однажды описанная Н. Brunch как «неотступное преследование худобы» нервная анорексия является расстройством пищевого поведения, которое обычно начинается в подростковом возрасте, иногда в препубертатном периоде, характеризуется страхом ожирения, аменореей, дисморфемией, приводящей к резкому истощению, а в отдельных случаях к летальному исходу [1]. У пациенток отмечаются определенные личностные черты, такие как стремление быть идеальной, сниженная самооценка, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная замкнутость, высокие достижения (но редко приносящие удовлетворение) и подавленность [2]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, нервная анорексия представляет собой расстройство, характеризующееся преднамерен-

ным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Масса тела сохраняется пациентками как минимум на 15% ниже ожидаемого уровня, индекс массы тела (ИМТ) – 17,5 кг/м² или ниже. Нарушение полового развития, роста и аменорея являются обязательными диагностическими признаками данного расстройства [3].

В динамике типичного синдрома нервной анорексии выделяют четыре этапа:

- 1) первичный инициальный;
- 2) аноректический;
- 3) кахектический;
- 4) этап редукции нервной анорексии [2].

Распространенность нервной анорексии среди девочек школьного возраста составляет 4,5–4,7 на 100 000 чел./лет [4]. Пациентки, как правило, относятся к среднему и высшему социально-экономическому слою общества.

Аменорея – постоянный признак нервной анорексии, обусловленный резким снижением гонадотропинов по сравнению с препубертатным уровнем, но точный механизм аменореи у пациенток с анорексией неизвестен. Состояние оси «гипоталамус – гипофиз – яичники» может также зависеть от степени дефицита массы тела, стадии болезни, подтипа синдрома, но в целом характеризуется регрессом до препубертатного состояния, что в литературе рассматривается как защитная реакция организма в условиях пищевого дефицита и психических нагрузок.

Известно, что подростковый возраст – критический период минерализации костей. Наличие гипоэстрогении обуславливает высокий риск развития остеопении и остеопороза [5]. Наиболее важными факторами, определяющими снижение минеральной плотности костной ткани при нервной анорексии, являются гипогонадизм, вторичный гиперпаратиреоз вследствие низкого потребления кальция и недостаточности витамина D, гиперкортицизм, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, а также продолжающаяся потеря массы тела [5]. В связи с тем что нервная анорексия развивается в первые три десятилетия жизни, последствиями сниженной пиковой костной массы может стать более быстрое прогрессирование остеопороза и более раннее его начало [5]. Патофизиология остеопороза при нервной анорексии



также до конца не ясна, но известно, что на фоне данной патологии степень остеопении выше, чем при гипоталамической аменорее другой этиологии [5].

В настоящее время описана роль жировой ткани как самостоятельного эндокринного органа, секретирующего более 20 биологически активных веществ, участвующих в регуляции пищевого поведения, нейроэндокринной и репродуктивной систем, а также процессов метаболизма. Идентификация и выделение в конце 1994 г. гена ожирения – *ob* – и его продукта лептина заставили по-новому взглянуть на механизмы, контролирующие массу тела [6]. По современным представлениям лептин подает сигнал в гипоталамус о количестве жировой ткани в организме. Посредством отрицательной обратной связи происходит запуск каскада реакций, направленных на увеличение или уменьшение количества жировой ткани, что проявляется усилением или ослаблением аппетита и расхода энергии.

Известно, что менархе наступает при достижении массы тела в среднем 47,8 кг и при отношении массы жировой ткани к общей массе тела 17%, в то время как для поддержания нормального менструального цикла этот показатель должен составлять 22% [7].

Если содержание жировой ткани в организме женщины меньше, то активность процессов экстрагонадной ароматизации андрогенов в эстрогены снижается, вследствие чего нарушается обратная связь в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники». К.К. Miller и соавт. выявили корреляцию между уровнем в плазме крови лептина и нарушениями в репродуктивной системе [8]. Авторы сравнили уровни лептина у пациенток с гипоталамической аменореей и у нормально менструирующих женщин такого же возраста, с равным (нормальным) значением ИМТ, одинаковой калорийностью пищевого рациона. Уровень лептина был значительно ниже у пациенток с гипоталамической

аменореей по сравнению с контрольной группой [8].

Обсуждается существование «критического уровня» лептина, при котором возможно становление менструального цикла [9]. Не исключено, что лептин выполняет роль метаболического сигнала, который обеспечивает связь между составом тела и репродуктивной функцией и является одним из факторов, поддерживающих цирхоральный ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [10]. На уровне гипоталамуса лептин влияет на продукцию нейропептидов с аноректическим действием (меланинстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон) и на уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи. Через специфические рецепторы гипоталамуса он подавляет синтез нейропептида Y (NPY), продуцируемого нейронами дугообразного ядра, что приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расходу энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях.

В основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии, лежит низкий уровень лептина [8]. Исследованиями последних лет установлено участие лептина не только в регуляции физиологических процессов, контролирующих вес, но и в патогенезе ожирения, нервной анорексии, кахексии и неспецифических расстройств пищевого поведения.

В результате пищевых ограничений и уменьшения процентного содержания жировой ткани концентрация лептина в сыворотке снижается. У пациенток с нервной анорексией (ИМТ 15,4 кг/м²) выявлено значительное снижение уровня лептина по сравнению с женщинами без расстройств пищевого поведения с нормальным ИМТ (3,61 и 9,37 нг/мл). Отмечено, что на фоне восстановления массы тела происходит повышение концентрации как лютеинизирующего гормона, так и лептина [8].

Внимание, уделяемое изучению нервной анорексии, помимо увеличения удельного веса данной нозологии в патологии пубертатного периода обусловлено развитием вторичного гипогонадизма, приводящего к гипоплазии матки и бесплодию в репродуктивном периоде.

В связи с малой изученностью особенностей патогенетических взаимоотношений между нарушениями репродуктивной функции и типом эндокринно-метаболических сдвигов единой тактики ведения этих пациенток не выработано. Известно, что лечение пациентов с анорексией должно быть направлено на нормализацию массы тела и пищевых паттернов. В литературе описаны психотерапевтические подходы, возможности парентеральной терапии тяжелых случаев кахексии при нервной анорексии. Однако рекомендации по восстановлению менструального цикла аккумулируют недостаточное число литературных источников, что создает необходимость поиска адекватных способов восстановления репродуктивной функции у данной категории пациенток с учетом преморбидного фона, стадии процесса и сопутствующих эндокринологических и психопатологических расстройств. Длительная (более 12 месяцев) терапия комбинированными оральными контрацептивами вызывает менструальноподобную реакцию у пациенток, но не влияет на течение остеопороза даже при дополнительном приеме препаратов кальция [11]. Комбинированные оральные контрацептивы оказывают в большей степени психотерапевтический эффект, поскольку демонстрируют пациентке и ее родственникам восстановление здоровья, но не нормализуют функцию яичников и не купируют явления остеопороза [12].

До настоящего времени не определены прогностические критерии восстановления менструального цикла после набора веса. Отсутствие единой точки зрения на целесообразность и сроки на-

значения половых гормонов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, пациенткам после нормализации массы тела создает необходимость поиска объективных прогностических маркеров дальнейшего течения заболевания.

Материал и методы

Для изучения роли лептина в развитии аменореи как результата нейроэндокринных нарушений при нервной анорексии, а также для определения динамики его сывороточной концентрации в процессе набора веса во время лечения нами проведено исследование уровня данного показателя, расчет ИМТ и соотношения «лептин/ИМТ» у 109 пациенток с установленным диагнозом «нервная анорексия».

На основании ретроспективного анализа историй болезни были выделены две подгруппы в зависимости от исхода заболевания: 1А – пациентки с невозможным менструальным циклом ($n = 52$), 1В – пациентки с восстановленным менструальным циклом ($n = 57$). Учитывая, что лечение осуществлялось по одному и тому же принципиальному методу – пищевая реабилитация на аноректическом этапе и негормональная стимуляция функции яичников на этапе редукции нервной анорексии с обязательным участием гинеколога, психиатра и эндокринолога, группы были полностью сопоставимы. В группу контроля были включены 20 дево-

чек-подростков с ИМТ 20,3 кг/м² (18,5; 24,9) без нарушений менструальной функции, не имевших отклонений в состоянии здоровья, обратившихся в консультативную поликлинику с целью прохождения профилактического осмотра (таблица).

Для того чтобы выяснить, при каких значениях ИМТ и лептина у пациенток на этапе редукции нервной анорексии произошло «разделение» на подгруппы (восстановление менструального цикла (1В) и отсутствие менструации, несмотря на набор заданного веса (1А)), мы провели ретроспективный анализ данных показателей и их соотношения в начале курации и через три месяца от начала лечения. Исследование уровней лептина выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA (США). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p = 0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Значения ИМТ у пациенток с нервной анорексией статистически обоснованно различались с показателями контрольной группы только на аноректическом этапе заболевания. В дальнейшем, после нормализации веса (этап редук-

ции нервной анорексии), различий в ИМТ между рассматриваемыми подгруппами и группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$). У пациенток на этапе редукции нервной анорексии значения ИМТ максимально приблизились к данному показателю в менархе – 19,08 кг/м² (16,96; 21,05) (таблица).

На основании проведенного сравнительного анализа уровней лептина в двух исследованных подгруппах на этапе редукции нервной анорексии после набора заданного веса, но с продолжающейся аменореей (через три месяца от первоначального исследования и начала лечения) (таблица), для прогноза дальнейшего течения заболевания при помощи метода ROC-анализа мы установили диагностические пороги лептина и индекса «лептин/ИМТ» (нг/мл/кг/м²).

Для показателей лептина диагностический порог (cutoff) составил 23,5 нг/мл (чувствительность 82%, специфичность 60%, точность 72%), для индекса «лептин/ИМТ» – 0,8 нг/мл/кг/м² (чувствительность 57%, специфичность 86%, точность 70%). Зависимость между чувствительностью и специфичностью была описана с помощью ROC-кривой. Непосредственная оценка эффективности была получена расчетом численного показателя площади под кривой (AUC) с помощью метода трапеций. Для показателей лептина AUC составила 0,65, для индекса «лептин/ИМТ» – 0,72, что согласно экспертной шкале позволило оценить данные модели как хорошие.

Таблица. Динамика показателей лептина и ИМТ у пациенток 1В и 1А подгрупп

Этап	ИМТ, кг/м ²		Лептин, нг/мл		Лептин/ИМТ, нг/мл/кг/м ²	
	1В (n = 57)	1А (n = 52)	1В (n = 57)	1А (n = 52)	1В (n = 57)	1А (n = 52)
Аноректический	16,07 (15,01; 16,55) ^{1,3}	16,8 (13,9; 16,99) ^{1,3}	4,52 (2,2; 12,35) ^{1,3}	6 (3,5; 12,2) ^{1,3}	0,29 (0,14; 0,47) ^{1,3}	0,64 (0,5; 0,7) ^{1,3}
Редукция	18,63 (18,0; 19,3)	19 (18,4; 19,2)	25,7 (13,7; 34,2)	13 (8,5; 23,2) ^{2,3}	1,22 (0,8; 1,6)	0,68 (0,5; 1,1) ^{2,3}
Контроль (n = 20)	18 (17,8; 20)		18,4 (15,0; 30,75)		1,03 (0,8; 1,5)	

¹ Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с этапом редукции нервной анорексии.

² Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1В подгруппой.

³ Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.



При уровнях лептина и соотношении «лептин/ИМТ» выше диагностических порогов (cutoff) течение восстановительного периода соответствовало норме, уровни ниже cutoff считались критерием оценки неэффективности лечения и неблагоприятного прогноза восстановления менструального цикла. По предлагаемому способу получен патент на изобретение [13]. Оценку эффективности лечения мы рекомендуем проводить через три месяца от его начала. Оцениваемые параметры – уровень лептина в сыворотке крови и ИМТ.

Медикаментозная терапия

При наличии критериев, свидетельствующих об эффективном лечении, пациенткам наряду с продолжением программы пищевой реабилитации проводилась витаминотерапия с целью устранения нутриентного дефицита как фонового процесса для дальнейшего усугубления овариальной дисфункции. Применялся витаминно-минеральный комплекс (биологически активная добавка) Цикловита, в основу разработки которого легла схема циклической микронутриентной терапии. Принцип циклической витаминотерапии заключается в использовании в каждую фазу менструального цикла специальных доз определенных витаминов, способствующих нормализации уровня половых гормонов. В состав витаминно-минерального комплекса Цикловита входят витамины А, С, Е, В, D, тиоктовая кислота, марганец, лютеин, фолиевая кислота, селен, рутин, цинк, никотинамид, пантотенат кальция, йод.

Пациентки принимали витаминно-минеральный комплекс Цикловита внутрь, вместе с едой, запивая большим количеством жидкости. Длительность курса – три месяца. Схема приема: Цикловита 1 в течение первых 14 дней от начала лечения, для поддержания первой фазы менструального цикла, суточная доза – одна таблетка. Цикловита 2 –

с 15-го по 28-й день от начала лечения для восполнения дефицита витаминов и функциональной поддержки второй фазы цикла, в суточной дозе две таблетки. Кроме того, на данном этапе пациентки продолжали наблюдение у психиатра.

Эффективным считалось лечение, в результате которого через шесть месяцев от его начала восстанавливался менструальный цикл. На фоне применения витаминно-минерального комплекса Цикловита у 78% девочек, имевших благоприятный прогноз, возобновление менструаций произошло во время приема второй упаковки препарата (через 35–43 дня от начала терапии).

При продолжающейся аменорее, несмотря на нормализацию веса, и наличии критериев, определяющих неблагоприятный прогноз восстановления менструального цикла, включая ультразвуковые признаки гипоплазии матки и отсутствие динамики роста фолликулов, необходимо своевременно ставить вопрос о назначении заместительной гормональной терапии, которая преследует две важные цели. Во-первых, повышение плазменного уровня яичниковых гормонов до значений, близких к физиологическим, что позволяет предотвратить атрофические изменения в органах-мишенях – молочных железах и матке. Во-вторых, профилактика остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Потеря костной ткани при аменорее обусловлена теми же механизмами, что и в постменопаузе. Доказано, что у пациенток с аменореей на фоне нервной анорексии костная плотность коррелирует с массой тела, а ответная реакция костей на заместительную гормональную терапию зависит от поддержания адекватной массы тела и отсутствия гиперкортицизма, вызванного стрессом [14]. Риск переломов у пациенток с нервной анорексией в два – семь раз выше, чем у здоровых сверстниц, и сохраняется дольше десяти лет, даже у девочек с восстановленной массой тела [5].

В работе А. Genazzani и соавт. (2012) показано, что применение эстриола при гипогонадотропной функциональной гипоталамической аменорее стимулирует восстановление синтеза лютеинизирующего гормона [15]. Это свидетельствует о необходимости назначения заместительной гормональной терапии пациенткам молодого возраста не только для того чтобы восполнить дефицит половых гормонов, но и с целью «разблокировать» и модулировать синтез лютеинизирующего гормона гипофизом.

Для проведения заместительной гормональной терапии был выбран комбинированный препарат, содержащий эстрадиол (estradiol) в качестве эстрогенного составляющего и дидрогестерон (dydrogesterone) в качестве гестагенного компонента. В течение первых 14 дней лечения пациентки получали таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

После приема внутрь микронизированный эстрадиол легко всасывается, но активно метаболизируется. Основными неконъюгированными и конъюгированными метаболитами являются эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты проявляют эстрогенную активность как напрямую, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат может участвовать в кишечечно-печеночной циркуляции. С мочой в основном выводятся глюкурониды эстрона и эстрадиола.

Прогестагенный компонент – дидрогестерон близок к натуральному прогестерону и является его ретроизомером. В силу особенностей химической структуры активность препарата повышается при приеме внутрь, что придает ему метаболическую стабильность. Отличительной особенностью является отсутствие побочного эстрогенного, андрогенного и минералокортикоидного влияния на организм. Дидрогестерон в дозе 10 мг обес-

печивает надежную защиту эндометрия, при этом не снижая положительное влияние эстрогенов на липидный состав крови и углеводный обмен.

Ультразвуковой контроль размеров матки и толщины эндометрия проводился один раз в шесть месяцев. Через шесть месяцев констатировали увеличение размеров матки до возрастной нормы у 49 (86%) пациенток, получавших данный вид терапии. Менструальноподобная реакция на фоне приема комбинированного препарата, содержащего

эстрадиол и дидрогестерон, началась после приема первой упаковки у 46 (80,7%) девочек, у трех (5,26%) – на фоне приема второй упаковки. У 14% девушек размеры матки не изменились, клинически констатировалась аменорея, что было обусловлено нерегулярным приемом препарата в связи с некомплаенсом.

Заключение

Применение изложенного способа прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с нервной анорек-

сией позволит не только своевременно выбрать адекватную терапию, но и предотвратить формирование репродуктивной патологии у пациенток на фоне овариального и нутриентного дефицита. Многолетний успешный опыт применения циклической витаминотерапии российскими гинекологами, особенно при нарушении менструального цикла у подростков, не потерял актуальность и в настоящее время, а арсенал используемых средств пополнился витаминно-минеральным комплексом Цикловита. ❀

Литература

1. Bruch H. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within. N.Y.: Basic Books, 1973. P. 294–295.
2. Seidenfeld M., Rickert V. Impact of anorexia, bulimia and obesity on the gynecologic health of adolescents // Am. Fam. Physician. 2001. Vol. 64. № 3. P. 445–450.
3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). М., 1999.
4. Smink F.R., van Hoeken D., Hoek H.W. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates // Curr. Psychiatry Rep. 2012. Vol. 14. № 4. P. 406–414.
5. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density // Gynecol. Endocrinol. 2010. Vol. 26. № 9. P. 652–657.
6. Панков Ю.А. Роль лептина и его белковых медиаторов в нейрофизиологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2005. № 2. С. 44–48.
7. Blumbulienė Z. Casual analysis of menstrual disorders in adolescent girls // Ginecol. Pol. 2003. Vol. 74. № 4. P. 267–273.
8. Miller K.K., Parulekar M.S., Schoenfeld E. et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 7. P. 2309–2312.
9. Laughlin G.A., Yen S.S. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 1. P. 318–321.
10. Travaglini P., Beck-Peccoz P., Ferrari C. et al. Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa // Acta Endocrinol. 1976. Vol. 81. № 2. P. 252–262.
11. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R. et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 176. № 5. P. 1017–1025.
12. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. С. 226–230.
13. Андреева В.О. Способ прогнозирования восстановления менструальной функции у пациенток с нервной анорексией: патент 2363002 Рос. Федерация. № 2008121776/15; заявл. 30.05.2008; опублик. 27.07.2009.
14. Шестакова И.Г. Возможности заместительной гормонотерапии в гинекологической практике // Гинекология. 2010. Т. 12. № 1. С. 10–13.
15. Genazzani A., Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A. et al. Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. № 2. P. 483–488.

Amenorrhea in Patients with Anorexia Nervosa – Wait or Treat?

V.O. Andreyeva

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva@mail.ru

A proposed method for prognosing recovery of menstrual cycle in patients with anorexia nervosa allows timely predicting further course of the disease and objectifying indications for applying a substitution hormone therapy by using evidence-based approach. The method implies measurement of leptin level in the blood serum by ELISA, calculation of the body mass index (BMI) as well as 'leptin/BMI' ratio. This approach may be applied while choosing a treatment strategy for females with amenorrhea caused by anorexia nervosa.

Key words: anorexia nervosa, amenorrhea, body mass index, leptin, substitution hormone therapy

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Эффективность циклической микроуридной терапии при нарушениях менструальной функции и состоянии неарте. О.А. Лимова, Л.З. Файлова, Е.Ю. Лисичкина, О.А. Громова и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №4, Том 14, 2012г. 2. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата ЦИКЛОВИТА в терапии синдромо-предменструального напряжения. Е.Ю. Лисичкина, Гоголева М.В., Торшин М.О. и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №2, Том 14, 2012г. 3. Месяц.

Реклама. СРП № RU.77.99.11.0003.E.005497.06.14 от 20.06.2014 г.

ЦИКЛОВИТА®

ЦИКЛ ПО ПРАВИЛАМ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДВУХФАЗНЫЙ
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

ФОЛЛИКУЛИНОВАЯ ФАЗА



ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА



СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

ЦИКЛОВИТА®

Способствует:

- улучшению самочувствия при менструациях
- облегчению предменструального напряжения
- улучшению состояния кожи, волос и ногтей

**СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**

Курсовой* прием Цикловита® способствует:

- Нормализации гормонального фона¹
- Восстановлению регулярного менструального цикла^{1,2}
- Снижению частоты, продолжительности и выраженности большинства симптомов ПМС^{1,2}

* В течение 3 месяцев

otc Pharm
ОТИСИФАРМ

Иммунокорректирующие препараты в комплексном лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ

М.Г. Венедиктова, Ю.Э. Доброхотова

Адрес для переписки: Юлия Эдуардовна Доброхотова, pr.dobrohotova@mail.ru

Целью исследования стала оценка эффективности комбинации иммунокорректирующих препаратов в лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов перед хирургическим этапом и после него. Как показал анализ изменений Т-клеточного звена, проведенный по завершении терапии, комбинация указанных препаратов характеризуется выраженным иммунокорректирующим действием.

Ключевые слова: дисплазия эпителия шейки матки, вирус папилломы человека, рак шейки матки

Введение

Рак шейки матки является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья [1]. Заболеваемость раком шейки матки за последние десять лет увеличилась на 150%. В настоящее время у пациенток в возрасте 15–39 лет рак шейки матки занимает первое место среди всех злокачественных опухолей. По прогнозам экспер-

тов Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), к 2020 г. число впервые выявленных случаев рака шейки матки в мире возрастет на 40%.

Рак шейки матки – одна из немногих злокачественных опухолей, полностью удовлетворяющая рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для проведения популяционного скрининга:

- ✓ заболевание широко распространено;
- ✓ является важной проблемой здравоохранения;
- ✓ имеет хорошо распознаваемую преклиническую фазу;
- ✓ характеризуется длительным периодом развития.

Кроме того, имеются возможности для верификации диагноза, эффективные методы лечения и доступный скрининг-тест.

С учетом экономической доступности, технической простоты выполнения и удовлетворительной информативности в качестве скрининг-теста при раке шейки матки выбрано цитологическое исследование мазков, получаемых с влажной порции шейки матки и цервикального канала.

Основываясь на этиопатогенетических и эпидемиологических характеристиках рака шейки матки, ВОЗ рекомендует проведение скрининга у женщин в возрасте 25–65 лет с интервалом один год в течение первых двух лет, далее



при отрицательных результатах – один раз в три года.

Прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и старше с интактной шейкой матки. При условии, что таким пациентам в течение последних десяти лет было проведено три и более зарегистрированных последовательных цитологических исследования, давших отрицательный результат.

Не подлежат скринингу женщины любого возраста, у которых отсутствовала половая жизнь, а также те, кто перенесли экстирпацию матки.

Несмотря на рекомендации ВОЗ, в большинстве стран программы, направленные на профилактику рака шейки матки, до настоящего времени не реализованы. Это связано прежде всего с социально-экономическими проблемами и значительными финансовыми затратами на организацию полноценного скрининга и вакцинации женского населения.

На сегодняшний день имеющиеся эпидемиологические данные позволяют утверждать, что дисплазия и рак шейки матки относятся к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией [2, 3]. Главным звеном патогенеза считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов) обнаруживаются в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки. Носительство ВПЧ не является пожизненным и свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске последнего.

Абсолютное большинство женского населения на протяжении жизни инфицируется ВПЧ. Так, до 82% женщин заражаются уже через два года после сексуального дебюта, около 20% даже при одном половом партнере.

В Европе ВПЧ выявляется у 60–80% сексуально активных молодых женщин в возрасте до 30 лет. Инфицированность попу-

ляции увеличивается с возрастом, достигая пика в 20–29 лет (40%) и постепенно снижаясь к 50 годам, после чего уже не превышает 5% [4].

Основной путь передачи генитальной ВПЧ-инфекции – половой контакт. Попадая в организм, ВПЧ локализуется в базальном клеточном слое эпителия, который представляет собой популяцию делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном папилломавируса проходит все стадии продуктивной инфекции. Процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме койлоцитоза, остроконечных кондилом и т.д.

Как показывают результаты многочисленных эпидемиологических исследований, в большинстве случаев имеет место длительная персистенция ДНК ВПЧ в клетках базального слоя эпителия. Дальнейшая динамика ВПЧ-инфекции заключается либо в ее регрессии, то есть элиминации вирусного пула клеток, либо, наоборот, в прогрессии, сопровождающейся включением ДНК ВПЧ в клеточный геном и проявлением характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия [5–9].

Эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ, не существует. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Наряду с деструктивными методами лечения для элиминации вируса и снижения количества рецидивов дисплазии эпителия шейки матки на фоне поражения ВПЧ все чаще назначают противовирусные и иммунокорректирующие препараты.

Цель

Нами оценивалась эффективность комбинации иммунокорректирующих препаратов Галавит и Аллокин-альфа в лечении дисплазии эпителия шейки матки

умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов перед конизацией шейки матки.

Отечественный препарат Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия) – синтетическое иммуномодулирующее лекарственное средство. Основным механизмом его действия заключается в регуляции активности макрофагов и синтеза ими цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа), повышении при недостаточности уровня иммуноглобулинов (Ig) классов М и А, а также нормализации аффинности Ig. Препарат регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), цитотоксическую активность НК-клеток, синтез интерферонов (ИФН) альфа и гамма, репарацию поврежденных тканей. Препарат оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность нейтрофилов при ее исходном дефиците, обладает антиоксидантным эффектом. Как показали результаты предыдущих исследований, Галавит:

- ✓ нормализует презентативные функции макрофагов;
- ✓ регулирует продукцию антител (нормализуя их), продукцию цитокинов;
- ✓ усиливает продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами и наработку лимфокинактивированных киллеров;
- ✓ повышает цитотоксическую активность НК-клеток через аденозиновые рецепторы;
- ✓ ингибирует адгезивность опухолевых клеток, повышает биодоступность опухоли для противоопухолевых препаратов.

Отечественный препарат Аллокин-альфа – синтетическое иммуномодулирующее лекарственное средство – представляет собой олигопептид, по характеру фармакологического действия наиболее сходен с ИФН-альфа. Это одна из групп противовирусных препаратов природного происхождения. Препарат является эффективным индуктором синтеза эндогенных

ИФН и активатором системы естественных киллеров, способен стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

Материал и методы

Обследовано 17 пациенток с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени и ВПЧ 16-го и 18-го типов, находившихся под наблюдением и на лечении в ГКБ № 1 и онкологическом диспансере № 5 в 2010–2013 гг. Средний возраст участниц исследования – 27,3 ± 3,6 года.

Первичный диагноз основывался на данных исследования, проведенного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и цитологического обследования шейки матки. Кроме того, выполнено кольпоскопическое обследование и исследование влагиалищного

мазка на флору. Всем пациенткам с целью морфологического подтверждения диагноза выполнены диагностическое выскабливание стенок цервикального канала, биопсия шейки матки, пайпель-биопсия эндометрия.

Пациентки с гистологическим подтверждением диагноза получали комбинированное лечение: перед хирургическим этапом им назначали Галавит 100 мг в виде ректальных свечей ежедневно в течение пяти дней, далее проводилась конизация шейки матки. В послеоперационном периоде больные продолжали получать ректально Галавит 100 мг один раз в три дня. Курс составил 30 дней. Кроме того, больные принимали препарат Аллокин-альфа 1 мг через день. Курс – шесть инъекций. Эффективность лечения определяли по результатам ПЦР-

диагностики, бактериологического и цитологического исследования мазка, кольпоскопического контроля до начала лечения, через три, шесть, девять и 12 месяцев после лечения, клинического анализа крови (оценивали уровень лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов), исследования иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-альфа, IgG, IgA, IgM). В настоящее время доказано, что имеющиеся вирусные инфекции приводят к существенным нарушениям иммунной системы.

Результаты

Как видно из табл. 1, у пациенток снижены уровни лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Для большинства вирусных

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Норма		До лечения		Через три месяца после лечения	
	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	%
Лейкоциты	4,0–9,0	–	3,5 ± 1,4	–	5,6 ± 1,3	–
Лимфоциты	–	11–49	–	25,6 ± 4,3	–	38,7 ± 3,2
Моноциты	–	0–9	–	2,9 ± 0,7	–	5,8 ± 1,5
Гранулоциты	–	42–85	–	40,9 ± 2,4	–	54,6 ± 4,2

Таблица 2. Иммунологические показатели у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ 16-го и 18-го типов до и после комбинированного лечения

Показатель	Норма	До лечения	Через три месяца после лечения
CD3+-лимфоциты, %	60–75	54,8 ± 1,1	61,9 ± 1,2*
CD4+-лимфоциты, %	31–46	34,6 ± 3,5,1	42,5 ± 2,2
CD8+-лимфоциты, %	23–40	22,5 ± 1,9	30,4 ± 2,7
CD16+-лимфоциты, %	9–19	19,2 ± 3,5	15,4 ± 3,6
CD20+-лимфоциты, %	5–15	7,2 ± 2,8	11,3 ± 2,1
Индекс CD4+/CD8+	1,0–2,4	1,2 ± 0,6	1,6 ± 0,4
ИФН-гамма, %	0–50	26,2 ± 2,3	32,1 ± 3,5
ИЛ-2	0–5,0	4,1 ± 0,7	2,5 ± 0,4
ИЛ-4	0–50	37,1 ± 2,4	32,1 ± 4,3
ФНО-альфа	0–8,21	6,8 ± 1,3	5,3 ± 1,1
IgG, г/л	8–18	8,4 ± 2,1	9,2 ± 3,8
IgM, г/л	0,6–2,5	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3
IgA, г/л	1,0–2,3	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,5

* p < 0,05 по отношению к соответствующим показателям до лечения.



инфекций, по данным литературы, наиболее характерны:

- ✓ лимфоцитоз или лимфопения;
- ✓ повышение (в начальном периоде инфекции) или снижение (при частых рецидивах) абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов (CD3+);
- ✓ уменьшение абсолютного и относительного числа CD4+-лимфоцитов, особенно при частых рецидивах;
- ✓ повышение при острых и хронических инфекциях абсолютного и относительного числа киллерных клеток: цитотоксических (CD3+CD8+) и НК-клеток (CD16+/56+);
- ✓ развитие Th1-ответа (повышенная продукция ИФН-гамма, ИЛ-2).

Нами проанализированы показатели, демонстрирующие отклонения в иммунном статусе паци-

енток. Мы оценили уровни CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-альфа, IgG, IgM, IgA. Следует отметить, что пациентки перенесли назначенное лечение без осложнений.

Как видно из табл. 2, до начала лечения у пациенток снижены уровни CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, ИФН-гамма, CD20, CD16 и повышены уровни ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотке крови. По окончании лечения анализ изменений Т-клеточного звена показал выраженное иммунокорригирующее действие комбинации препаратов Галавит и Аллокин-альфа. Отмечалось достоверное увеличение показателей CD3, CD4, CD8, CD20 по сравнению с исходными. При анализе сывороточных IgG, IgA, IgM каких-либо достоверных изменений не выявлено.

Следует отметить, что ни у одной из 17 пациенток в течение контрольного периода не выявлен положительный ВПЧ. У двух больных через три месяца цитологически подтвердилась дисплазия легкой степени на фоне воспаления. Это потребовало дополнительного противовоспалительного лечения. При последующих цитологических контролях мазков дисплазия не обнаружена.

Заключение

Данные проведенного исследования подтверждают необходимость комплексного лечения эпителиальной дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени. Своевременно проведенное патогномичное лечение служит профилактикой развития злокачественных процессов шейки матки. ❀

Литература

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд Групп, 2007.
2. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. М., 2012.
3. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. De Vuyst H., Clifford G., Li N., Franceschi S. HPV infection in Europe // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. № 15. P. 2632–2639.
5. Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с ВПЧ препаратом «Галавит» // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 75.
6. Черныш С.И., Сафронникова Н.Р., Серебряная Н.Б. Новое в лечении герпесвирусных и папилломавирусных инфекций: терапевтические свойства Алломедина // Terra Medica Nova. 2005. № 4. С. 27–30.
7. Auburn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A., Bradlow H.L. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis // Int. J. Cancer. 1991. Vol. 49. № 6. P. 867–869.
8. Chung S.H., Wiedmeyer K., Shai A. et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 23. P. 9928–9934.
9. He H.J., Pan L.Y., Huang H.F., Lang J.H. Clinical analysis of the effect of cervical conization on fertility and pregnancy outcome // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2007. Vol. 42. № 8. P. 515–517.

Immunocorrecting Drugs in a Combination Therapy of Moderate and Severe Cervical Epithelial Dysplasia Associated with HPV Infection

M.G. Venediktova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Yulia Eduardovna Dobrokhotova, pr.dobrokhotova@mail.ru

The goal of the study was to assess efficacy of using a combination of immunocorrecting drugs in treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia associated with type 16 and 18 HPV infection before and after surgery. By analyzing changes in T-cells evaluated after completing therapy, it was found that combination of the applied drugs was characterized by a marked immunocorrecting activity.

Key words: cervical epithelial dysplasia, human papillomavirus, cervical cancer

гинекология

¹ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

² Медицинский центр
«Врачеватель»

Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза

Л.В. Сапрыкина¹, Ю.Э. Доброхотова¹, О.А. Сапрыкина²

Адрес для переписки: Людмила Витальевна Сапрыкина, lioudsap@yandex.ru

В статье представлены современные данные о гормональной терапии эндометриоза. Приведено патогенетическое обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов, гестагенов, ингибиторов ароматазы, агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов при лечении эндометриоза с целью коррекции данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов, Бусерелин-лонг ФС

По мнению отечественных и зарубежных авторов, наружный генитальный эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям. Оценить его истинную частоту невозможно, поскольку вопросы нехирургической верификации диагноза остаются открытыми [1], а клиническая значимость неинвазивных маркеров, например Ca-125, согласно данным Кохрановского исследования, до конца не установлена [2]. Кроме того, не изучены полностью этиология и патогенез заболевания [3]. Между тем очевидно, что эндометриоз развивается в условиях повышенной способности эктопических клеток к выживанию и неспособности тканей, подвергшихся инвазии, обеспечить уничтожение этих клеток [4].

Единственным радикальным способом лечения эндометриоза можно считать удаление не только эндометриоидных гетеротопий, но и самого эндометрия как потенциального источника рецидивов. Не случайно эндометриоз является третьей по распространенности причиной гистерэктомии [5]. Все остальные методы лечения – оперативные и консервативные – обеспе-

чивают временный эффект и требуют индивидуального подхода [4].

Основной целью органосохраняющего хирургического лечения эндометриоза является как удаление (механическое или с помощью лазера, ультразвука, крио- и электровоздействия и др.) морфологического субстрата эндометриоза, так и восстановление фертильности (при нарушении репродуктивной функции, вызванном гетеротопическим разрастанием эндометриоидной ткани на яичниках, брюшине, органах малого таза, крестцово-маточных связках). Лапароскопический метод с использованием современных технологий (лазерных, электрических и ультразвуковых) позволяет проводить полное иссечение всех очагов эндометриоза [6].

При полном удалении эндометриоидных гетеротопий (в частности, эндометриоидной кисты яичника, очагов на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках) можно ограничиться хирургическим лечением [1]. Хирургическое лечение пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом необходимо проводить с максимальным сохранением овариального резерва [7].

Несмотря на то что целесообразность подготовки больных эндометриозом к оперативному лечению подвергается сомнению рядом авторов [8], общепризнанным считается современный подход, состоящий из двух этапов – хирургического и медикаментозного.

Согласно российским клиническим рекомендациям, для лечения эндометриоза используются в основном гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антигонадотропины, ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) [9].

Универсального метода лечения эндометриоза не существует. Согласно данным Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologist) (2006) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) (2008), исследованные гормональные препараты (КОК, гестагены, даназол, гестринон, медроксипрогестерона ацетат и аГнРГ) одинаково эффективно подавляют овариальную функцию, уменьшая выраженность симптомов эндометриоза (уровень доказательности А) [10]. Таким образом, выбор препарата зависит от возраста пациентки, ее репродуктивных планов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, наличия противопоказаний.

КОК являются препаратом выбора у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в контрацепции. При использова-



нии КОК запускается каскад процессов. В гипоталамусе блокируется выработка ГнРГ. В гипофизе не происходит секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в циклическом режиме. В яичниках подавляется овуляция. В эндометрии наблюдается децидуализация стромы, эндометриоидные гетеротопии подвергаются атрофии [7].

Целесообразность приема КОК при эндометриозе доказана результатами ряда исследований, продемонстрировавшими эффективность КОК при лечении дисменореи по сравнению с плацебо. Однако существует мнение о потенцирующем влиянии КОК на прогрессирование и рецидивирование заболевания.

С. Charpon и соавт. оценивали случаи хирургического подтверждения эндометриоза и временные характеристики приема КОК у 566 пациенток с глубокой инфильтрирующей формой эндометриоза. Авторы сделали вывод, что прием КОК не повышает риск развития эндометриоза. Однако применение КОК пациентками в анамнезе при тяжелой форме первичной дисменореи ассоциировано с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза, особенно его глубокой инфильтрирующей формы [11]. Согласно данным P. Vercellini и соавт., применение КОК приводит лишь к отсрочке хирургического лечения вследствие подавления болевого синдрома при уже существующем, но не диагностированном эндометриозе [12].

Обоснованным является не циклический, а пролонгированный прием КОК [13]. При длительном непрерывном использовании КОК возможны прорывные кровотечения. Обратите внимание: КОК противопоказаны курящим пациенткам старше 35 лет из-за увеличения риска развития тромбозомболических осложнений. При выборе КОК для лечения эндометриоза следует учитывать ряд факторов, в том числе особенности гестагенного компонента.

Кроме того, возможно проведение монотерапии гестагенами [9].

Однако надо отметить, что при монотерапии гестагенами возможны побочные эффекты: напряжение молочных желез, прибавка массы тела, возникновение отеков, появление ациклических кровяных выделений [9].

В настоящее время в России для лечения эндометриоза разрешены диеногест в непрерывном режиме 2 мг/сут и гидрогестерон 10–60 мг/сут. Механизм действия гестагенов при эндометриозе аналогичен таковому КОК. Кроме того, гестагены активируют фермент 17-бета-гидростероид-дегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в слабый эстрон, что меняет соотношение половых гормонов в сторону снижения эстрогенного влияния на локальном уровне [9].

На сегодняшний день применение антигонадотропинов при эндометриозе ограничено высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксического, андрогенного, анаболического, гипоэстрогенного) [9].

В последнее время обращает на себя внимание факт экспрессии эпителиальными и стромальными клетками эндометрия при эндометриозе фермента ароматазы цитохрома P450 [14]. У здоровых женщин этот фермент в эндометрии не выявляется. По данным Л.В. Адамян и соавт., фермент обнаруживается в большинстве эпителиальных и части стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозе, в том числе ретроцервикальном [4].

Проводятся исследования ингибиторов ароматаз. Имеются определенные сложности, связанные с их использованием у молодых женщин. Дело в том, что перед применением ингибиторов ароматаз должна быть выключена функция яичников, а при длительной терапии это приводит к потере костной массы. Обоснованной считается комбинация ингибиторов ароматаз с КОК, гестагенами. Однако это значительно удорожает стоимость лечения [9].

С начала 1980-х гг. для лечения эндометриоза используются аГнРГ [15].

По заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге (2005), основанному на данных рандомизированных исследований, аГнРГ – более эффективно подавляют эндометриоидные очаги по сравнению с гестагенами и оральными контрацептивами [16].

Механизм действия аГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе у больных миомой и эндометриозом. В результате продолжительного воздействия аГнРГ на гипофиз происходят десенситизация клеток гипофиза и быстрое снижение интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов [17]. Угнетение стероидогенеза, вызываемое аГнРГ, индуцирует атрофию как самого эндометрия, так и эктопических эндометриальных желез и стромы. Этот феномен называют медикаментозной кастрацией. Блокада обратима, и после отмены аГнРГ у женщин репродуктивного возраста полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [18, 19].

Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – аГнРГ, рекомендованный при всех видах пролиферативных процессов матки. При внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозе 3,75 мг препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект. Возможно эндоназальное использование препарата Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) 300 мкг три-четыре раза в сутки. Рекомендованная длительность лечения – до шести месяцев. Пролонгированные формы более удобны для обеспечения длительного поступления препарата [20].

Активное вещество препарата Бусерелин-лонг ФС заключено в микросферы размером от 30 до 150 мкм с разным временем высвобождения. Основу микросфер составляет биоразлагаемый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно.

После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение аГнРГ с поверхности микросфер, что сначала – в течение первых суток – приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. Впоследствии микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аГнРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот.

Бусерелин-лонг ФС рекомендован для лечения эндометриоза: при распространенных формах, эндометриозе и бесплодии, наличии клинической симптоматики, аденомиозе в сочетании с миомой матки, гиперпластических процессах эндометрия, отказе пациенток от операции и т.д. Длительность терапии – шесть месяцев (Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней или Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сут интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сут). В репродуктивном возрасте нормальный менструальный цикл восстанавливается спустя два-три месяца после отмены препарата [21].

При комбинированной терапии эндометриоза лечение осуществляется в течение трех месяцев (Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней или Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сут интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сут). На втором этапе проводится хирургическое лечение. Дальнейшая терапия агонистом продолжается в течение трех циклов (в прежнем режиме). Возможно выполнение хирургического лечения на первом этапе с дальнейшей шестимесячной послеоперационной терапией [22].

Предоперационная подготовка Бусерелином снижает интенсивность симптомов заболевания, нормализует гематологические

показатели, уменьшает эндометриоидные очаги, облегчает проведение оперативного вмешательства и способствует благоприятному течению послеоперационного периода [23].

Состояние медикаментозной псевдоменопаузы в сочетании с активацией апоптоза и блокированием ряда ростовых факторов в гетеротропных имплантатах при эндометриозе способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% больных [19]. Необходимость гормонального лечения при эндометриозе яичников в пред- и послеоперационном периодах обусловлена высоким процентом рецидива заболевания даже после радикальной операции [15]. По мнению ряда авторов, если нет метода, обеспечивающего точную оценку радикальности хирургического удаления эндометриоидного образования во время операции, отсутствие рецидива не может быть гарантировано, равно как и при использовании только медикаментозной терапии. К тому же не следует забывать о роли системных нарушений (изменения иммунитета, генетическая предрасположенность) в патогенезе эндометриоза. При рассмотрении эндометриоза как доброкачественной опухоли все случаи рецидивирования надо расценивать либо как ранее не диагностированный эндометриоз яичников, либо как неполное удаление эндометриоидной ткани из яичника.

Появление в клинической практике аГнРГ позволило сохранить репродуктивную функцию у больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии. Несмотря на перечисленные преимущества, широкое применение аГнРГ ограничено развитием эстрогендефицитных симптомов и не может продолжаться более шести месяцев. Сроки лечения ограничены также из-за выраженности побочных эффектов, в частности снижения минеральной плотности костной ткани. С целью уменьше-

ния тяжести побочных эффектов при приеме аГнРГ рекомендуют заместительную гормональную терапию (add-back-терапия). Обоснованием тому служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой концентрация эстрогенов в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего воздействия на рост эндометриоидных имплантатов. Add-back-терапию рекомендуется проводить вместе с курсом лечения аГнРГ не менее шести месяцев [24].

С учетом многочисленных данных о рецидивировании эндометриоза по окончании гормональной терапии, невозможности длительного использования аГнРГ оправданным считается использование аГнРГ в течение шести месяцев с последующей длительной терапией диеногестом. Уменьшение интенсивности тазовых болей при данном курсе сопоставимо с 12-месячным применением аГнРГ. Кроме того, данный режим снижает вероятность ациклических кровяных выделений, обеспечивая хороший контроль менструального цикла и делая комбинацию диеногеста и аГнРГ многообещающей в терапии эндометриоза [25].

По окончании терапии аГнРГ можно назначать КОК (с учетом показаний и противопоказаний). Предпочтение следует отдавать КОК, содержащим диеногест.

Гормональная терапия эндометриоза многообразна и сложна, требует индивидуального подхода с учетом возраста, гинекологической и экстрагенитальной патологии. Особая роль принадлежит медикаментозной терапии. Уточнение патогенетических аспектов развития заболевания позволяет применять новые группы препаратов и внедрять новые комбинации лекарственных средств. Дальнейшее изучение этиологических и патогенетических особенностей эндометриоза позволит разработать новые консервативные методы его лечения [26].

Бусерелин

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона



Ф-СИНТЕЗ



**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

Я снова радуюсь жизни!



Бусерелин ФСинтез
назальный спрей 150 мкг/доза



Бусерелин-лонг ФС
3,75 мг

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ"
Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru

ЛСР-003577/10
ЛСР-003576/10
Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Nisenblat V, Farquhar C., Akoum A. et al. Non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 1. CD009591.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-мед, 2002.
4. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Максимова Ю.В., Мурдалова З.Х. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика // *Проблемы репродукции.* 2010. № 4. С. 31–36.
5. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // *Гинекология.* 2008. Т. 10. № 5. С. 74–79.
6. Доброхотова Ю.Э., Шингарева Т.А. Новые возможности применения орального дезогестрела 75 мкг у больных эндометриозом // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 16. С. 1024–1027.
7. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // *Проблемы репродукции.* 2011. Т. 17. № 6. С. 66–77.
8. Yur C., Furness S., Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 3. CD003678.
9. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Green-top Guideline № 24 // [www.pelvicpain.org.uk/uploads/documents/InvestigationEndometriosis2006\[-guidelines.pdf](http://www.pelvicpain.org.uk/uploads/documents/InvestigationEndometriosis2006[-guidelines.pdf).
11. Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.
12. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 159–170.
13. Zorbas K.A., Economopoulos K.P., Vlahos N.F. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292. № 1. P. 37–43.
14. Attar E., Bulun S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. № 1. P. 49–56.
15. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Н-Л, 2002.
16. Schweppe K.W.S. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis—results on an international consensus. Salzburg, 2005.
17. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001.
18. Сметник В.П. Клиническое применение аналогов лютеинизирующего рилизинг-гормона в гинекологии // *Проблемы репродукции.* 1995. № 2. С. 8–14.
19. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
20. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Абдуллаева У.А. Эффективность комбинированного лечения наружного генитального эндометриоза с синдромом хронических тазовых болей с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона Декапептил-депо // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003. Т. 2. № 3. С. 13–18.
21. Valle R.F. Endometriosis: current concepts and therapy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002. Vol. 78. № 2. P. 107–119.
22. Доброхотова Ю.Э., Коган Е.А., Чернышенко Т.А., Горбунова Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения Бусерелина в комбинированной органосберегающей терапии аденомиоза в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе // *Фарматека.* 2008. № 14. С. 68–74.
23. Антоненко М.В., Сапрыкина О.А. Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометриоза // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2012. № 1. С. 34–35.
24. Olive D.L. The role of add-back therapy in the United States // *Drugs Today (Barc).* 2005. Vol. 41. Suppl. A. P. 23–26.
25. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. № 2. P. 212–216.
26. Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2006. № 5. С. 11–16.

Endometriosis: a Pathogenetically Justified Hormone Therapy

L.V. Saprykina¹, Yu.E. Dobrokhotova¹, O.A. Saprykina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Medical Center 'Vrachevatel'

Contact person: Lyudmila Vitalyevna Saprykina, lioudsap@yandex.ru

Modern data regarding hormone therapy of endometriosis are presented in the paper. Use of combined oral contraceptives, gestagens, aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone agonists is pathogenetically justified for treatment of endometriosis to correct this pathology.

Key words: endometriosis, gonadotropin-releasing hormone agonist, Buserelin-Long FS

22-я Международная специализированная выставка

аптека

2015



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



7-10
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

www.aptekaexpo.ru

Организатор:

ЕВРОЭКСПО



EUROEXPO

Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза

Э.Р. Довлетханова

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

В статье рассматривается проблема лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Эти заболевания, как правило, сопровождаются патологическими влагалищными выделениями и могут спровоцировать серьезные гинекологические и акушерские осложнения. Приводятся зарубежные и отечественные рекомендации по лечению бактериального вагиноза. Отмечается, что применение топических форм комбинированных препаратов повышает комплаентность лечения, уменьшает количество побочных эффектов, быстро купирует симптомы, дает выраженный клинический эффект как при бактериальном вагинозе, так и при генитальных инфекциях.

Ключевые слова: синдром патологических влагалищных выделений, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метронидазол, миконазол, тинидазол, тиокконазол

Введение

Влагалище представляет собой сложную саморегулирующуюся экосистему, которая создает свою собственную среду и поддерживает баланс между нормальной микрофлорой и условно-патогенными микроорганизмами. Здоровая микрофлора нижних половых путей у женщин преимущественно состоит из лактобактерий. Наиболее распространенными видами являются *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus iners* [1–3]. Именно

эти бактерии обеспечивают колонизационную резистентность влагалища, препятствуя инвазии в слизистую влагалища эндогенных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Симбиотические отношения между организмом и лактобактериями регулируются множеством факторов. Значительная роль в этом процессе отводится гормонам, циркулирующим в организме женщины и влияющим на образование гликогена вагинальным эпителием [4]. Лактобактерии, пе-

рерабатывая гликоген, продуцируют молочную кислоту, которая в значительной степени ответственна за кислую среду (pH < 4–5) во влагалище. Кислая среда в свою очередь способствует подавлению роста многих потенциальных возбудителей и является одним из условий поддержания колонизационной резистентности, нарушение которой влечет за собой опасность возникновения ряда патологических состояний и заболеваний [5].

Бактериальный вагиноз

Выделения из половых путей, сопровождающиеся неприятным запахом, раздражением, зудом, – одна из самых частых причин обращения женщины к акушеру-гинекологу. Синдром патологических влагалищных выделений чаще всего сопутствует таким заболеваниям, как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз. Именно на долю бактериального вагиноза приходится до 87% случаев патологических выделений из влагалища у женщин детородного возраста. В целом в популяции бактериальным вагинозом страдают от 16 до 65% женщин, частота бактериаль-



ного вагиноза у беременных составляет 15–37% [6].

В отличие от типичных инфекций, передающихся половым путем, которые вызываются одним этиологическим агентом, например, трихомониаза или кандидоза, бактериальный вагиноз имеет полимикробную природу. Вагинальные лактобациллы, продуцирующие перекись водорода (*Lactobacillus* spp.), замещаются на многочисленных виды анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* и *Bacteroides* spp. [7]. Считается, что именно *Gardnerella vaginalis* играет ведущую роль в формировании клинических симптомов бактериального вагиноза, хотя точные механизмы и последовательность развития этого полимикробного процесса до сих пор не ясны [8]. Большинство микроорганизмов, обнаруживаемых при бактериальном вагинозе, также часто присутствует (хотя и в небольшом количестве) во влагалище здоровых и не имеющих сексуального опыта женщин. Данный факт позволяет рассматривать бактериальный вагиноз не как инфекционное заболевание, а как сложный дисбаланс микробиоценоза влагалища.

На возникновение бактериального вагиноза влияет целый ряд условий. Например, по данным некоторых эпидемиологических исследований, риск развития бактериального вагиноза у женщин африканского этнического происхождения выше, чем у женщин других расовых групп [9]. Среди других факторов, способных спровоцировать дисбаланс флоры влагалища, следует отметить низкий социально-экономический статус, курение, спринцевания, бесконтрольный прием антибиотиков, раннее начало половой жизни, смену полового партнера, промискуитет [10, 11]. Помимо патологических симптомов бактериальный вагиноз опасен тем, что способен вызывать серьезные гинекологические и акушерские осложнения: послеродовой эндометрит, осложнения после аборта и гинекологических операций, а также воспа-

лительные заболевания органов малого таза [13, 14]. У беременных бактериальный вагиноз может послужить причиной преждевременных родов, внутриамниотической инфекции и как следствие – пренатальной гибели плода [15].

У женщин с нарушенной из-за бактериального вагиноза влагалищной экологией повышается риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (гонореей, хламидиозом, генитальным герпесом), а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Доказана высокая чувствительность к ВИЧ женщин с бактериальным вагинозом. У 60% ВИЧ-инфицированных женщин была найдена *Gardnerella vaginalis* в высоких концентрациях [16–18].

Вульвовагинальный кандидоз

Почти 75% всех взрослых женщин в течение своей жизни переносят по крайней мере один эпизод вульвовагинального кандидоза. Чаще всего возбудителем вульвовагинального кандидоза является *Candida albicans*. Грибковая инфекция может распространиться и на другие части тела, включая кожу, слизистые оболочки, клапаны сердца, пищевод, приводя к опасным для жизни системным заболеваниям, особенно у людей с ослабленной иммунной защитой (например, беременных, людей с ВИЧ-положительным статусом, лиц, страдающих сахарным диабетом или принимающих стероидные препараты) [19, 20].

Лечение

Следует отметить, что выбор тактики ведения пациенток с бактериальным вагинозом иногда затруднителен в связи с частыми рецидивами заболевания. Задача медикаментозной терапии при бактериальном вагинозе преследует несколько целей: восстановление нарушенного равновесия микрофлоры влагалища, подавление условно-патогенной флоры (в основном анаэробной), профилактика грибковой суперинфекции. При этом лечение не должно влиять на эпителий влагалища –

Благодаря сочетанному антибактериальному, противопротоzoйному и антимикотическому действию комплексные препараты, содержащие метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л), а также тинидазол и тиокконазол (Гайномакс), обладают высокой клинической эффективностью

злог восстановления нормальной микрофлоры. Кроме того, необходимо помнить, что бактериальные и грибковые инфекции часто смешаны, поэтому следует использовать препараты широкого спектра действия, с антибактериальным, противопротоzoйным и фунгицидным эффектом.

По мнению экспертов Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) и Всемирной организации здравоохранения, к препаратам первой линии терапии бактериального вагиноза и трихомониаза, а также вульвовагинального кандидоза относятся метронидазол. Так, согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения, терапия бактериального вагиноза подразумевает применение:

- метронидазола 500 мг два раза в сутки, семь дней;

- метронидазола 2 г однократно.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США и Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections), рекомендуют следующие схемы терапии бактериального вагиноза:

- метронидазол 500 мг два раза в сутки, семь дней;

- клиндамицин крем 2%, один аппликатор (5 г) интравагинально на ночь, семь дней;

- метронидазоловый гель 0,75% один аппликатор (5 г) интравагинально на ночь, пять дней.

Альтернативные режимы:

- метронидазол 2 г внутрь однократно;
- тинидазол 2 г однократно;
- клиндамицин 300 мг внутрь два раза в сутки, семь дней;
- клиндамицин 100 г интравагинально на ночь, три дня.

Согласно федеральным рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2013), лечение бактериального вагиноза проводится следующими препаратами:

- метронидазол 500 мг два раза в сутки, семь дней;
- метронидазол (0,75% гель) 5 г интравагинально один раз в сутки, пять дней;
- клиндамицин (2% крем), 5 г интравагинально один раз в сутки, семь дней.

Возможно применение комбинации «750 мг метронидазола + 200 мг миконазола нитрата» интравагинально один раз в день в течение семи дней.

Интравагинальное применение метронидазола и миконазола представляет собой оптимальную альтернативу системному лечению вагинальных инфекций. Кроме того, использование топических форм позволяет существенно снизить дозу препарата или вовсе обойтись без системной терапии, что уменьшает количество побочных эффектов и позволяет назначать метронидазол пациенткам с отягощенным соматическим анамнезом.

В рандомизированном сравнительном пилотном клиническом исследовании оценивалась эффективность топического и орального применения метронидазола [21]. В исследование были включены пациентки с микробиологически подтвержденным диагнозом «трихомониаз» (n = 40). Группа 1 получила 750 мг метронидазола + 200 мг миконазола (комбинированный препарат Нео-Пенотран Форте) интравагинально один раз в сутки в течение семи дней. Группа 2 принимала 2 г метронидазола перорально однократно. Контрольное микробиологическое исследование влажалищного мазка проводилось на 12–15-й и 30–35-й день после окончания лечения. Была доказана сравнимая эффективность топического и орального применения метронидазола. Кроме того, при интравагинальном введении метронидазола отмечались лучшая переносимость лечения и меньшее количество системных побочных эффектов (рисунок).

Альтернативным препаратом является тинидазол – противопрозоидное и противомикробное средство, эффективное в отношении как протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*), так и большинства анаэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp.).

Комбинированный препарат, содержащий тинидазол и тиоконазол (Гайномакс), пополнил ряды топических препаратов с широким спектром действия: антибактериальным, антипротозойным, противогрибковым эффектом [22]. Гайномакс показан для лечения вульвовагинального кандидоза, трихомонадного вульвовагинита, бактериального вагиноза, неспецифического вагинита и микстинфекций. Оптимальное сочетание действующих веществ (тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг) делает возможным излечение за три дня.

Клиническое исследование показало терапевтическую эквивалентность схем применения препарата Гайномакс «один суппозиторий однократно в течение семи дней» и «один суппозиторий дважды в сутки в течение трех дней» [20]. При лечении вагинитов препаратом Гайномакс (один суппозиторий два раза в сутки в течение трех дней) были достигнуты высокие результаты микробиологического и клинического выздоровления. При этом показатели микробиологического и клинического выздоровления при лечении вагинитов, зафиксированные на втором визите, сохранились к третьему визиту (30–35-й день).

Заключение

Благодаря сочетанному антибактериальному, противопрозоидному и антимикотическому действию комплексные препараты, сочетающие метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л), а также тинидазол и тиоконазол (Гайномакс), обладают высокой клинической эффективностью. Применение топических препаратов при генитальных инфекциях и бактериальном вагинозе повышает комплаентность лечения, уменьшает количество побочных эффектов, быстро купирует симптомы (выделения, зуд), дает выраженный клинический эффект, подтвержденный результатами микробиологических исследований.

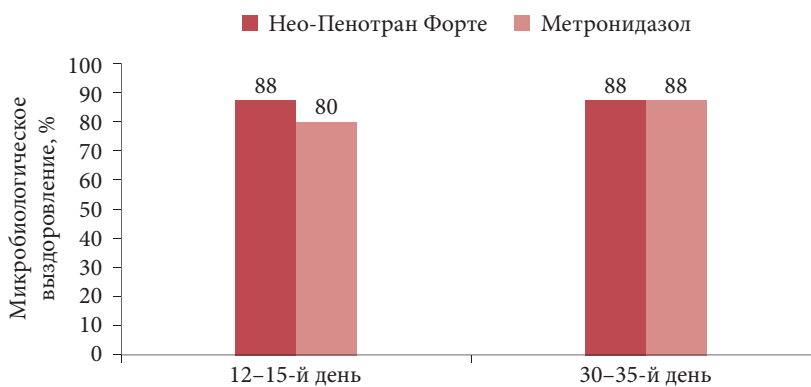


Рисунок. Сравнение эффективности орального и топического применения метронидазола



Литература

1. Pavlova S.I., Kilic A.O., Kilic S.S. et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences // J. Appl. Microbiol. 2002. Vol. 92. № 3. P. 451–459.
2. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods // Microbiology. 2004. Vol. 150. Pt. 8. P. 2565–2573.
3. Shi Y., Chen L., Tong J., Xu C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009. Vol. 35. № 3. P. 525–532.
4. Hay P. Life in the littoral zone: lactobacilli losing the plot // Sex. Transm. Infect. 2005. Vol. 81. № 2. P. 100–102.
5. Donati L., Di Vico A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 281. № 4. P. 589–600.
6. Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кура Е.Ф. и др. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013.
7. Turovskiy Y., Sutyak N.K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // J. Appl. Microbiol. 2011. Vol. 110. № 5. P. 1105–1128.
8. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. P. 97.
9. Klatt T.E., Cole D.C., Eastwood D.C., Barnabei V.M. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis // J. Reprod. Med. 2010. Vol. 55. № 1–2. P. 55–61.
10. Инфекции, передающиеся половым путем: клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
11. Verstraelen H., Verhelst R., Vanechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. P. 81.
12. Eschenbach D.A., Hillier S., Critchlow C. et al. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1988. Vol. 158. P. 819–828.
13. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции // Гинекология. 2005. Т. 7. № 2. С. 115–118.
14. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. 2008. № 1. С. 18–22.
15. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // J. Appl. Microbiol. 2011. Vol. 110. № 5. P. 1105–1128.
16. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р., Фофанова И.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза // Гинекология. 2010. № 2. С. 44–48.
17. Chernes T.L., Hillier S.L., Meyn L.A. et al. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology // Sex. Transm. Dis. Vol. 35. № 1. P. 78–83.
18. Sha B.E., Zariffard M.R., Wang Q.J. et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with Lactobacillus species but positively with bacterial vaginosis and Mycoplasma hominis // J. Infect. Dis. Vol. 191. № 1. P. 25–32.
19. Meizoso T., Rivera T., Fernandez-Acenero M.J. et al. Intra-uterine candidiasis: report of four cases // Arch. Gynecol. Obstet. 2008. Vol. 278. № 2. P. 173–176.
20. Malazy O.T., Shariat M., Heshmat R. et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 46. № 4. P. 399–404.
21. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis // Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 40. № 9. P. 710–714.
22. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX® (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment // The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China, 2009.

Modern Therapeutic Approaches in Treatment of Genital Infections and Bacterial Vaginosis

E.R. Dovletkhanova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

A problem of treating bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis usually being accompanied by pathological vaginal discharge and may provoke serious gynecological and obstetric complications is considered in the paper. International and domestic recommendations regarding treatment of bacterial vaginosis are presented.

It is noted that use of combined topical drugs improves compliance with treatment, lowers amount of side effects, rapidly ameliorates symptoms, provides with a marked clinical effect both during bacterial vaginosis and genital infections.

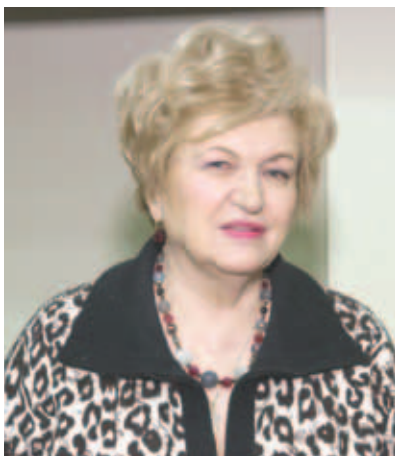
Key words: syndrome of pathological vaginal discharge, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, metronidazole, miconazole, tinidazole, tioconazole

ГИНЕКОЛОГИЯ



Рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза: причины, следствия и последствия

Воспалительные заболевания органов малого таза являются распространенной патологией и представляют собой одну из наиболее серьезных проблем для здоровья женщин репродуктивного возраста. Своевременная профилактика и лечение могут предотвратить хронизацию этих заболеваний и снизить риск развития таких тяжелых осложнений, как бесплодие, внематочная беременность, гнойно-воспалительные патологии. Актуальные вопросы диагностики, терапии и профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза обсуждались в рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Астеллас».



Профессор
В.Н. Прилепская

Заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ остановилась на вопросах эпидемиологии, диагностики и лечения воспалительных забо-

Воспалительные заболевания органов малого таза – современный взгляд на проблему

леваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Несмотря на прогресс в области создания новых лекарственных препаратов и методов терапии, распространенность ВЗОМТ продолжает расти. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), в США ежегодно регистрируют около 1 млн случаев ВЗОМТ. Каждая десятая женщина репродуктивного возраста страдает хроническим воспалением органов малого таза, и у каждой четвертой из них возникают осложнения.

В 2011 г. национальные институты здравоохранения США, Великобритании, Канады, Финляндии, Австралии провели

совещание экспертов (клиницистов, эпидемиологов, микробиологов), чтобы выявить пробелы в исследованиях, клинической практике, которые препятствуют прогрессу в области диагностики, лечения и профилактики ВЗОМТ. По заключениям экспертов, наибольшие успехи в лечении ВЗОМТ за последние 20 лет были достигнуты на амбулаторном этапе. Это позволило существенно сэкономить средства здравоохранения на стационарных расходах и профилактике последующих осложнений. Были намечены перспективные направления работы. Среди них дальнейшая разработка методов неинвазивной диагностики, поиск биохимических маркеров для прогнозирования развития



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

и исхода хронизации воспалительного процесса. Кроме того, было предложено оценивать эффективность антибактериальной терапии инфекций, вызванных не только хламидиями и гонококками, – самых опасных в отношении репродуктивной системы женщины, но и другими патогенными представителями микробной флоры, инициирующих ВЗОМТ¹.

Основной причиной ВЗОМТ в большинстве случаев становятся инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). По данным ретроспективного анализа исходов заболевания у 43 715 женщин с хламидийной инфекцией (Швеция), увеличение частоты ВЗОМТ, внематочной беременности и бесплодия коррелировало с ростом распространенности хламидийной инфекции².

Перекрестное многоцентровое исследование (1999–2008) показало, что, несмотря на рост частоты диагностики хламидийной инфекции (на 188%), проведение этиотропной терапии снизило число госпитализаций по поводу ВЗОМТ и внематочной беременности на 36%. Таким образом, подтвердилась высокая эффективность скрининговых программ по раннему выявлению инфекционных заболеваний органов малого таза у женщин³.

По статистическим данным Минздрава России за 2014 г., с заболеваемостью ИППП в целом по России с 2005 по 2012 г. наметился перелом. Быстрее других ИППП снижается уровень заболеваемости гонореей, медленно, но все-таки уменьшается распро-

страненность хламидийной инфекции.

По данным исследований, по поводу ВЗОМТ к акушерам-гинекологам обращаются 47% девушек-подростков и 35% взрослых женщин⁴. Анализ динамики гинекологических заболеваний в нашей стране показал, что на первом месте в структуре ВЗОМТ стоят сальпингит и оофорит, на втором – нарушение менструального цикла, далее – эндометриоз и женское бесплодие.

Следует отметить, что в настоящее время наблюдается тенденция полимикробного синергизма в патогенезе ВЗОМТ. Бактериальный вагиноз и анаэробы играют существенную этиологическую роль в развитии ВЗОМТ, их осложнений и рецидивов. Следовательно, при лечении ВЗОМТ необходимо назначать препараты, эффективные в отношении анаэробов и микоплазм. Кроме того, надо учитывать такие характерные для современного этапа особенности течения ВЗОМТ, как резистентность инфекционного процесса к традиционной антибактериальной терапии, рост бета-лактамазных штаммов микроорганизмов, образование L-форм.

Основные (минимальные) диагностические критерии ВЗОМТ, на которые необходимо обращать особое внимание при обследовании пациентки, – это болезненность при пальпации в нижних отделах живота, в области придатков, болезненные тракции шейки матки. Дополнительные диагностические критерии – температура тела > 38 °С, лейкоцитоз, повышение СОЭ или уровня

C-реактивного белка, патологические выделения из влагалища или шейки матки, лабораторное, иногда микробиологическое подтверждение цервикальной и вагинальной инфекций. К определяющим инструментальным критериям относятся биопсия, гистологические исследования эндометрия, трансвагинальная сонография, доплерометрия сосудов малого таза, магнитно-резонансная томография, лапароскопическое исследование.

Показаниями для начала антибактериальной терапии при ВЗОМТ являются в первую очередь клинические признаки заболевания, подтвержденные лабораторными данными. В европейских и американских рекомендациях отмечено, что эмпирическое лечение ВЗОМТ необходимо начинать у живущих половой жизнью женщин при наличии у них тазовой боли или боли внизу живота в сочетании с одним или более «минимальным» критерием, если остальных причин, кроме ВЗОМТ, выявить не удастся.

Антибиотики следует назначать с учетом чувствительности к ним возбудителя. Сегодня в ходе микроскопических исследований у пациентов все чаще выявляется бета-лактамазная устойчивость кокковой флоры. При этом анаэробы устойчивы к клиндамицину, гонококки – к незащищенным аминопенициллинам (20%) и тетрациклинам (80%), кишечная палочка – к незащищенным аминопенициллинам (25–30%).

В клинической практике для лечения ВЗОМТ используются несколько классов antimicrobных препаратов, как правило, в ком-

гинекология

¹ Darville T. Pelvic inflammatory disease: identifying research gaps – proceedings of a workshop sponsored by Department of Health and Human Services/National Institutes of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, November 3–4, 2011 // Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 40. № 10. P. 761–767.

² Low N., Egger M., Sterne J.A. et al. Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study // Sex. Transm. Infect. 2006. Vol. 82. № 3. P. 212–218.

³ Anschuetz G.L., Asbel L., Spain C.V. et al. Association between enhanced screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae and reductions in sequelae among women // J. Adolesc. Health. 2012. Vol. 51. № 1. P. 80–85.

⁴ Бантьева М.Н., Суханова Л.П. Вопросы оптимизации амбулаторной акушерско-гинекологической службы // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. № 3. С. 11–14.

бинациях. В российском национальном руководстве (2009)⁵ на амбулаторном этапе рекомендуются следующие терапевтические схемы лечения ВЗОМТ:

- доксициклин 100 мг два раза + амоксициллин/клавуланат 500/125 мг три раза в сутки или 1000/200 мг два раза в сутки в течение 14 дней;

- доксициклин 100 мг два раза + цефтриаксон 250 мг в/м (цефотаксим 500 мг) в течение 14 дней;
- левофлоксацин 500 мг + метронидазол 500 мг два раза в течение 14 дней.

Следует отметить, что из соображений переносимости целесообразно использовать доксициклина моногидрат.

Таким образом, важнейшим компонентом лечения больных с ВЗОМТ является антибактериальная терапия. Наряду с адекватным выбором антибиотиков для лечения ВЗОМТ избежать развития осложнений позволит своевременная и правильная диагностика, основанная на результатах лабораторных и инструментальных исследований.



Профессор
Н.М. Подзолкова

Актуальность проблемы лечения ВЗОМТ обусловлена не только ростом заболеваемости, но и серьезными социально-экономическими потерями во всем мире. Профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Наталья Михайловна ПОДЗОЛКОВА напомнила, что исходом воспалительных заболеваний у женщин являются хроническое течение воспалительного процесса, синдром хронической тазовой боли, внематочная беременность, бесплодие. На сегодняшний день подтверждена полимикробная этиология ВЗОМТ с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%), *Chlamydia trachomatis* (25–30%), аэробно-анаэробные ассоциации (25–60%). Однако бесконтрольное применение антибиотиков

Современная фармакотерапия ВЗОМТ: от общих принципов к клиническим случаям

уменьшает вероятность своевременного выявления инфекции, скрывает симптомы, вызванные первичным возбудителем. Его место занимают условно-патогенные аэробно-анаэробные бактерии, которые модифицируют клиническую картину заболевания, затрудняя диагностику истинной причины ВЗОМТ.

Существует связь между бессимптомно протекающим воспалительным процессом, подтвержденным гистологически, и бактериальным вагинозом. Наличие дисбиоза влагалища провоцирует формирование у условно-патогенных микроорганизмов, составляющих нормальную микросистему влагалища, патогенных свойств. Бактериальный вагиноз ассоциирован с повышенной восприимчивостью к заболеваниям, передающимся половым путем, в особенности ВИЧ, генитальному герпесу, гонорее, трихомониазу. У пациенток с бактериальным вагинозом отмечают высокую частоту инфекционных осложнений после гинекологических операций и повышенный риск развития ВЗОМТ.

Известно, что при бактериальном вагинозе создаются благоприятные условия для колонизации мочеполовой системы возбудителя ИППП. На фоне изменения экосистемы влагалища возможна активация латентно протекающих

вирусных инфекций вследствие низкого потенциала и гипоксии тканей вагинального эпителия при высоком значении рН.

Врачи амбулаторной практики должны оценивать состояние влагалищного биотопа пациенток, особенно при рецидивирующих инфекциях. Проводя диагностику, не следует ограничиваться только минимальными критериями, поскольку наличие боли внизу живота или болезненных тракций в равной степени присуще, например, острому аппендициту, различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Критериями, обладающими максимальной специфичностью при дифференциальной диагностике ВЗОМТ, являются данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и лапароскопии. УЗИ малого таза и брюшной полости используют для более точной локализации воспалений, выявления утолщения маточных труб, наличия в брюшной полости свободной жидкости или tuboовариального образования. Диагностическая лапароскопия позволяет взять материал с маточных труб и дугласова пространства, что дает возможность оценить тяжесть состояния. Этот метод широко используют для исключения иной патологии, особенно у подростков и при рецидивирующих формах ВЗОМТ.

⁵ Национальное руководство по гинекологии / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Обнаружение ВЗОМТ легкого и среднетяжелого течения требует лечения амбулаторно или в стационаре дневного пребывания. В случае ухудшения тяжести воспалительного процесса, неэффективности проводимой терапии больную следует госпитализировать и назначить курс антибиотиков внутривенно (на пероральный прием переходят через 24 часа после стабилизации состояния), а также рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве.

В основе успешного лечения ВЗОМТ лежит рациональная эмпирическая антибактериальная терапия, которая должна быть начата сразу после постановки диагноза для предупреждения отдаленных последствий. Оптимальная длительность антибиотикотерапии окончательно не установлена, однако в большинстве исследований она составляет 10–14 дней.

Антимикробные препараты должны перекрывать спектр наиболее вероятных возбудителей ВЗОМТ. Целесообразно также выбирать препараты с антианаэробной активностью. Причем любой режим терапии должен обеспечивать активность в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* в связи с невозможностью исключения их этиологической роли при рутинном обследовании.

При выборе режима антибиотикотерапии нужно учитывать такие факторы, как доступность, стоимость, предпочтения пациентов и данные антимикробной резистентности. Следует отметить, что прерывать лечение при наступлении клинического улучшения состояния пациентки нельзя, поскольку клиническое улучшение всегда опережает бактериологическое. Незаконченное лечение ВЗОМТ увеличивает вероятность

развития рецидива и осложнений заболевания.

Сейчас существует много стандартов выбора антибактериальной терапии для лечения ВЗОМТ. В российском национальном руководстве 2009 г. к схемам первого ряда относят комбинацию цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) с метронидазолом, назначение амоксициллина с клавулановой кислотой и др. В качестве альтернативных режимов лечения могут использоваться линкозамиды в комбинации с аминогликозидами II поколения, фторхинолоны. Учитывая высокий риск развития хламидийной инфекции, пациенткам одновременно рекомендовано назначение доксициклина или макролидов. В российских рекомендациях (2014) «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» в качестве основного режима терапии пациенткам с ВЗОМТ показано назначение амоксициллина + клавулановой кислоты (Флемоклав Солютаб®) 1000 мг два раза в сутки + доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®) 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней⁶.

Одним из препаратов выбора в лечении ВЗОМТ по последним международным стандартам (Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ, Европейские рекомендации по лечению ВЗОМТ, рекомендации центров по контролю и профилактике заболеваний США по лечению заболеваний, передаваемых половым путем) является доксициклин.

Микробиологическая эффективность доксициклина доказана в многочисленных исследованиях, которые подтвердили активность доксициклина против

большинства внутриклеточных возбудителей. При хламидийной инфекции доксициклин в дозировке 0,1 г два раза в сутки в течение семи дней достоверно превосходит азитромицин по микробиологической эффективности⁷.

Юнидокс Солютаб® – препарат, активное вещество которого представляет собой доксициклина моногидрат 100,0 мг в пересчете на доксициклин, – отличается лучшей переносимостью и благодаря нейтральной соли моногидрата не вызывает развитие язв пищевода по сравнению с доксициклином гидрохлоридом.

В заключение профессор Н.М. Подзолкова еще раз подчеркнула, что антибактериальная терапия должна проводиться препаратами, эффективно подавляющими наиболее распространенные возбудители ВЗОМТ, быть строго регламентированной по показаниям и продолжительности. Клинически неадекватная антибактериальная терапия может проявляться быстрой ранней прогрессией заболевания, персистирующей инфекцией, начальным ухудшением, за которым следует ухудшение течения заболевания. Длительная антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия на фоне изменения иммунитета может стать причиной активации грибковой флоры, что требует проведения параллельной профилактики и лечения кандидоза. В этой связи врачам необходимо адекватно оценивать эффективность терапии, наблюдать за динамическими изменениями состояния пациентки, в случае необходимости прибегать к дополнительным методам исследований, а также принимать меры по восстановлению микрофлоры влагалища больной ВЗОМТ.

гинекология

⁶ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014.

⁷ Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 4. С. 3–9.



Профессор
А.А. Хрянин

Более подробно роль микоплазменной и уреоплазменной инфекции в развитии ВЗОМТ рассмотрел профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., врач-дерматовенеролог Алексей Алексеевич ХРЯНИН.

Дискуссия между учеными по поводу роли микоплазм в развитии гинекологических заболеваний не прекращается. Среди литературных источников представлены работы, доказывающие возможную связь микоплазменной инфекции с плацентарной недостаточностью^{8,9}. В 20% случаев очень ранних преждевременных родов (23–32 недели беременности) у новорожденных обнаруживают бактериемию, вызванную генитальными микоплазмами¹⁰. Однако до настоящего времени не получено достаточного количества данных о причинной связи генитальных микоплазм

Микоплазменная инфекция в гинекологии: спорные вопросы

(*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp.) с рецидивирующими спонтанными абортами и невынашиванием беременности. В то же время при отягощенном акушерском анамнезе целесообразно проведение диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и эрадикацию потенциальных возбудителей ВЗОМТ.

Mycoplasma genitalium была открыта сравнительно недавно (в 1981 г.) и является мельчайшей из известных на сегодняшний день бактерий, ее геном составляет 580 kbp. Она причислена к абсолютным патогенам, поскольку вызывает поражения мочеполовых органов со значительными клиническими проявлениями. Доказана причинно-следственная связь между возбудителем и развитием заболевания. Так, *Mycoplasma genitalium* способна индуцировать ряд заболеваний репродуктивного тракта (уретрит, цервицит, аднексит, ВЗОМТ) и у мужчин, и у женщин. В последние годы все чаще подчеркивается роль *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. Полагают, что эта инфекция может быть в 13–14% случаев ответственна за развитие ВЗОМТ, поэтому не следует недооценивать ее при лечении воспалительных заболеваний малого таза у женщин¹¹. Пациенток из группы риска развития ВЗОМТ и их осложнений следует обследовать на наличие *Mycoplasma genitalium* даже в отсутствие симптоматики.

В исследовании с участием 125 женщин с острыми ВЗОМТ в 22% случаев была выявлена *Mycoplasma genitalium* и только в 14% случаев *Chlamydia trachomatis* и 7% случаев *Neisseria gonorrhoeae*¹². Отмечено, что среди женщин с ВЗОМТ присутствие в эндометрии всех этих микроорганизмов в одинаково высокой степени ассоциировалось с развитием эндометрита¹³. После того как уреоплазмы были впервые идентифицированы, их классифицировали как несколько различных серотипов, которые в свою очередь разделили на два биоценоза, или кластера. Биоценоз 1 стал *Ureaplasma parvum*, биоценоз 2 – *Ureaplasma urealyticum*.

Ureaplasma urealyticum – условно-патогенный микроорганизм, а *Ureaplasma parvum* – представитель нормальной флоры, причем обе разновидности у некоторых людей могут существовать одновременно.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (2006) на основании результатов исследований подтверждают роль уреоплазм, в частности *Ureaplasma urealyticum*, в развитии неспецифических негонекокковых уретритов у мужчин и, возможно, ВЗОМТ. В то же время эксперты не считают доказанными физиологическую роль и клиническое значение генитальных микоплазм в развитии ВЗОМТ, за исключением *Mycoplasma genitalium*.

В ряде исследований изучена роль *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma*

⁸ Patel M.A., Nyirjesy P. Role of Mycoplasma and Ureaplasma species in female lower genital tract infections // Curr. Infect. Dis. Rep. 2010. Vol. 12. № 6. P. 417–422.

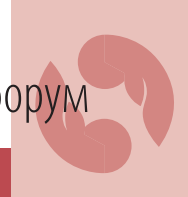
⁹ Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. P. 1–3.

¹⁰ Гуцин А.Е., Рыжих П.Г., Савочкина Ю.А. и др. Изучение распространенности возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*) с помощью ПЦР в реальном времени в формате «МУЛЬТИПРАЙМ» // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 4. С. 90–93.

¹¹ De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C., Manca N. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years // J. Infect. Chemother. 2013. Vol. 19. № 4. P. 621–627.

¹² Wiesenfeld H.C. Much is still unknown about cervicitis of unknown etiology // Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 40. № 5. P. 386–387.

¹³ Ross J.D., Cronjé H.S., Paszkowski T. et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial // Sex. Transm. Infect. 2006. Vol. 82. № 6. P. 446–451.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

urealyticum в развитии патологии урогенитального тракта у женщин. Обнаружение этих микроорганизмов ассоциировано с инфекциями урогенитального тракта, такими как уретриты, цервициты, циститы, бактериальный вагиноз. Они могут являться этиологическим фактором в развитии послеродовых инфекций у матерей и новорожденных. В ходе исследований подтверждено, что на частоту выявления инфекции влияют менструальный цикл, беременность, использование вагинальной контрацепции¹⁴.

Перед практикующими врачами возникает вопрос: лечить ли женщин, у которых в мочеполовых путях обнаружены микоплазмы? Аргументом в пользу лечения является тот факт, что микоплазмы – возбудители негонекокковых уретритов, цистита, хориоамнионита, могут быть причинами бесплодия, самопроизвольных аборт, перинатальной заболеваемости и смертности. Их обнаруживают у половых партнеров, у женщин с высокой сексуальной активностью. Доводом против лечения выступают такие факторы,

как затрудненное доказательство этиологической роли инфекционного агента, отсутствие в ряде случаев клинических проявлений, отсутствие микроорганизмов у половых партнеров, обнаружение микроорганизмов в микрофлоре у девственниц.

Показанием к проведению лечения является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не обнаружены другие, более вероятные возбудители, такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*. Кроме того, даже при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса терапия показана при выявлении *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp. у доноров спермы, лиц с диагнозом «бесплодие», женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе. При отсутствии клинических проявлений с учетом риска развития осложнений или передачи инфекции другому лицу лечение больных с *Mycoplasma genitalium* является обязательным. Половые партнеры

подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполового тракта. При обнаружении *Mycoplasma genitalium* во время беременности необходимо назначать терапию для предотвращения осложнений течения беременности и развития ВЗОМТ. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, схема лечения урогенитальных заболеваний, вызванных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp., включает применение доксициклина моногидрата в дозе 100 мг два раза в сутки в течение десяти дней. В лечении беременных, особенно с отягощенным акушерским анамнезом и установленной массивной микоплазменной колонизацией влагалища, используется джозамицин. Джозамицин назначается внутрь в дозе 500 мг три раза в день в течение десяти дней.

По мнению докладчика, самые активные антибиотики для элиминации всех видов микоплазм из группы макролидов – джозамицин, из тетрациклинов – доксициклина моногидрат.

Воспалительные заболевания влагалища и вульвы

Характеристике воспалительных заболеваний влагалища и вульвы и методам их лечения посвятила свое выступление к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Марина Нестеровна КОСТАВА.

Филогенетически слизистая вульвы, влагалища и шейки матки – единое целое. Имеется выраженная взаимосвязь биоценоза влагалища и вульвы, поэтому поражения вульвы, влагалища и шейки матки предшествуют

развитию более тяжелых ВЗОМТ и становятся фоном для восходящей инфекции. Микробиоценоз влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста представляет собой биотоп, в котором могут обитать множество видов различных бактерий и вирусов. Видовой состав микрофлоры влагалища включает преимущественно облигатные и факультативные анаэробы. Облигатные (непатогенные и условно-патогенные) анаэробы в обязательном порядке входят в состав нормальной микрофлоры, препятствуют развитию па-



К.м.н.
М.Н. Костава

тогенных микробов, попавших во влагалище. Представители факультативных микроорганизмов

гинекология

¹⁴ De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C., Manca N. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years // J. Infect. Chemother. 2013. Vol. 19. № 4. P. 621–627.

достаточно часто встречаются у здоровых женщин. Нормальное состояние биоценоза влагалища обеспечивается сбалансированным количеством микроорганизмов, их состав зачастую очень индивидуален.

Ведущее место в вагинальном микробиоценозе занимают лактобактерии. Множество разновидностей лактобактерий обеспечивают нормальное состояние влагалищной среды, поддерживают уровень нормальной микрофлоры и предотвращают развитие воспалительных процессов. Основными из них являются *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*. При нарушении нормального уровня микрофлоры, возникающем при появлении патологического инфекционного агента или при чрезмерном размножении существующих микроорганизмов, во влагалище создаются условия для развития неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Основными возбудителями воспалительных процессов во влагалище признаны представители неспецифической флоры (облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные грамположительные бактерии) и специфические инфекции. К последним относят трихомониаз, хламидиоз, кандидоз, сифилис, гонорею, вирусы простого герпеса и папилломы человека и др.

Неспецифические вагиниты составляют 60% среди инфекционно-воспалительных нетрансмиссионных заболеваний влагалища, обусловленных действием условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, стрептококки, стафилококки и др.). Выделяют три типа неспецифических вагинитов – бактериальный, аллергический смешанного и атопического генеза.

Условно-патогенные микроорганизмы, участвующие в воспалительном процессе, опасны чрезмерной активацией медиаторов

воспаления макроорганизма. В этой связи длительно существующие неспецифические воспалительные процессы очень часто провоцируют развитие хронических цервицитов, которые в последующем не поддаются никакой медикаментозной терапии. Хронический воспалительный процесс – это открытые ворота для вируса папилломы человека, развития предраковых, раковых процессов за счет снижения локального иммунитета. При неспецифическом вагините отмечается дефицит иммуноглобулинов класса А, М, G.

Выделяются острая, подострая, хроническая (рецидивирующая) и субъективно асимптомная формы заболевания. Острая стадия неспецифического вагинита характеризуется выраженной гиперемией, отеком, петехиальными высыпаниями на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Процесс может сопровождаться выделениями: обильными или умеренными, серозными или гнойными, что обусловлено количеством лейкоцитов в экссудате. Подострая стадия проявляется гиперемией слизистой оболочки влагалища и шейки матки умеренно-выраженного характера, умеренными выделениями, стиханием болевых ощущений. В ряде случаев пациентки, перейдя в подострую стадию заболевания, решают прекратить лечение, считая себя здоровыми. В результате воспалительный процесс прогрессирует и переходит в хроническую стадию. На этом этапе отмечается незначительно выраженная гиперемия слизистой оболочки влагалища, умеренные выделения, зуд в области вульвы. Зуд бывает достаточно длительным, постоянным, пациентка начинает расчесывать поверхность вульвы, что может приводить к развитию дерматозов вульвы. При субъективно асимптомной форме неспецифического вагинита отмечается IV степень чистоты влагалищного содержимого,

выраженная лейкоцитарная реакция и обильная бактериальная флора.

Морфологически чаще всего выделяют две формы воспаления влагалища: *vaginitis simplex* (серозно-гнойный вагинит) и *vaginitis granularis* (диффузный вагинит).

Серозно-гнойный вагинит – тяжелое гнойное воспаление, при котором слизистая оболочка резко утолщена, отечна, гиперемирована на всем протяжении, местами эрозирована, покрыта обильным гнойным отделяемым за счет повреждения многослойного плоского эпителия. При этом типе неспецифического вагинита могут образовываться эрозии на всей поверхности не только шейки матки, но и слизистой вульвы и влагалища. Пациенты жалуются в основном на боли в области наружных половых органов, усиливающиеся при ходьбе, мочеиспускании, обильные выделения, зуд. Выделения могут быть жидкими, водянистыми, гнойными, иногда пенистыми, могут становиться густыми и зловонными даже без наличия явного бактериального вагиноза за счет неспецифической микрофлоры. В тяжелых случаях могут появиться кровянистые выделения.

При хронической форме неспецифического вагинита длительно существующее поражение влагалища и вульвы способствует развитию выраженного воспаления области задней спайки и промежности, образованию трещин. Пациентки жалуются на выделения, зуд, чувство жжения, небольшие изъязвления в области вульвы и наружной трети влагалища, диспареунию.

Риск развития хронического воспаления повышают такие факторы, как частая смена полового партнера, инфекции, ИППП, несвоевременное обращение пациентки за гинекологической помощью, самолечение, неадекватная терапия вульвовагинита.

Инъекционная эффективность в таблетках*

при хроническом
сальпингоофорите^{2,3}



 **astellas**

**№1 в назначениях
антибиотиков¹**

Флемоклав Солютаб® амокциллин / клавуланат **+ Юнидокс Солютаб®** доксициклин

Обеспечивают высокую активность
в отношении клинически значимых
возбудителей сальпингоофорита⁴⁻⁶

Юнидокс Солютаб® — доксициклин с наилучшей
переносимостью за счет нейтральной соли
моногидрата⁷



П №013102/01 от 12.09.2008

Реклама

ЛСР – 000392/09 26.01.2009

* С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-291214) http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=131893&t=

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб® (ЛСР–000392/09-140114) <http://grls.rosminzdrav.ru/Instrfmg.aspx?idReg=7658&t=&isOld=1>

4. Finlay, Miller, Poupard. A review of the antimicrobial activity of clavulanate, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003, 52, 18–23

5. Uri F.J. et al. Int J Gynecol Obstet. 1992. 38 (1): 41–3.

6. Ross J. et al. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. 2012. International Journal of STD & AIDS 2014, Vol 25(1) 1–7

7. Белоусов Ю.Б. и соавт. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium medicum 2012; т.14, №4; с. 40–46.

Хронические процессы приводят к дистрофическим изменениям в многослойном плоском эпителии, его повреждению, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами, развитию васкулитов, снижению выработки факторов локального и общего иммунитета, нарушению дифференциации клеток в процессе метаплазии. Таким образом, создается благоприятный фон для развития предрака и рака в области слизистой вульвы, влагалища и шейки матки.

Терапия неспецифических вульвовагинитов должна проводиться с учетом этиологических факторов, иначе через непродолжительный период времени может развиться рецидив заболевания.

На сегодняшний день отмечается неуклонный рост резистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к традиционным антибактериальным препаратам. В ряде исследований отмечены высокая устойчивость *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам¹⁵, *Enterococceae* – к аминогликозидам¹⁶, повышение уровня резистентности *Escherichia coli* к левофлоксацину. Неоправданно широкое использование антибиотиков приводит к большому числу рецидивов заболеваний после применения комбинированных антибактериальных препаратов местного действия, усугублению дефицита лакто- и бифидофлоры влагалища.

Какая терапия – системная или местная комбинированная – имеет преимущества при неспецифическом вульвовагините? Результаты исследования продемонстрировали более высокую эффективность (лучшая эради-

кация возбудителей заболевания) системной терапии такими препаратами, как Флемоклав Солютаб®, по сравнению с местной комбинированной терапией (неомицин, тернидазол, преднизолон и др.)¹⁷. Это обусловлено тем, что антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты, ингибитора бета-лактамаз,

Флемоклав Солютаб® активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе в отношении 100% устойчивых к метронидазолу анаэробов¹⁸. Комбинированный препарат Флемоклав Солютаб® доказал свою эффективность и безопасность, поэтому, по мнению М.Н. Коставы, его можно применять при лечении ВЗОМТ.

Заключение

Одним из этапов лечения больных с ВЗОМТ является адекватная антибактериальная терапия. При определении схемы лечения больных ВЗОМТ необходимо учитывать современные национальные и международные рекомендации, а также научно-исследовательские данные по резистентности возбудителей. Терапия подразумевает эмпирическое обеспечение элиминации патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады в нижних и верхних отделах половых органов.

Юнидокс Солютаб® (доксициклина моногидрат) – антибиотик широкого спектра действия из группы тетрациклинов. Препарат активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показаниями к применению препарата Юнидокс Солютаб® являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе инфекции мочеполовой системы. Согласно результатам исследований, доксициклин активен

против большинства внутриклеточных возбудителей и рекомендован для лечения ВЗОМТ.

Флемоклав Солютаб® – комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаз. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пеницилиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз и расширяет спектр его действия. Поскольку препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, он рекомендован к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочеполовых путей, ВЗОМТ.

Применение таких современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, как Юнидокс Солютаб® и Флемоклав Солютаб®, с учетом индивидуальных особенностей пациента является эффективным методом терапии ВЗОМТ. ♡

¹⁵ Di Stefano L., Calvisi G., Coppola G. et al. Malignant vulvar melanoma: colposcopic evaluation and review of the literature. A case report // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003. Vol. 24. № 6. P. 523–526.

¹⁶ Tariq N., Jaffery T., Ayub R. et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of aerobic bacterial vaginal isolates // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2006. Vol. 16. № 3. P. 196–199.

¹⁷ Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 4. С. 46–52.

¹⁸ Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. et al. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis isolated from cases of bacterial vaginosis // Ginekol. Pol. 2011. Vol. 82. № 12. P. 900–904.

16-17 октября 2015

КАЗАНЬ, ГТРК «Корстон»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ



Приглашаем к участию!

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ
- ЛЕЧЕНИЕ ЗА РУБЕЖОМ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ТУРИЗМ
- САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ

+7 (846) 270-94-50

optimaexpo@mail.ru

www.optimaexpo.ru



ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ
ОПТИМА ЭКСПО

Профилактика патологической кровопотери при кесаревом сечении

Современным методам профилактики массивных кровотечений при кесаревом сечении и целесообразности применения превентивной баллонной тампонады полости матки в комплексе органосохраняющих мероприятий было посвящено секционное заседание, организованное при поддержке компании «Пенткрофт Фарма». Ведущие отечественные эксперты представили опыт реализации стратегии превентивного подхода с использованием баллонной тампонады при родоразрешении в группе беременных высокого риска.

Поэтапный гемостаз при послеродовом кровотечении. Взгляд анестезиолога

Кровотечения, определяющие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, как правило, вызваны преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты, а также нарушениями в системе гемостаза. Кратко проанализировав эволюцию подходов к лечению кровопотерь, профессор Уральского государственного медицинского университета, д.м.н. Александр Вениаминович КУЛИКОВ перечислил главные причины неблагоприятных исходов при кровопотере:

- отсутствие готовности к оказанию помощи при высоком риске кровотечения;
- промедление с хирургическим гемостазом и использование его в неполном объеме;
- применение неадекватного консервативного гемостаза;
- промедление с повторными операциями для остановки кровотечения;

■ медленный темп восполнения объема циркулирующей крови. «Итогом неудач становятся продолжающееся кровотечение и гиповолемия, которые ставят точку на перспективе выживаемости этих пациенток», – пояснил докладчик.

В острый период (минуты, часы) причинами неблагоприятного исхода при кровопотере являются гиповолемия и шок, в ранний период (часы) – коагулопатия, гиповолемия и шок, в поздний период (часы, сутки) – полиорганная недостаточность и гнойно-септические осложнения. Быстрая коррекция в острый и ранний периоды зачастую обеспечивает благоприятный исход, однако именно работа на опережение, предусматривающая раннюю диагностику, хирургическую остановку кровотечения, аппаратную реинфузию, коррекцию гиповолемии и коагулопатии, способна предотвратить развитие тяжелых исходов в целом.

Риск послеродового кровотечения присутствует и при родоразрешении через естественные родовые пути, но при кесаревом сечении он на порядок выше. Интервал «принятие решения – родоразрешение» при наличии непосредственной угрозы жизни матери и плода не должен превышать 30 минут, что требует участия не только акушера-гинеколога, но и анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога и гемостазиолога.

Можно выделить три главных этапа остановки кровотечения:

- 1) введение местных гемостатических средств;
- 2) консервативный гемостаз с использованием утеротоников, антифибринолитиков, компонентов крови и факторов свертывания крови;
- 3) поэтапный хирургический гемостаз с контролем за повреждением тканей.

Основными манипуляциями и операциями поэтапного хирургического гемостаза являются:

- ушивание повреждений мягких тканей;

- баллонная тампонада матки;
- компрессионные швы;
- перевязка маточных артерий;
- перевязка внутренних подвздошных артерий;
- эмболизация или временная окклюзия маточных артерий;
- гистерэктомия (при неэффективности других методов хирургического гемостаза).

Еще не так давно в случае продолжающегося кровотечения врачи чаще всего переходили к лапаротомии с последующей перевязкой магистральных сосудов или удалению матки. Однако в настоящее время особое внимание уделяется органосохраняющим возможностям остановки кровотечения путем поэтапного консервативного, а затем и хирургического гемостаза, что отражено в Национальных клинических рекомендациях «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях»¹. В рекомендациях отмечается, что прежде чем перейти к оперативным методикам при потере крови от 500 до 1500 мл врачи могут прибегнуть к быстрому и безопасному тампонированию

кровоточащей полости матки силиконовым баллоном. По мнению профессора А.В. Куликова, баллонная тампонада матки является очень простым и эффективным органосохраняющим методом остановки кровотечения. «Триадой методов (баллонной тампонадой, наложением компрессионных швов и перевязкой маточных артерий) должны владеть все специалисты, потому что эти мероприятия можно легко применять и с профилактической, и с лечебной целью в перинатальных центрах всех уровней», – уточнил докладчик.

Принцип «контроль за повреждением» с остановкой кровотечения любыми способами, в том числе и с помощью баллонной тампонады, позволяет реализовать принцип «контроль за реанимацией», когда следует максимально быстро восстановить объем циркулирующей крови, применив в первые два часа протокол «массивной трансфузии» при наличии коагулопатии. В этот период анестезиолог-реаниматолог предпринимает меры для стабилизации основных функций ор-

ганизма, что на фоне остановленного кровотечения происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях кровопотери. Затем после ликвидации шока врач акушер-гинеколог обеспечивает необходимый для данного клинического случая хирургический гемостаз. Подобный подход позволяет предупредить неблагоприятный исход при кровопотере в виде полиорганной недостаточности.

В настоящее время возникает вопрос – способны ли современные утеротоники «вытеснить» из клинической практики баллонную тампонаду? Безусловно, этот класс препаратов демонстрирует мощный эффект в отношении остановки кровотечения, но при этом существует целый ряд противопоказаний к их применению. «Вот почему у врачей в арсенале должны быть все методы остановки послеродового кровотечения как поэтапного хирургического гемостаза, так и консервативного гемостаза с самыми различными точками приложения», – отметил профессор А.В. Куликов, завершая выступление.

Баллонная тампонада матки – немедикаментозный и нехирургический метод остановки послеродового кровотечения

Заместитель главного врача областного перинатального центра (г. Тюмень) Татьяна Владимировна ПОПКОВА поделилась успешным опытом остановки и профилактики массивных акушерских кровотечений с помощью метода баллонной тампонады матки.

Согласно данным зарубежной литературы, баллонная тампонада прочно завоевывает позиции в комплексе органосохраняющих технологий по предотвращению послеродовых кровотечений. Так, в седьмом издании авторитетного руководства по перинатологии Maternal-Fetal Medicine (2014) ука-

зывается, что появление современных банков крови, интенсивной терапии и вмешательств, в том числе введение внутриматочных баллонов, для управления атонией матки позволило снизить материнскую смертность². В этом же издании определены следующие принципы, следование которым позволит снизить материнскую смертность от акушерских кровотечений:

- каждое лечебное учреждение должно иметь свой протокол оказания помощи женщинам при акушерских кровотечениях и протокол интенсивной терапии, им должны четко следовать все медицинские работники;

- весь медицинский персонал учреждения (в том числе акушерки, медицинские сестры) должен уметь своевременно определять экстренные ситуации и реагировать на них;

- методики использования внутриматочных баллонов и наложения компрессионных швов должны быть доступны в каждом учреждении и медицинский персонал должен ими владеть;
- женщины с центральным предлежанием плаценты и одним и более рубцом на матке должны быть транспортированы в центр, где имеется банк крови, а также возможности превентивного родоразрешения с последующей гистерэктомией.

Сегодня в акушерстве внедряются и используются кровосберегаю-

¹ Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол). М., 2014.

щие и органосохраняющие технологии с основной целью – сохранить репродуктивную функцию, не допустить акушерских гистерэктоми. Активно применяются современные утеротоники, баллонная тампонада матки, разработан алгоритм поэтапного хирургического гемостаза, включая методы деваскуляризации матки. Однако, по словам Т.В. Попковой, такую высокотехнологичную экстренную помощь, как деваскуляризация матки, могут оказывать лишь единичные учреждения федерального значения, в областном перинатальном центре г. Тюмени, например, такой возможности нет. Алгоритм действий при послеродовом кровотечении, прописанный в проекте отечественных клинических рекомендаций 2014 г., включает три этапа (к последующему следует переходить при неэффективности предыдущего)^{1, 2}. Первый этап – консервативный – подразумевает ручное исследование послеродовой матки, ушивание разрывов мягких родовых путей, назначение утеротоников, коррекцию нарушений параметров гемостаза. При сохраняющейся гипотонии матки и продолжающемся кровотечении переходят ко второму этапу с использованием баллонной тампонады, компрессионных швов. Лишь в случае неэффективности второго этапа прибегают к методам третьего этапа – лигированию маточных сосудов и внутренним подвздошным артериям, ангиографической эмболизации, гистерэктомии. Метод баллонной тампонады матки используется в областном перинатальном центре г. Тюмени начиная с 2009 г. По мнению Т.В. Попковой, методика баллонной тампонады настолько проста, что может выполняться обученной акушеркой даже в лечебно-профилактических учреждениях первого уровня. Первоначально метод был внедрен при родах через естественные родовые пути.

В настоящее время доля случаев применения баллонной тампонады от общего числа естественных родов составляет 31%.

В протоколе оказания базовой помощи при послеродовом кровотечении в Тюменской области баллонная тампонада матки указана как промежуточное мероприятие между консервативным и хирургическим этапом. Баллонная тампонада матки проводится в диапазоне кровопотери 500–1500 мл при неэффективности утеротонической терапии, сохраняющейся гипотонии и после ручного обследования полости матки. Важно то, что в случае необходимости хирургического вмешательства, пациентку можно транспортировать в операционный блок, не удаляя баллон и тем самым сокращая объем теряемой крови.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2015), оптимальная доля оперативного родоразрешения на сегодняшний день в мире должна составлять 10–15%. Именно такой процент позволяет улучшить перинатальные исходы, не оказывая влияния на здоровье женщины. Как это ни печально, но отличительной чертой современного отечественного акушерства является рост числа кесаревых сечений, в значительной степени перешагнувший оптимальный порог. Не отстают от общероссийских показателей и показатели Тюменской области, где по итогам 2014 г. частота кесаревых сечений составила 23,6%, а в областном перинатальном центре – 30%.

Традиционную технику кесарева сечения может сопровождать ряд трудно предотвратимых осложнений. Между тем рутинная профилактика основных осложнений при кесаревом сечении заключается лишь в парентеральном введении лекарственных препаратов (утеротоников и антибиотиков). Целенаправленных превентивных воздействий на матку нет. «Учитывая высокую оператив-

ную активность в областном перинатальном центре, мы стали использовать баллонную тампонаду именно во время кесарева сечения у беременных с высоким риском развития кровотечения, не дожидаясь развития массивной кровопотери», – пояснила Т.В. Попкова.

С 2011 г. во время кесарева сечения в группе пациенток высокого риска (отягощенный геморрагический анамнез, преэклампсия, hellp-синдром, предлежание/приращение плаценты, расположение плаценты в области рубца) баллонный катетер начали размещать в матке интраоперационно через гистеротомический разрез перед его ушиванием. Спустя год, накопив достаточный клинический опыт, в центре стали применять превентивную баллонную тампонаду при кесаревом сечении у пациенток группы сверхвысокого риска развития кровотечения (в сумме два и более фактора риска). Сверхвысокий риск определяется следующими факторами:

- двойня + тяжелая преэклампсия + преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- тройня (ЭКО) + острый тромбоз перед родами;
- аномалия родовой деятельности + гигантский плод + кровотечения в первых и вторых родах;
- предлежание плаценты + крупный плод;
- цирроз печени + тяжелая преэклампсия, дистресс плода;
- клинически узкий таз + болезнь Виллебранда + крупный плод.

Далее Т.В. Попкова детально рассмотрела схему применения превентивной баллонной тампонады при кесаревом сечении. После извлечения ребенка и удаления последа перед ушиванием матки через гистеротомический разрез в полость матки вводят незаполненный баллонный катетер, проводя хвостовой конец его осевой трубки через цервикальный канал

акушерство

² Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice / ed. by R.K. Creasy, R. Resnik, J.D. Iams et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2014. P. 799.



во влагалище и наружу до положения, пока баллонный катетер не окажется в полости матки. После ушивания гистеротомического разреза баллон катетера заполняют теплым стерильным раствором под небольшим давлением через резервуар, закрепленный на стойке на той высоте, которая обеспечивает заданное давление. Силиконовый баллон наполняется раствором до непосредственного соприкосновения стенок баллона со стенками полости матки, благодаря чему он заполняет всю полость матки, механически пережимает сосуды плацентарной площадки, способствуя при восстановлении мышечного тонуса в раннем послеоперационном периоде уменьшению объема кровотечения. После этого переднюю брюшную стенку ушивают и вы-

держивают заполненный баллон в полости матки в течение двух-трех часов до наступления надежного гемостаза. Затем баллон опорожняют от раствора и оставляют катетер в матке еще на два-три часа для закрепления дренажного положения матки. И, наконец, при отсутствии кровотечения, баллонный катетер удаляют из родовых путей.

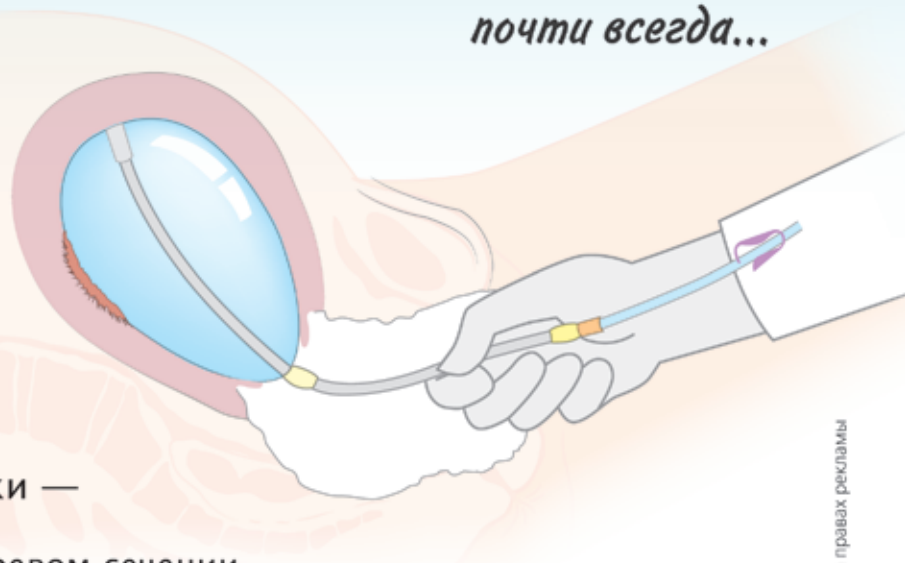
Баллонная тампонада применяется в 69% случаев от общего числа родов, проводящихся путем кесарева сечения. При этом в 82% случаев использовалась превентивная баллонная тампонада, в 18% – послеоперационная. После превентивной баллонной тампонады имели место шесть случаев перехода к поэтапному хирургическому гемостазу, послеоперационной баллонной там-

понады – три случая поэтапного хирургического гемостаза.

Согласно протоколу неотложной помощи при акушерских кровотечениях в Тюменской области, при любом развитии событий, будь то роды через естественные родовые пути или операция кесарева сечения, баллонная тампонада является обязательным звеном, а именно вторым этапом оказания медицинской помощи при акушерском кровотечении, который позволяет в подавляющем большинстве случаев избежать хирургических вмешательств. Как показывают статистические данные, представленные в материалах «Здоровье населения Тюменской области», благодаря применению поэтапного хирургического гемостаза с использованием баллонной тампонады уда-

**Испытанные и надежные: Утеротоники, «Ручное»
и Тампонада останавливают кровотечение
почти всегда...**

**КАТЕТЕР МАТОЧНЫЙ
БАЛЛОННЫЙ
ЖУКОВСКОГО**



Баллонная окклюзия полости матки — приоритетное средство профилактики кровотечения и эндометрита при кесаревом сечении

на правах рекламы



www.tamponada.ru

ДИСТРИБЬЮТОР:
ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»
Россия, Москва
+7 495 788-77-46
e-mail: pentcroft@mail.ru

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ:** №ФСР 2011/10563
ПО ТУ № 9398-002-17555920-2010

ПРОИЗВОДИТЕЛИ:
ООО «ГИНАМЕД»;
ИП ЖУКОВСКИЙ ЯКОВ ГРИГОРЬЕВИЧ

лось в два раза снизить частоту значимых акушерских кровотечений. «Оценка динамики проведения гистерэктомий за последние десять лет демонстрирует сниже-

ние их частоты на фоне использования органосохраняющих методов ведения пациенток во время родовспоможения. Мы гордимся, что в 2014 г. в областном пери-

натальном центре на 8600 родов пришлось всего четыре гистерэктомии по объективным акушерским причинам», – подчеркнула Т.В. Попкова в заключение.

Баллонная тампонада в комплексе органосохраняющих технологий при placenta accreta

Применение баллонной тампонады оправданно и в сложных случаях, сопряженных с ведением родов у пациенток с предлежанием плаценты и вращением доли плаценты. Профессор Казанского государственного медицинского университета, д.м.н. Албир Алмазович ХАСАНОВ продемонстрировал возможность использования баллонной тампонады в комплексе органосохраняющих мероприятий при кесаревом сечении у таких пациенток на примере из клинической практики.

Беременная Ч., 33 года, четвертая беременность. Диагноз: предлежание плаценты с приращением в переднюю губу шейки матки, рубец на шейке матки. В качестве метода родоразрешения было выбрано кесарево сечение. Перед выполнением операции были исследованы все сосуды, из которых может начаться кровотечение, и проведена эмболизация маточных артерий. «Эмболизацию маточных артерий мы применяем в течение пяти лет и не разочаровались в этом методе, хотя его эффективность в предупреждении кровотечений не превышает 60–70% и у трети пациенток, как в рассматриваемом случае, кровотечение остановить не удается», – уточнил докладчик.

После удаления плаценты инфильтрация окситоцином (5 ЕД внутривенно, 10 ЕД в миометрий) также не позволила остановить кровотечение. Кровотечение продолжалось, плацентарная площадка и нижний сегмент, по образному выражению профессора А.А. Хасанова, «были раздуты, как мешок». Была проведена двусторонняя перевязка яичниковых артерий, а также перевязка правой маточной артерии

и предпринята попытка удалить оставшиеся части плаценты, но часть плаценты, которая крепко вросла в переднюю губу шейки матки, убрать не удалось.

Для успешной борьбы с гипотонией нижнего сегмента и ее последствиями потребовалось прибегнуть к методу баллонной тампонады, а точнее использовать двухсекционный баллон, который, по мнению профессора А.А. Хасанова, является оптимальным вариантом при предлежании и приращении плаценты. «Возможности применения этого баллона мне кажутся неограниченными», – пояснил он. Для усиления эффекта давящей повязки на нижний сегмент матки был наложен гемостатический компрессионный шов по Перейре. Таким образом, получился своеобразный «сэндвич», который состоял из компрессионного шва по Перейре, баллонной тампонады и швов на магистральных сосудах.

Проведенное на десятый день после операции ультразвуковое иссле-

дование показало наличие куска плаценты в передней губе шейки матки и образовавшуюся гематометру, которую успешно опорожнили. Пациентке назначили метотрексат и выписали под контроль лечащего врача. В итоге на 30-е сутки оставшийся кусочек плаценты вышел самостоятельно.

Представленный клинический случай – один из многих в практике акушеров-гинекологов Татарстана – еще раз продемонстрировал, что баллонная тампонада является необходимым компонентом органосохраняющих операций при anomalies матки и патологии плацентации.

Завершая доклад, профессор А.А. Хасанов, перечислил основные показания к превентивному применению баллонной тампонады:

- гипотония матки;
- высокий риск маточного кровотечения (предлежание плаценты, anomalies прикрепления плаценты, кровотечение при предыдущих родах, многоплодная беременность, высокий паритет);
- высокий риск развития геморрагического шока (анемизация беременной, тромбофилия и т.п.).

Заключение

Совершенствование методов остановки кровотечения для сохранения жизни женщины и ее репродуктивной функции является приоритетным направлением современного акушерства. В этой связи в последние годы в мероприятия по борьбе с послеродовыми кровотечениями, в том числе и при кесаревом сечении, была включена баллонная тампонада матки – эффективный и безопасный метод, позволяющий существенно ограничить объем кровопотери. Преимуществами

баллонной тампонады матки считаются скорость и простота использования, ее можно применять на ранних этапах, не допуская развития массивных кровопотерь. Баллонная тампонада включена в отечественные клинические рекомендации и протоколы ряда региональных перинатальных центров по профилактике и лечению акушерских кровотечений в качестве одного из этапов комплексного органосохраняющего подхода при родоразрешении естественным путем и оперативным способом. ❧

акушерство



XVI научно-практическая конференция
**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЕГО НАРУШЕНИЯ:
диагностика, лечение, профилактика**

28 октября 2015

Центральный Дом Ученых РАН
Пречистенка, 16

Основные темы: социально-демографические аспекты репродуктивного здоровья; мужское и женское бесплодие; невынашивание; патология шейки матки; инфекции, передающиеся половым путем; вопросы детской и подростковой гинекологии; эндокринные заболевания в гинекологии; тазовые боли; маммология

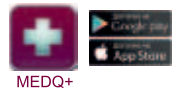
Приглашаются акушеры-гинекологи, репродуктологи, инфекционисты, дерматовенерологи, эндокринологи

Прямая интернет-трансляция на сайте www.medQ.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



VI научно-практическая конференция
**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА
Метаболический синдром**

7 октября 2015

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Основные темы:

- Ожирение – ведущий фактор риска развития сахарного диабета 2 типа
- Уникальный подход в одновременном безопасном и эффективном снижении гликемии и массы тела
- Сахарный диабет 2 типа – ведущая причина кардиоваскулярных заболеваний
- Сахарный диабет 2 типа и когнитивная функция: современные возможности диагностики и лечения
- Инсулинорезистентность – ключевое звено в нарушении углеводного, липидного и пуринового обмена Сахарный диабет и подагра
- Синдром поликистозных яичников как следствие инсулинорезистентности
- Возможности лечения эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

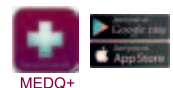
Приглашаются эндокринологи, кардиологи, диетологи, гинекологи, урологи, ревматологи и врачи общей практики

Прямая интернет-трансляция на сайте www.medQ.ru

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Провайдер:
МЕДЗНАНИЯ+

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru





Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ^{2,3}



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

100 мг ЛИДОКАИН

Все вопросы по обращению препарата Нео-Пенотран® Форте Л на территории РФ следует направлять в ООО «Кофарм», Россия, 127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, дом 4, офис 6
Тел.: +7 495 502 92 47

Гайномакс (Тиоконазол + Тинидазол)



*Если вы цените время
в лечении
вагинальных инфекций*

НОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ



100 мг ТИОКОНАЗОЛ

150 мг ТИНИДАЗОЛ

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс (ЛП-00007)

² Инструкция по медицинскому применению препаратов Нео-Пенотран® Форте Л (РУ ЛП-000486)

³ По данным государственного реестра лекарственных средств от 2015 года.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препаратов Гайномакс и Нео-Пенотран® Форте Л. Все вопросы по обращению препарата Гайномакс на территории РФ следует направлять в ООО «РАЙФАРМ», Россия, 127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, дом 4, офис 8. Тел.: +7 495 937 56 08



ООО «Ацино Рус». Россия, 127055, Москва, ул. Палиха, д. 10
Тел.: +7 495 502 9247. www.acino-pharma.com