

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

№ 2  
март 2007

Лечение фиброзно-кистозной мастопатии

Врачебная тактика кандидозного вульвовагинита

Гиперпластические процессы  
репродуктивной системы у женщин в пременопаузе

**ТЕМА НОМЕРА:**

**профилактика вируса  
папилломы человека**

**КТО БУДЕТ – НЕ ВАЖНО,  
ВАЖНО – ОН ДОЛЖЕН БЫТЬ ЗДОРОВ!**



# Фолибер

Фолиевая кислота + витамин B<sub>12</sub>

ФОЛИБЕР рекомендуется женщинам детородного возраста на этапе планирования беременности и в 1-ый триместр беременности **для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода.**

Принимается по 1 таблетке один раз в день до еды.



 **ITALFARMACO**

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России  
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12.  
Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 626-56-58  
[www.italfarmaco.ru](http://www.italfarmaco.ru)

«Золотой стандарт» для профилактики *Spina bifida*  
**ФОЛИБЕР**



# Группа компаний МЕДФОРУМ

Работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года



## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, косметологии.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

**3. Туристическое агентство, деловой туризм** – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

**4. Центр корпоративного обучения и консалтинга:** проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

**5. Партнерские программы** по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



**6. Издательский дом «Медфорум»** выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».



**Миссия журнала.** Издание должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Журнал призван привлечь внимание социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



### **Здравоохранение сегодня:** государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

В центре внимания данной рубрики издания – женское здоровье, материнство и детство. Поддержка федеральных программ материнства и детства, планирования семьи, создание благоприятных условий для увеличения численности населения России, социально-экономические и медицинские проблемы планирования беременности, родов, лекарственная помощь и забота о красоте и здоровье женщин России. В рамках этой рубрики будут публиковаться информационные материалы и интервью с политическими деятелями (руководителями комитетов, занимающихся социальными проблемами женщин и их здоровьем, депутатами Государственной думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения).

– **Федеральные программы** в области материнства и детства, обеспечения здорового образа жизни женщины.

– **Здравоохранение регионов:** социально-экономические ориентиры в области акушерства и гинекологии, материнства и детства в регионах России.

– **Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости** (по России, регионам) в области гинекологии (по выбранной нозологии).

– **Маркетинговый обзор применения** лекарственных средств в области акушерства и гинекологии (по группам и производителям), статистика производства и потребления.

– **Профилактика и качество жизни матери и ребенка**

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

### **Основные рубрики журнала**

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

### **СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ**

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года – включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

### **Специализированное распространение:**

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные акушеры-гинекологи 7 федеральных округов
- Главные акушеры-гинекологи 78 субъектов РФ
- "Реестр гинекологов России"
- ЛПУ (гинекологические отделения)
- Гинекологические больницы
- Женские консультации
- Центры планирования семьи
- Родильные дома
- Детские больницы и поликлиники
- Детские медицинские центры
- Медицинские НИИ
- Коммерческие медицинские центры
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы «Непрерывное образование врачей» (медицинские вузы, кафедры акушерства и гинекологии, курсы повышения квалификации врачей-гинекологов)

### **ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:**

(мнения, экспертные оценки, практические рекомендации опинион-лидеров для акушеров и гинекологов)

- Современные методы контрацепции
- Вирусные инфекции в гинекологии
- Фитовитаминотерапия в акушерстве и гинекологии
- Гинекологическая эндокринология
- Урогенитальный хламидиоз
- Репродуктивное здоровье
- Физиотерапия в гинекологии
- Патология мочеполовой системы
- Патология шейки матки, влагалища и вульвы
- Экстрагенитальная патология и беременность
- Патология беременности
- Оперативная гинекология
- Ультразвуковая диагностика в гинекологии
- Эндометриоз
- Кандидоз
- Бактериальные вагинозы
- Антибактериальная терапия в акушерстве и гинекологии
- Остеопороз
- Коррекция железодефицитных состояний
- Лечение гинекологических заболеваний



### Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**  
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**  
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**  
(e-mail: olga\_dmitrieva@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**  
дизайнер **О. Никанкин**

ответственный секретарь **Е. Матеузова**

корректор **Н. Кононова**

набор **Е. Виноградова**

рекламный отдел **Г. Манукян**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**

### Редакционный совет:

**Башмакова Н.В.** (Екатеринбург)

**Гаспаров А.И.** (Москва)

**Гриндич А.Л.** (Московская область)

**Мальцева Л.И.** (Казань)

**Мурашко Л.Е.** (Москва)

**Орлов В.И.** (Ростов-на-Дону)

**Пестрикова Т.Ю.** (Хабаровск)

**Подзолкова Н.М.** (Москва)

**Прилепская В.Н.** (Москва)

**Радзинский В. Е.** (Москва)

**Савельева Г. М.** (Москва)

**Сметник В.П.** (Москва)

**Тамазян Г.В.** (Московская область)

**Тихомиров А. Л.** (Москва)

### контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515  
Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

№ 106-77051/08.09.2005 г.

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Март 2007

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: профилактика вируса папилломы человека

**Г.Н. Минкина**

Гардасил® – первая вакцина для профилактики рака шейки матки **6**

### хламидиоз

**А.В. Молочков**

Место иммунотерапии в комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции **12**

### невынашивание беременности

**А.З. Хашукоева, Л.О. Протопопова, Т.Н. Савченко,  
М.И. Ибрагимова, М.М. Асанишвили**

Микробиологические и иммунологические особенности биотопов слизистых генитального и пищеварительного трактов и их коррекция при невынашивании беременности в первом триместре **16**

### лекции для врачей

**А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник**

Современная лечебная тактика кандидозного вульвовагинита **24**

### клиническая эффективность

**В.А. Синицын, Т.В. Руднева**

Клиническая эффективность препарата «Мастодион» в лечении фиброзно-кистозной мастопатии с болевым синдромом **30**

### клинические исследования

**М.А. Звычайный, А.В. Воронцова, Г.Х. Ханафиев, Е.Н. Маясина, А.А. Осипенко**

Эффективность и безопасность шестимесячного применения препарата «Мифепристон» при сочетанных гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин в пременопаузе **34**

**Н.В. Шперлинг, А.В. Зуев, Г.Б. Дикке, А.И. Венгеровский, Е.С. Богданова**

Применение препарата «Генферон» для терапии вирусных урогенитальных инфекций у женщин **40**

### форум (конференции, выставки, семинары)

Первая Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения» **46**

Bayer Schering Pharma – новый игрок на российском фармацевтическом рынке **50**

Рак молочной железы – не приговор **52**

## Гестационный диабет увеличивает риск крипторхизма

**Н**езначительный подъем уровня глюкозы во время беременности ассоциируется с увеличением риска рождения ребенка с неопущением яичек в мошонку, известным как крипторхизм, показали результаты исследования, проведенного финскими учеными. Крипторхизм – наиболее часто встречающийся порок развития у новорожденных мальчиков, отмечают доктор Хелена Э. Виртейнен из Университета Турку (Финляндия). В одном из эпидемиологических исследований было показано, что диабет матери является фактором риска этого заболевания у ребенка. Ученые оценили распространенность нарушения метаболизма глюкозы в течение беременности у матерей 1163 мальчиков с нормально опустившимися яичками и у матерей 125 мальчиков с крипторхизмом. Для женщин с

корректируемым диетой гестационным диабетом отношение шансов рождения ребенка с крипторхизмом составило 3,98%. Риск крипторхизма увеличился более чем в два раза, если матери только с аномальным результатом орального теста на толерантность к глюкозе включались в группу с диабетом, отмечают авторы. Пока не ясно, каким образом мягкие нарушения метаболизма глюкозы в течение беременности увеличивают риск врожденного крипторхизма. Одной из гипотез может быть предположение, что мягко нарушенный метаболизм глюкозы матери в течение беременности способствует дисбалансу влияния фетальных андрогенов и эстрогенов на процесс опущения яичек.

Источник: Солвей Фарма

## Амниотическая жидкость – источник стволовых клеток

**С**тволовые клетки могут быть легко выделены из образцов амниотической жидкости человека, полученных во время амниоцентеза, сообщают американские ученые в январском выпуске Nature Biotechnology. «Эти клетки, – утверждает доктор Энтони Атала, – не являются ни эмбриональными, ни зрелыми, но имеют характеристики обоих видов. Они могут удваиваться каждые 36 часов, и имеют широкий потенциал для дифференцировки, как человеческие эмбриональные стволовые клетки, но не формируют опухоль при имплантации, в отличие от взрослых стволовых клеток». Авторы отмечают, что амниотическая жидкость, как известно, содержит множество типов клеток, полученных из развивающегося плода. Клетки в пределах этой гетерогенной популяции, как указывается, могут дать начало различным дифференцированным клеткам, включая линии клеток жировой, мышечной, костной, и нервной тканей. Исследователи провели серию экспериментов с грызунами и человеческими клетками, индуцировав дифференцировку клональных человеческих линий в клеточные типы, представляющие все три эмбриональных герминативных слоя. Дифференцированные клетки представляли собой клетки со специализированными функциями: клетки нейрональной линии, секретирующие нейротрансмитер L-глутамат, клетки печеночной линии, производящие мочевину, и клетки остеогенной линии, формирующие ткане-проектируемую кость. Такие клетки, по мнению исследователей, могут быть перспективны для различных терапевтических приложений. Кроме того, добавляют авторы, «клетки могут быть легко получены или из амниотической жидкости, или из плаценты, что обеспечивает их потенциально большое количество».

Источник: Солвей Фарма

## Трансплантация матки

**В** одной из клиник Нью-Йорка планируется провести первую в Соединенных Штатах трансплантацию матки. Если все пройдет успешно, эта операция даст шанс женщинам, лишившимся матки вследствие ракового заболевания или других проблем, родить ребенка. Новое чрево будет взято у донора, как это делают с другими органами. После трансплантации матки ее спустя некоторое время удалят – когда женщина-реципиент родит ребенка. Это будет сделано для того, чтобы не заставлять ее на протяжении всей жизни принимать лекарства, препятствующие отторжению донорского органа. Комиссия по этике уже условно утвердила планы по трансплантации матки, хотя президент клиники предостерегает женщин не питать напрасных надежд, поскольку подобные пересадки в обозримом будущем не станут плановыми. Врачи из нью-йоркской больницы уже провели шестимесячные исследования, показав, что матка может быть извлечена, как и любой другой донорский орган. В настоящее время идет проверка потенциальных реципиентов.

Источник: MIGnews.com

## Маркер преждевременных родов

**П**лазменные концентрации провоспалительной молекулы пентраксина-3 (РТХ3) могут оказаться полезным маркером преждевременных родов, сообщают итальянские ученые. Авторы предположили, что провоспалительная молекула РТХ3, принадлежащая семье С-реактивных белков, может играть роль при преждевременных родах. Чтобы проверить эту идею, исследователи сравнили плазменные и влагалищные уровни РТХ3 у беременных женщин с преждевременным разрывом мембраны (n=33) или преждевременной родовой деятельностью с неповрежденными мембранами (n=13) при родах, начавшихся раньше 34-й недели беременности. Тридцать четыре женщины с несложными беременностями были обследованы в качестве группы контроля. Результаты показали, что женщины с преждевременным разрывом мембраны или преждевременной родовой деятельностью имели значительно более высокую пиковую концентрацию РТХ3 в образцах плазмы (но не во влагалищных мазках), чем пациентки из группы контроля – 1175 пг/мл в сравнении с 650 пг/мл.

Источник: Солвей Фарма

## Преэклампсия, повторные выкидыши и сердечно-сосудистые заболевания

**Д**октор Глория Валдес и коллеги указывают, что есть подтверждения предрасполагающего действия преэклампсии к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь предположительно имеет место у женщин с повторяющимися выкидышами. В поисках общего механизма, лежащего в основе, исследователи изучили 22 женщины с предшествующей здоровой беременностью, 25 пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию, и 29 – с повторяющимися выкидышами. Женщины были обследованы на 10-й день лютеиновой фазы овуляторного цикла, спустя 11–37 месяцев после беременности. В сравнении с контрольной группой пациентки с плацентарными нарушениями имели

значительное снижение эндотелий-зависимой дилатации, более высокую норму эндотелиальной дисфункции, более низкие нитриты сыворотки и более высокий уровень холестерина. У пациенток с преэклампсией отмечалось более высокое, хотя и лежащее в нормальном диапазоне, артериальное давление; семейный анамнез показал увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи предполагают, что преэклампсия, повторные аборт и риск сердечно-сосудистых заболеваний связаны, и эта связь должна быть в будущем объяснена.

Источник: Солвей Фарма

## Бактериальный вагиноз и беременность

**Д**октор Йенс А. Свэйр и коллеги из больницы Университета Глостроп (Дания) обследовали 3262 беременных одним ребенком женщин на сроке до 20 недель беременности. Распространенность бактериального вагиноза составила 16%, частота преждевременных родов – 5,2% в исследуемой группе, сообщают исследователи в декабрьском выпуске BJOG. Средний вес при рождении был значительно ниже у детей женщин с бактериальным вагинозом, чем у пациенток без бактериального вагиноза (3408 против 3511 г). После учета имевших место ранее выкидышей, преждевременных родов и других факторов бактериальный вагиноз ассоциировался с низким весом при рождении, преждевременным рождением детей с низким весом, преждевременными родами и клиникой хориоамнионита.

Источник: Солвей Фарма

## Особенности менархе раннего периода жизни

**У** девочек, родившихся с более низким, чем ожидалось, весом и имеющих в 8 лет индекс массы тела выше средних значений, высока вероятность наступления раннего менархе, сообщают ученые. Авторы отмечают, что влияние событий во время беременности и после рождения ребенка на возраст наступления менархе в общей популяции мало изучено из-за отсутствия больших проспективных когортных исследований. Доктор Дебора Слобода из Университета Окленда в Новой Зеландии и ее коллеги проследили развитие 776 девочек с 18-й недели беременности до подросткового возраста (12–14 лет). В начале исследования, 349 девочек, в среднем в 13 лет, достигли менархе. Девочки с отношением ожидаемого веса при рождении ниже среднего (отношение веса ребенка при рождении к среднему весу при рождении, соответствующему таким факторам, как возраст матери и пол ребенка) и более высоким ИМТ в 8 лет достигли менархе раньше, чем остальные. «Ранний возраст наступления менархе может быть маркером событий раннего периода жизни, влияющих на репродуктивное, эндокринное и метаболическое развитие, проявляющихся позднее как синдром поликистозных яичников, метаболический синдром и, потенциально, рак молочной железы», — объясняют исследователи

Источник: Солвей Фарма

## Оральные контрацептивы и либидо

**О**коло 40 лет назад, с тех пор как на рынке впервые появились оральные противозачаточные средства, специалисты обсуждали, могут ли эти препараты влиять на половое влечение. Jonathan Schaffir из Университета штата Огайо (США) провел обзор исследований на эту тему за последние 25 лет и сделал вывод, что оральные контрацептивы не оказывают, либо почти не оказывают влияния на либидо женщины. Ученый пытался определить, есть ли какой-то определенный тип противозачаточных таблеток, снижающих влечение, или определенная группа женщин, особенно подверженная этому влиянию. В результате Jonathan Schaffir заключил, что хотя некоторые женщины отмечают снижение влечения при приеме оральных контрацептивов, это явление не подчиняется никакой закономерности.

Источник: Journal of Sex & Marital Therapy

## Гистерэктомия и сексуальная функция у женщин

**Г**истерэктомия – одна из наиболее часто производимых гинекологических операций в Великобритании и США. Влияние оперативного вмешательства на сексуальную функцию является основной причиной беспокойства женщин в предоперационном периоде. К сожалению, этот вопрос редко задается самими пациентками и не обсуждается докторами. Данные о влиянии гистерэктомии на сексуальную функцию противоречивы, в основном из-за использования различных и не всегда удовлетворительных параметров. Сексуальная функция женщины управляется психологическими, социальными и физиологическими факторами. Новая модель «цикла сексуального ответа», оценивающая физические, эмоциональные и когнитивные аспекты, позволяет объяснить проблемы в этой сфере, возникающие до и после операции. Недостаточно данных по сексуальной дисфункции при локальной перерезке нервов и изменения кровоснабжения или изменения анатомических взаимоотношений. Удаление яичников при гистерэктомии не вызывает изменений или улучшения сексуальной функции, особенно у пациенток, получающих заместительную гормональную терапию. В целом же гистерэктомия улучшает сексуальную функцию, независимо от хирургического метода или удаления шейки, так как исчезают симптомы, ранее негативно влиявшие на эту сферу жизни.

Источник: Климакс.ру

# Гардасил® – первая вакцина для профилактики рака шейки матки

Г.Н. МИНКИНА,

д.м.н., профессор  
МГМСУ, Москва

*Вакцина Гардасил® обладает практически стопроцентной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18-м типами вируса папилломы человека (ВПЧ) раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом. Гардасил® на сегодняшний день является не только единственной разрешенной к применению вакциной против ВПЧ, но и единственной квадριвалентной вакциной среди всех разрабатываемых.*

**В**ПЧ – это наиболее частая сексуально-трансмиссивная инфекция (13). По эпидемиологическим оценкам, в мире инфицировано 9-13% населения или приблизительно 630 млн человек (35). Эти данные получены на основании обнаружения ВПЧ ДНК в цервикальных мазках, полученных из различных регионов мира. Риск инфицирования ВПЧ в течение жизни для сексуально активной женщины превышает 70% (4).

Большинство папилломовирусных инфекций являются доброкачественными и транзиторными, однако персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к интраэпителиальным неоплазиям и раку аногенитальной области (рисунок 1). Наиболее частым клиническим проявлением инфекции онкогенными типами ВПЧ является рак шейки матки (3, 17).

Рак шейки матки – это вторая по частоте злокачественная опухоль в мире после рака молочной железы, поражающая женщин, с распространенностью 2,3 млн человек (8, 33).

За последнее десятилетие ежегодно в мире диагностируется около

500000 новых случаев цервикального рака, умирает от него более 250000 женщин. Более 80% новых случаев регистрируется в развивающихся странах, где цервикальный рак является ведущей причиной смерти женщин от рака (8).

В развитых странах, несмотря на интенсивные скрининговые программы, рак шейки матки – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости и смертности у молодых женщин (8, 12).

В Российской Федерации, по данным Globocan 2002 database, в 2002 году зарегистрировано 12215 новых случаев заболевания, умерло 7784 женщин. Анализ показателей диагностики РШМ в России выявил рост запущенности (III-IV стадия) и одногодичной летальности при снижении активной выявляемости и выявляемости в I-II стадии опухолевого процесса. В 2001 году опухоли шейки матки в поздних стадиях выявлялись у 39,6% больных, а рак *in situ* диагностирован лишь у 12,8% пациенток с онкологической патологией данной локализации (1).

Онкогенные типы ВПЧ обнаруживаются практически во всех случаях (99,7%) цервикального рака (32), но они также ассоциированы с ~ 50% раков влагалища, вульвы и полового члена и с ~ 85% раков анальной локализации (34). Из 15-20 генитальных типов ВПЧ, классифицированных как онкогенные, наиболее часто с цервикальным раком ассоциированы ВПЧ 16-го и 18-го типов (4, 7, 11) (рисунок 2).

Клиническим проявлением папилломовирусной инфекции ВПЧ типами низкого риска являются

генитальные кондиломы, более чем в 90% обусловленные ВПЧ 6-го или 11-го типов (11). Несмотря на доброкачественный характер, генитальные кондиломы вызывают значительный физический и психологический дискомфорт и обычно требуют неоднократных визитов к врачу для диагностики и лечения (6, 14).

Еще одно, к счастью, редкое заболевание, которое обычно вызывается 6-м или 11-м типами ВПЧ, – возвратный респираторный папилломатоз, встречается у детей, рожденных через инфицированные родовые пути. Этот папилломатоз может вызывать хроническое воспаление и повреждение голосовых связок, обструкцию дыхательных путей, требует неоднократных хирургических вмешательств и является причиной значительной детской заболеваемости и смертности (2).

Более 50 лет единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась вторичная его профилактика – цервикальный скрининг, направленный на своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. В последней декаде прошлого века доказательство роли ВПЧ в этиологии цервикального рака привело к пониманию, что иммунизация для предупреждения инфекции наиболее распространенными типами ВПЧ может стать стратегией первичной профилактики цервикального рака и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Развитие вакцинных программ началось после того, как несколь-



кими академическими группами было открыто, что L1 капсидный протеин папилломовируса может формировать вирусоподобные частицы (virus-like particle – VLP) при экспрессии в качестве рекомбинантного протеина в гетерологичной эукариотической системе. VLP морфологически идентичны ВПЧ вириону и стимулируют продукцию типоспецифичных антител как у животных, так и у человека (6, 21). Поскольку VLP не содержат вирусного генетического материала, риск онкогенной прогрессии и продуктивной инфекции при вакцинации отсутствует (11, 15).

В результате последующих многолетних экспериментальных и клинических исследований в июне 2006 года U.S. Food and Drug Administration была зарегистрирована первая в мире вакцина против ВПЧ – вакцина Гардасил® (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.). В настоящее время, помимо США, вакцина доступна во многих странах мира: Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Мексике, Бразилии, 25 странах Евросоюза и других. В ноябре 2006 г. вакцина Гардасил® зарегистрирована в России.

Гардасил® – это квадριвалентная ВПЧ L1 VLP вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. VLP для каждого ВПЧ типа получены путем экспрессии соответствующих L1 протеинов посредством рекомбинантного вектора *Saccharomyces cerevisiae*. Каждая доза вакцины содержит L1 VLP ВПЧ типов 6/11/16/18 в количестве 20/40/40/20 мг и 225 мг алюминиевого адъюванта – *amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate* (30). Рекомендуемый курс вакцинации состоит из трех доз и проводится по схеме 0-2-6 месяцы.

В России вакцина Гардасил® разрешена к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18-го типов:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища;
- генитальных кондилом;
- предраковых диспластических состояний;



**Рисунок 1. Особенности развития ВПЧ инфекции высокого риска (адаптировано из Pagliusi SR, Aguado M.T. Vaccine. 2004; 23: 569-578)**

- аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III степени (CIN 2/3);
- интраэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN 2/3);
- интраэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN 2/3);
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIN 1).

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность вакцины Гардасил® оценивалась в четырех двойных слепых, плацебоконтролируемых, рандомизированных клинических исследованиях, в которые было включено 20542 женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Длительность наблюдения за участницами исследования составила пять лет (24, 26, 30).

Гинекологическое исследование, включающее забор цервикальных образцов для тонкослойного Пап-тестирования, было выполнено исходно и затем с регулярными интервалами, согласно алгоритму выполнялась кольпоскопия и биопсия с ВПЧ-типированием.

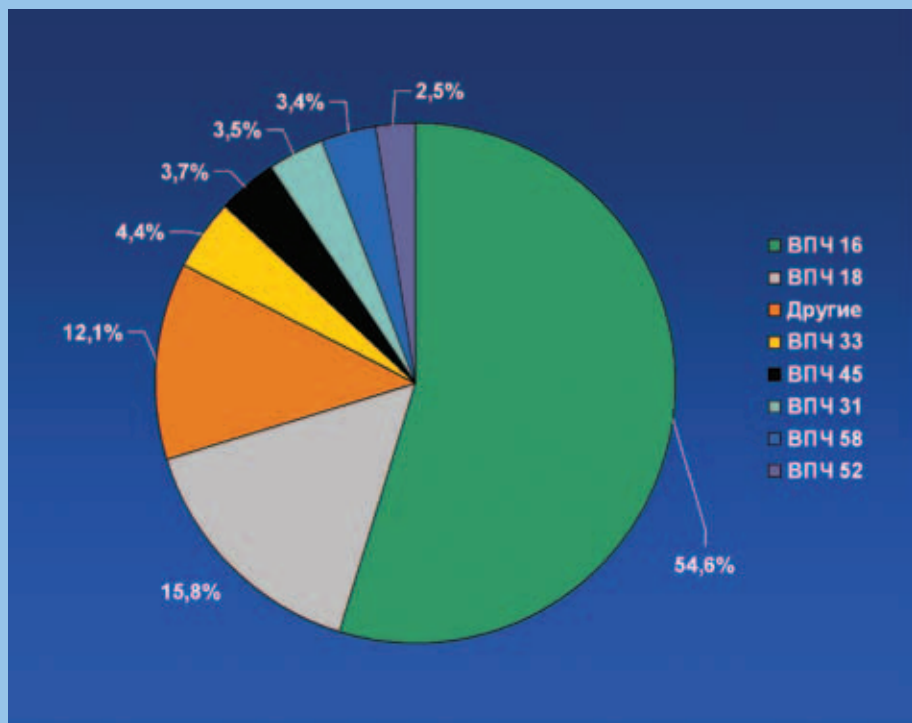
Конечными точками эффективности были комбинированные показатели: CIN любой степени, включая AIS, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (24); CIN 2/3 и AIS или бо-

лее, ассоциированные с ВПЧ 16/18 (26); генитальные кондиломы, интраэпителиальная неоплазия или рак вульвы или влагалища, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (24); персистирующая инфекция вакцинами типами ВПЧ или ассоциированные заболевания (30). Персистирующая инфекция означала обнаружение одного и того же типа ВПЧ в двух последовательных образцах, полученных с интервалом ≥4 месяца или в последний исследовательский визит; заболевание включало CIN и более и наружные генитальные поражения.

У женщин, которые были негативны ко всем четырем вакцинным типам, CIN, генитальные кондиломы, VIN и VaIN, вызванные любым из 4 вакцинных типов, рассматривались в качестве конечной точки.

Среди женщин, которые были позитивны (ПЦР и/или серопозитивны) к вакцинному типу в день 1-й, конечные точки, связанные с этим типом, не были включены в анализ профилактической эффективности. Конечные точки, связанные с оставшимися типами, по отношению к которым субъект был негативен, учитывались.

Первичный анализ был выполнен у тех женщин, которые получили все три дозы вакцины в течение первого года от момента включения в исследование, не имели зна-



**Рисунок 2.** Распределение ВПЧ типов при раке шейки матки (33).

чимых отклонений от протокола исследования и у которых не были выявлены ВПЧ соответствующих типов в начале исследования и через месяц после завершения вакцинации. Эффективность изучалась как в индивидуальных исследованиях, так и путем комбинированного анализа, начиная с седьмого месяца исследования (24, 26).

### ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Гардасил® в 100% случаев предотвратил развитие CIN 2/3 и аденокарциномы *in situ* (AIS), вызываемых ВПЧ 16-го и 18-го типов. В группе из 8478 женщин, которые получили Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний – по сравнению с 53 зарегистрированными случаями в контрольной группе из 8460 женщин, получивших плацебо.

Гардасил® в 95% случаев предотвратил развитие CIN 1 и предраковых поражений (CIN 2/3 или AIS), которые вызываются ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. В группе из 7858 женщин, получивших Гардасил®,

наблюдалось четыре случая возникновения этих заболеваний, в то время как в группе плацебо (7861 женщина) было 83 случая этих заболеваний.

### ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Гардасил® в 100% случаев предотвратил развитие предраковых поражений вульвы и влагалища (VIN 2/3 и ValN 2/3), вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, у женщин ранее ими не инфицированных. В группе из 7769 женщин, получивших Гардасил, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний в сравнении с контрольной группой, состоящей из 7741 женщины, где было зарегистрировано 10 случаев этих заболеваний

### ГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ

Гардасил® в 99% случаев предотвратил развитие генитальных кондилом, которые вызываются ВПЧ 6-го, 11-го типов. В группе из 7897 женщин, получивших Гардасил, наблюдался один случай возникновения генитальных кондилом, а

в группе из 7899 женщин, получивших плацебо, это заболевание было выявлено у 91 женщины.

### ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ВПЧ ИНФЕКЦИЯ

Квадривалентная ВПЧ вакцина в результате 30-месячного наблюдения, продемонстрировала 90% эффективность в предупреждении персистирующей ВПЧ инфекции 6, 11, 16 и 18-го типами ВПЧ или ассоциированных заболеваний; эффективность была 100% при учете только заболеваний. В результате продолжительного наблюдения (241 женщина наблюдалась 5 лет) вакцина показала высокую эффективность в профилактике случаев инфекции или заболеваний (96%) и абсолютную эффективность (100%) при учете только заболеваний (29).

Исследования также показали, что назначение вакцины Гардасил® женщинам, которые уже были инфицированы одним или более вакцинными типами перед вакцинацией, защищает их от клинического заболевания, вызванного оставшимися вакцинными типами. Не получено очевидных доказательств защиты от заболеваний, вызванных ВПЧ типами, по отношению к которым женщины были позитивны исходно (9).

Для того чтобы оценить потенциальное влияние вакцины Гардасил® на уровень заболеваемости раком шейки и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в общей популяции был проведен вторичный анализ (19). В этот анализ были включены все женщины независимо от их исходного ВПЧ статуса, а также те, которые не получили полный курс вакцинации. Согласно данным этого анализа, в течение двух-четырех лет вакцинация квадриливалентной вакциной снижала риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, примерно на 40%. Вероятность развития генитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6-го, 11-го типов, развивающихся быстрее, чем рак и предраковое состояние шейки матки, снижалась на 70%. Большинство зарегистрированных эпизодов возникновения CIN и генитальных кон-



# Представляем ГАРДАСИЛ®



## Первая и единственная квадринагентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

**вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.**

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:  
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

**Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.**

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадринагентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0.5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противоспазматических препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0.1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами протившоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщить врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0.5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло  
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276



**ГАРДАСИЛ®**  
[Квадринагентная Рекомбинантная Вакцина  
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

06-07-GRD-2007-RUCB-27 (20651207(1))-J

дилом у вакцинированных Гардасилом® были результатом инфекций, которые на момент вакцинации уже имели место.

В результате исследований были также получены важные дополнительные данные: Гардасил® нейтрализовал два дополнительных онкогенных типа ВПЧ – 31 и 45 – которые не содержатся в вакцине, но являются родственными ВПЧ 16-го и 18-го (27). Эти результаты *in vitro* позволяют предположить, что иммунная реакция, индуцированная вакциной Гардасил, может предотвратить инфицирование, вызванное ВПЧ 31 и 45 типов, которые являются причиной ~ 8-9% всех случаев рака шейки матки. В настоящее время проводятся исследования для подтверждения этих данных.

**Иммуногенность.** Иммуногенность вакцины оценивалась в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях у девочек и мальчиков 9-15 лет и молодых женщин 16-26 лет (18, 22, 23, 24).

Типо-специфичный иммунологический анализ с типо-специфичными антителами использовался для оценки иммуногенности каждого вакцинного типа. С помощью этого анализа измеряли уровень антител против нейтрализующих эпитопов для каждого типа. Шкалы для этих анализов уникальны для каждого ВПЧ типа, поэтому сравнение между типами и с результатами других анализов невозможно.

Клинические исследования показали, что вакцина Гардасил® генерирует сильный анти-ВПЧ иммунный ответ сразу по завершении вакцинации. В целом, 99,8% и 99,5% девочек или женщин, которые получили Гардасил® стали анти-ВПЧ 6, анти-ВПЧ 11, анти- ВПЧ 16 и анти-ВПЧ 18 серопозитивными, соответственно, через месяц после завершения вакцинации во всех возрастных группах тестируемых (18).

Иммунный ответ на вакцину был более выраженным, чем вследствие естественной инфекции. Титр антител у вакцинированных пациенток оказался существенно выше, чем у реципиентов плацебо, которые имели ВПЧ-инфекцию в анамнезе, т. е. естественный иммунный ответ. И

хотя титр антител у вакцинированных Гардасилом® после 7-го месяца начинал снижаться, через 5 лет он оставался все еще более высоким, чем у тех, кто имел естественный иммунитет в группе плацебо. Снижение титра антител не было связано со снижением эффективности (30).

Одно из исследований, спланированное для сравнения иммуногенности вакцины у подростков и молодых женщин, продемонстрировало наибольшую иммуногенность вакцины у подростков: геометрически значимый титр антител (GMT) был у них в 1,7-2,7 раз выше, чем у молодых женщин (18).

Продолжительность иммунитета вследствие полной вакцинации Гардасилом®, по меньшей мере, 5 лет. Но бустерная доза вряд ли понадобится, поскольку вакцинированные женщины продемонстрировали наличие иммунологической памяти. Через 5 лет наблюдения на введение провокационной дозы антигена наблюдался сильный анамнестический ответ у тех женщин, которые были ДНК негативны к ВПЧ типам в течение этого периода. В результате введения 4-х доз антигена титр антител в течение месяца увеличился в 11-40 раз в сравнении с величиной непосредственно перед дополнительной вакцинацией (31).

**Переносимость.** Безопасность и переносимость вакцины оценена у 21464 субъектов. Из них 5088 девочек и женщин в возрасте 9-26 лет, получивших вакцину и 3790 – плацебо, подробно наблюдались в течение 14 дней после каждой инъекции (16).

Квадривалентная вакцина хорошо переносилась. Слабо и умеренно-выраженная реакция в месте инъекции была наиболее частым вакцин-обусловленным побочным явлением: боль 84%, отек 25%, эритема 25%, зуд 3% против 75%, 16%, 18% и 3%, соответственно, у получивших алюминиево-содержащий плацебо. Гипертермия значительно чаще (13%) наблюдалась у подростков, чем у молодых женщин (7%), но была кратковременной и не имела серьезных клинических последствий.

Головная боль была наиболее частым системным побочным явле-

нием. Серьезных неблагоприятных побочных явлений у вакцинированных не наблюдалось.

Несмотря на то, что репродуктивные исследования, выполненные в эксперименте на животных, не выявили неблагоприятного влияния вакцины Гардасил® на фертильность, плод и дальнейшее развитие потомства, специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому ее введение во время беременности противопоказано. В случае беременности необходимо прервать вакцинацию и завершить ее после разрешения беременности.

Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим матерям. Во время клинических исследований 995 кормящих матерей получили Гардасил® или плацебо (500 из вакцинной группы и 495 из группы плацебо). Ни одно из заболеваний новорожденных от женщин, получивших Гардасил® или плацебо, не было расценено исследователями, как связанное с вакцинацией.

**Продолжающиеся и будущие исследования.** ВПЧ вакцина предназначена, в первую очередь, подросткам и молодым женщинам. Причем предпочтительна ранняя вакцинация, поскольку вакцину важно ввести до встречи с вирусом. Кроме того, иммунологические данные демонстрируют более выраженный иммунный ответ на ВПЧ вакцину, как и на другие вакцины, именно в препубертатном возрасте (28).

Вместе с тем обсуждается вопрос о целесообразности вакцинации женщин старшего возраста, поскольку риск инфекции остается на протяжении всей сексуально-активной жизни женщины. Поэтому в настоящее время компанией MSD проводятся исследования иммуногенности, переносимости и эффективности Гардасила® у женщин 26-45 лет.


Хотя женщины страдают от ВПЧ инфекции в большей степени, генитальные кондиломы одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин, ~ 85% анальных раков ассоциированы с ВПЧ (10, 11, 34). Кроме того, мужчины являются

векторами – переносят инфекцию женщинам (11). В рамках мужской программы уже исследована иммуногенность вакцины у 10-15-летних мальчиков. С сентября 2004 года начато и в настоящее время продолжается исследование по оценке безопасности и эффективности квадριвалентной вакцины у молодых (16-23 летних) мужчин.

Для оценки долгосрочной эффективности вакцины MSD работает в сотрудничестве с органами здравоохранения четырех северных стран Европы (Дании, Норвегии, Исландии и Швеции). Эти страны имеют наиболее организованную скрининговую инфраструктуру, с централизованной регистрацией всех Пап-тестов. Это, как ожидается, поможет оценить продолжительность защиты, оценить уровень ВПЧ-ассоциированных заболеваний

в популяции и мониторировать долгосрочную безопасность вакцины.

**Заключение.** Усилия по элиминации цервикального рака начались 50 лет назад с внедрения Пап-теста. Цитологический скрининг снизил показатели цервикального рака на 75% в странах, которые были способны внедрить и поддерживать централизованные качественно-контролируемые программы. Следующая значительная веха в профилактике цервикального рака пришла в 1980-х с открытием связи между цервикальным раком и ВПЧ. В течение последующих 20 лет эпидемиологические исследования четко продемонстрировали, что инфекция типами «высокого риска» или «канцерогенными» необходима для развития цервикального рака. Это привело к развитию чувствительных молекулярных методов для обнару-

жения ВПЧ и обеспечило базис для вакцинных стратегий для первичной профилактики рака шейки матки. Ввиду огромного распространения ВПЧ-16, 18-обусловленных раков в мире и ограниченных возможностей цитологического скрининга, потенциальную выгоду для здравоохранения от эффективной ВПЧ вакцины трудно преувеличить. Вакцина Гардасил® способна предотвратить 80% случаев цервикального рака. Вместе с тем важно отметить, что ВПЧ вакцинация не отменяет рутинный скрининг рака шейки матки, который останется главным оплотом превентивных программ, так как он будет являться условием долгосрочной оценки эффективности вакцин и женщины все еще будут восприимчивы к оставшимся онкогенным ВПЧ типам, не связанным с вакцинными типами. 

## Список литературы:

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines; 2002. Accessed available at: <http://www.cdc.gov/STI/treatment/6-2002TG.htm#genitalWarts>
- Christensen ND, Reed CA, Cladel NM et al. Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996; 70: 960-965
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase. Lion: IARC Press 2004; 5: version 2.0.
- Ferris D. for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1397-1403.
- Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004;55: 319-331.
- Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J Med* 1997; 102 (5A): 3-8
- Linnenhan MJ, Groce NE. Counseling and educational interventions for women with genital human papillomavirus infection. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 439-445
- Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 111-116 [chapter 16]
- Merck & Co. Inc. Product information (US): Gardasil (quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine). Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvrmer060806LB.pdf> [Accessed 2006 Jun 12]
- National Cancer Institute. Cervical cancer physician data query (PDQ®): prevention (health professional version) [online]. Available from URL: <http://cancer.gov>. [Accessed 2006 Apr 5]
- Nolan T, Block SL, Reisinger KS et al. Comparison of the immunogenicity and tolerability of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in male and female adolescents and young adult women [abstract]. The 23rd Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2005 May 18-20; Valencia
- Olsson SE. for the FUTURE II Study Group. Post-infection prophylaxis of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004; 23: 569-578.
- Pastrana DV, Vass WC, Lowy DR, Schiller JT. HPV16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV 16. *Virology* 2001; 279: 361-369
- Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005 May; 80 (5): 601-610
- Reisinger KS, Block SL, Lascano E et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents [abstracts]. The 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2006 May 3-5; Basel
- Sattler C. Future 1 Investigators. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine for prevention of cervical dysplasia and external genital lesions [abstract no. LB2-25]. The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 Dec 16-19; Washington (DC)
- Siddiqui M. Asif A, Perry CM Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®). *Drugs* 2006; 66 (9): 1263-1271
- Skjeldstad FF. Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk [abstract no. LB-8]. The 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2005 Oct 6-9; San Francisco (CA).
- Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ et al. Gardasil antibodies cross-neutralize infection of vaccine type-related HPV types [abstract]. The 23th Papillomavirus conference, 2006 Sep 1-7, Prague
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanism. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 May; 6 (5): 271-278
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [abstract]. The 12th International Congress on Infectious Diseases; 2006 Jun 15-18; Lisbon
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19
- World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003: 1-74
- World Health Organization. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, 16-18 February 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 1-22
- World Health Organization. Vaccines against human papillomavirus. World Health Organization; 2001. Available at; <http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd/shtml>. Accessed July 12, 2004

А.В. МОЛОЧКОВ

МОНИКИ им М.Ф.  
Владимирского, Москва

# Место иммунотерапии в комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции

Урогенитальный хламидиоз – одна из наиболее распространенных ИППП, поражающая не только мужчин и женщин, но и детей, в том числе новорожденных и вызывающая большое количество осложнений и неблагоприятных последствий (бесплодие, нарушение половой функции и т. д.).

**Р**езультаты больших клинических и эпидемиологических исследований, в том числе основанных на иммунотипировании хламидий, позволяют в настоящее время считать, что хламидиозы – это группа болезней, вызываемых своеобразными микробами-возбудителями рода *Chlamydia*, отличающихся источником и механизмом передачи инфекции, характером поражения макроорганизма и клиническими проявлениями, имеющими повсеместное (орнитоз, пневмохламидиоз, мочеполовой хламидиоз, паратрахома и др.) или преимущественно эндемичное (трахома, лимфогранулема) распространение (5).

Хламидии – мелкие граммотрицательные (иногда грамвариабельные) кокковидные бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами, не синтезирующими энергетические субстраты АТФ, ГТФ («энергетические паразиты»).

В связи с преимущественным тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию первичный очаг инфекции у мужчин формируется, как правило, в уретре, протекая в большинстве случаев в дальнейшем как уретропростатит, везикулит, эпидидимит, а у женщин – в уретре и шейке матки, нередко являясь источником восходящей инфекции (захватывающей матку, маточные трубы, яичники, брюшину

и т. д.) и экстрагенитальных инфекций различной локализации, в том числе поражения прямой кишки, обусловленного способностью к существованию возбудителя в клетках плоского эпителия.

В патогенезе урогенитального хламидиоза важная роль отводится, как непосредственному воздействию возбудителя на инфицированные эпителиальные клетки, осуществляемому и за счет токсической активности хламидий, так и повреждению окружающих тканей гидролитическими лизосомальными ферментами, выбрасываемыми из инфицированных клеток в период размножения микроорганизма, а также токсическому влиянию продуктов аутолиза разрушенных клеток.

Патологический процесс в эпителиальной ткани, развивающийся в результате воздействия хламидий, которые находятся не только на поверхности эпителия, но проникают в подслизистый соединительнотканый слой, характеризуется воспалительными изменениями, аналогичными таковым при гонококковой инфекции. Выраженность его зависит от местных и общих защитных и компенсаторных реакций макроорганизма.

Важная роль в патогенезе урогенитального хламидиоза отводится иммунным нарушениям. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что первичная хламидийная инфекция приводит к существенной активации различных звеньев иммунной системы, хотя и не способна создать стойкий иммунитет к последующей инфекции (11). Постинфекционный иммунитет при урогенитальном хламидиозе нестойкий и кратковременный.

Иммунный ответ на *C. trachomatis* характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, причем реализация клеточного иммунного ответа связана с продукцией цитокинов Т-хелперами I-го типа (Тх-1), а гуморального – с продукцией цитокинов Т-хелперами II типа (Тх-2) (10).

Исследованиями последних лет установлено, что течение урогенитального хламидиоза зависит не только от формирования определенного спектра цитокинов, но и связанного с ними функционирования макрофагов и естественных клеток киллеров (13). Так, хронический урогенитальный хламидиоз, характеризуясь угнетением клеточного звена иммунитета, снижением фагоцитарной активности полинуклеаров крови и макрофагов, подавлением активности неспецифических факторов защиты организма (6), у мужчин сопровождается снижением уровня IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  в эякуляте, повышением уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, увеличением спонтанной продукции IL-1 $\beta$  мононуклеарами периферической крови (у больных урогенитальным хламидиозом в виде моноинфекции) и снижением его продукции активированными клетками (за счет нарушения IL-1-синтезирующей способности иммунокомпетентных клеток, обусловленного как особенностями антигенного стимула, так и влиянием других цитокинов), снижением спонтанной и индуцированной секреции IL-2 и уровня интерферона- $\gamma$  (при удовлетворительной возможности его продукции), значительным повышением продукции IL-10 (2), а у женщин с хроническим хламидийным эндоцервицитом – снижением секреции IL-2, а также количества естествен-

ных клеток киллеров и макрофагов слизистой оболочки шейки матки.

Дефицит макрофагов, являющихся источником апоптотического сигнала для CD3+, обеспечивающих элиминацию из очага воспаления отработавших нейтрофилов, ведет к нарушению механизма негативной селекции этой популяции клеток с дефектной перестройкой генов, сопровождающейся неадекватной специфичностью рецепторов и создающей предпосылки к развитию на фоне хронизации воспаления аутоиммунных процессов. На фоне дефицита макрофагов также нарастает экспрессия Dg-антигенов эпителиоцитами, однако факультативные антиген-презентирующие клетки в большинстве случаев не способны адекватно стимулировать Т-лимфоциты и им отводится роль в усилении и поддержании тканевых воспалительных реакций (9). T.Tague и соавторы (1997) рассматривают несвойственную клетке экспрессию HLA II класса на эпителиоцитах этапом в патогенезе аутоиммунного процесса.

Гуморальный иммунный ответ при урогенитальном хламидиозе направлен против переменных поверхностно расположенных доменов MOMP и проявляется выработкой при свежем процессе специфических циркулирующих IgM, а при хроническом – специфических циркулирующих IgG и специфических секреторных IgA (sIgA). В частности, хронический хламидийный простатит ассоциируется с закономерным присутствием в семенной жидкости противохламидийных IgA и только в 23% случаев с обнаружением IgG (10).

Важной особенностью хламидийной инфекции является способность *C. trachomatis* к L-трансформации, которая может быть основой одного из механизмов, индуцирующих развитие персистирующей формы хламидийной инфекции. Возможность персистенции хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах слизистых оболочек доказана как при моделировании *in vitro*, так и установлена в организме больного. Появление таких аберрантных форм возбудителя связано с нарушением жизненного цикла хламидий на различных фазах за счет ингибирования перехода внутриклеточных ЭТ в РТ или РТ в ЭТ под действием антибиотиков (в том числе противохламидийных при нерациональном режиме их применения),

цитокинов или ввиду недостатка питательных веществ (в частности эссенциальных аминокислот). Использование метода ультраструктурного анализа позволило доказать возможность персистенции хламидий в эпителиальных клетках и фибробластах слизистых мембран при латентном течении урогенитального хламидиоза (1).

Патогенез персистирующей хламидийной инфекции связан с изменением антигенного состава клеточной стенки хламидий, в частности с уменьшением на ее поверхности MOMP и LPS, а также суперэкспрессией белка теплового шока хламидий - *heat shock protein* (hsp 60) – антигена, индуцирующего образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа. Такой аутоиммунный ответ был индуцирован в экспериментах на животных (9).

Как установлено, hsp 60 по антигенным характеристикам на 50% сходен с таким же белком мембраны клетки человека, в связи с чем его иммунная и фагоцитарная системы не способны распознавать этот антиген как чужеродный, поэтому антитела к нему также могут вызывать аутоиммунные поражения тканей (8). Резистентность персистентных форм урогенитального хламидиоза к проводимой терапии связывают с уменьшением на клеточной стенке возбудителей количества MOMP, способного функционировать как порин, пропуская в стенку большие гидрофильные молекулы антибиотиков или с переживанием возбудителями периода лекарственной терапии при их пребывании в особых мембранограниченных зонах эпителия и трихомонад, а также в нейтрофилах, макрофагах, лимфоцитах, в эндотелиоцитах лимфатических капилляров и во внеклеточных фагосомах.

Решающая роль в выздоровлении от персистирующей хламидийной инфекции (как и от хламидийной инфекции в целом) принадлежит Th1-иммунному ответу, продуктами активации которого являются IL-2, ФНО и вырабатываемый активированными макрофагами – интерферон  $\gamma$ , не только ингибирующий (в высоких дозах) рост хламидий, но и стимулирующий выработку IL-1 и IL-2. Однако происходящий на этом фоне непрерывный синтез hsp 60 (15) ведет к дефициту Th1-иммунного ответа со снижением выработки интерферонов альфа и гамма и переключению им-

мунного ответа с Th1 на Th2, что приводит к развитию в генитальном тракте иммунопатологических реакций (12), сопровождающихся выработкой цитокинов Th2-ответа, в частности IL-6 и IL-10, гиперпродукцией специфических

Важная роль в патогенезе урогенитального хламидиоза отводится иммунным нарушениям. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что первичная хламидийная инфекция приводит к существенной активации различных звеньев иммунной системы, хотя и не способна создать стойкий иммунитет к последующей инфекции. Постинфекционный иммунитет при урогенитальном хламидиозе нестойкий и кратковременный.

секреторных IgG и IgA (10), стимуляцией запуска аутоиммунных реакций, развитием стресс-реакции у хламидий с остановкой их клеточного цикла на стадии РТ. В этих условиях активированные макрофаги также продуцируют TNF- $\alpha$ , который опосредованно через IL-1 активизирует пролиферацию основных клеток соединительной ткани, способствуя фиброобразованию, а также повышает адгезивную способность лимфоцитов к эндотелию сосудов и реактивирует макрофаги, а IL-6 поддерживает экспрессию на Т-лимфоцитах антигена bcl-2, защищающего клетки от апоптоза (13).

Персистирующая хламидийная инфекция развивается при хроническом урогенитальном хламидиозе, т. е. при воспалительном процессе с давностью более 2 месяцев, с наличием инфильтративных изменений в субэпителиальном слое уретры и многочисленных осложнений со стороны мочеполовых органов. Этому не противоречит и предложение ряда зарубежных авторов рассматривать наличие у больного антител к hsp 60 в качестве критерия хронической хламидийной инфекции (9).

Таким образом, можно предположить, что персистирующая хламидийная инфекция является аутоиммунным процессом, не требующим в своем дальнейшем течении микробного агента. Как известно, с развитием аутоиммунной реакции, связывают, в частности, патогенез хронического простатита и поражения суставов при болезни Рейтера (14), спаячного про-



цесса при сальпингитах и перигепатитах, первичного бесплодия и повторяющихся спонтанных аборт (7).

Лечение урогенитального хламидиоза является весьма сложной проблемой. С одной стороны это обусловлено неясностью многих аспектов взаимодействия хламидий и антибиотиков *in vivo* и *in vitro*, с другой – изменением патогенных, вирулентных свойств возбудителя и нарастанием частоты его устойчивости к антибактериальным препаратам на фоне снижения защитных сил организма. Весьма настораживает и происходящее в результате массированного применения антибактериальных агентов увеличение частоты мультирезистентных штаммов хламидий, изменение их структурно-функциональной организации и как следствие этого нарастание частоты рецидивов и неуспехов в лечении урогенитального хламидиоза. Таким образом, становится совершенно очевидной неадекватность лечения хронического урогенитального хламидиоза монотерапией антибактериальными препаратами.

Патогенетическая терапия включает мероприятия, направленные на устранение явлений конгестии в малом тазу и улучшение оттока застоявшегося секрета в предстательной железе, разрешение инфильтратов, стимуляцию кровотока и лимфообращения и нормализацию функции пораженных органов мочеполового тракта, нормализацию иммунного статуса, подавление аутоагрессии.

В связи с нарушением при хроническом урогенитальном хламидиозе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, важную роль в его лечении играет иммунотерапия. Она особенно важна при персистирующей хламидийной инфекции, не чувствительной к антибиотикотерапии. Иммунотерапия (проводимая в комплексе с ферментотерапией, физиотерапией и адек-


ватным местным лечением) приводит к реверсии персистентных форм возбудителя в вирулентную форму, чувствительную к противохламидийной антибиотикотерапии.

Исходя из описанных выше изменений характерных для патогенеза хронической хламидийной инфекции, оптимальным на сегодняшний день препаратом для иммунотерапии является интерферон альфа, в широчайший спектр действия которого входит не только стимулирующее влияние Th1 клетки, но и непосредственное влияние на персистентные штаммы хламидий с потенцированием реверсии к исходным формам. В практике дерматовенеролога достаточно давно и широко используются инъекционные препараты рекомбинантного интерферона альфа, однако выраженные побочные эффекты неизбежны при парентеральном введении, к сожалению, значительно ограничивают показания к применению этого эффективного средства для иммунозаместительной терапии.

В результате фундаментальных исследований, проведенных в отделе интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН под руководством профессора Малиновской В.В., была найдена возможность обойти сложности, возникающие при парентеральном применении препаратов интерферона (гриппоподобный синдром, артралгии, депрессивные состояния и др.). В процессе углубленных исследований функционирования системы интерферона в онтогенезе был выявлен ряд закономерностей, позволивший решить стоявшие перед разработчиками задачи: снижение дозировки интерферона при сохранении эффективности, пролонгирование действия интерферона, устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения

интерферона, обеспечение возможности применения препарата в педиатрической и акушерской практике.

Терапевтическое действие комплексного препарата Виферон обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного интерферона, а всем комплексом компонентов препарата, активно дополняющих друг друга. В состав виферона входят мембраностабилизирующие препараты – антиоксиданты – витамины Е и С в терапевтически эффективных дозах. Это усиливает противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата в 10-14 раз по сравнению с реафероном (3). Лекарственная форма препарата – ректальные суппозитории также обеспечивает уменьшение побочных реакций, характерных для парентерального введения препаратов интерферона, таких как повышение температуры, гриппоподобный синдром; и кроме того придает препарату новые фармакокинетические свойства: при сравнении титров ИФН в сыворотке крови здоровых добровольцев при внутривенном, внутримышечном и ректальном с антиоксидантами введении рекомбинантного ИФН $\alpha$ 2b, отмечено, что при введении 1 млн МЕ ИФН ректально, титр ИФН в сыворотке крови превышал таковой как при внутривенном, так и при внутримышечном введении 2 млн МЕ ИФН (4). Существенно, что даже при длительном применении виферона (в течение 2 лет) не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность ИФН  $\alpha$ 2b.

Взаимодействие компонентов виферона позволяет значительно снизить курсовые дозы и продолжительность курсов антибиотикотерапии, а также в значительной степени уменьшить иммуносупрессивный и токсический эффекты, связанные с применением антибактериальных препаратов. 

## Список литературы:

- Брагина Е.Е., Кубанова А.А., Абдумаликов Р.А. и др. Осложнения хронических простатитов // Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит-2-е изд. перераб. доп.-М., Медицина-2004-С. 108-123
- Возианов А.Ф., Дранник А.Н. Девиация функциональной активности Т-хелперов 1 и 2 типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза // Международный журнал иммунореабилитации-2000.-№2.-С.95-101
- Деленян Н.В., Ариненко Е.Н., Мешкова Е.Н. и др. Виферон // Руководство для врачей под ред. В.В.Малиновской – М., 2004
- Джуминго П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивующим герпесом // Дисс. канд. мед. наук – М., 1990
- Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции-СПб.:ООО «Издательство ФОЛИАНТ»–2003
- Серов В.Н., Краснопольский В.И., Делекторский В.В. и др. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение // Методические рекомендации – М.-1999
- Aslienazy-Elbar M. Immune consequences of Chlamydia infections in pregnancy and in vitro fertilization outcome // Infection Diseases in Obstet. And Gynecol.-1996.-Vol.4.-P.143-148
- Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G.I. Immunoelectron-microscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent Chlamydia trachomatis infection // Infect Immunology. – 1994. – Vol.62, № 9. – P.4059-4062
- Brunham R.C., Peeling R.W. Chlamydial trachomatis antigens: role in immunity and pathogenesis // Infect. Agents Dis. – 1994. – Vol.3, № 5. – P.218-233
- Mazzoli, Ospedale S.M. 6th Cong EADV 1997. Dublin, Ireland. Abstr. JEADV 1997 – 9(1)-S.28
- Schachter J., et al. Chlamydial infection. Cambridge University Press, – 1986. – P.67-70
- Su H., Caldwell H.D. // Infect. Immun.-1995.-Vol.63.-P.3302-3308
- Tague T., Marrack P., Kappler J. et al. // J. Immunol.-1997.-Vol.158.-P.5791-5796
- Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Thomas B.J., Keat A.C. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by PCR // Lancet. – 1992. – Vol.340. – P.81-82
- Ward M.E. Proc 3-ed Meet Eur. Soc Chlam. Res.-11-14 Sept. 1996, Vienna, Austria- 1996.-P. 58-62



ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ  
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И  
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И  
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

# СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2 И АНТИОКСИДАНТЫ

Препарат разрешен к применению у беременных  
женщин и новорожденных детей

**ВНИМАНИЕ!** С 1 января 2007 года  
МЕНЯЕТСЯ УПАКОВКА



**БЫЛО**



**СТАЛО**

## ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ УПАКОВКИ

### НА НОВОЙ УПАКОВКЕ:

- ➔ Отсутствует привычное разделение на **Виферон-1, Виферон-2, Виферон-3, Виферон-4**
- ➔ Вместо этого указана дозировка **150 000 МЕ; 500 000 МЕ; 1 000 000 МЕ; 3 000 000 МЕ.**
- ➔ Каждой дозировке суппозиториям соответствует свой цвет надписи: **голубой, зеленый, фиолетовый, красный.**
- ➔ Отличительный цвет полосы на упаковке мази – **оранжевый.**
- ➔ Маркировка номера серии и срока годности суппозиториям нанесена на правом торцевом клапане коробки с помощью специального устройства.

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул Гамалеи, 18, корп.А

Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-55-58 (коды г.Москвы - 495 и 499)

E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su

 **ферон**

А.З. ХАШУКОВА  
Л.О. ПРОТОПОПОВА  
Т.Н. САВЧЕНКО  
М.И. ИБРАГИМОВА  
М.М. АСАНИШВИЛИ

РГМУ

# Микробиологические и иммунологические особенности биотопов слизистых генитального и пищеварительного трактов и их коррекция при невынашивании беременности в первом триместре

*Приоритетной проблемой в акушерстве и перинатологии в течение многих лет остается инфекционная патология, занимающая одно из ведущих мест в структуре как материнской заболеваемости и смертности, так и в структуре перинатальных потерь, а также во многом определяющая заболеваемость детей первых месяцев жизни. Критическая экологическая обстановка, нерешенные социальные проблемы современного общества и бесконтрольное применение лекарственных средств способствуют увеличению в популяции прослойки иммунодефицитных лиц, вследствие чего на первый план среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) матери и ребенка выходят представители аутофлоры организма человека, нередко приобретающие агрессивные свойства и не поддающиеся традиционным методам воздействия.*

**В**озникновении инфекционно-воспалительных осложнений в акушерской практике важное место принадлежит дисбиотическим нарушениям во влагалищном биоценозе у беременных (6, 11, 12). На сегодняшний день нормоценоз влагалища определяется только у 35-40% беременных группы риска, а некоторые исследователи констатируют высокую степень нарушений в составе вагинальной флоры даже у практически здоровых беременных (4, 7, 9). В последние годы появились данные, указывающие на то, что состояние микрофлоры кишечника в поздние сроки беременности также может

существенно влиять на процесс формирования кишечного биоценоза новорожденных (10, 14).

Гормоны гестации в большинстве случаев нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной. В глотке и кишечнике развивается тенденция к избыточному бактериальному росту, развитию кислой и бродильной диспепсии (3, 5).

В связи с этим изучение особенностей, выявление наличия взаимосвязи различных биотопов, а именно влагалища, кишечника и полости рта у беременных с осложненным течением беременности I триместра, возможно, явится еще одним звеном в изучении этиологии столь сложной проблемы, как невынашивание беременности, и послужит патогенетическим обоснованием обследования и ведения этих пациенток.

Целью настоящего исследования явилось установление взаимосвязи микробиоценоза и локального гуморального иммунитета различных биотопов (влагалища, кишечника и полости рта) у беременных с невынашиванием беременности в I триместре.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение выполнено у 121 беременной, из которых 101 пациентка включена в основную группу, и 20 беременных, поступивших на медицинский аборт по желанию, представлены в группе сравнения. Возраст беременных в обеих группах колебался от 16 до 42 лет (средний возраст – 27,5±5,6 года).

В зависимости от течения беременности пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: I подгруппу составили 75 женщин, поступивших с клинической картиной начавшегося выкидыша, которые после проведения терапии выписаны с сохраненной беременностью; II подгруппа представлена 26 беременными, поступившими с прервавшейся беременностью, им было проведено инструментальное удаление элементов плодного яйца. Пациенткам группы сравнения был выполнен искусственный аборт по желанию.

Для выяснения этиологии невынашивания беременности всем пациенткам основной группы, помимо общеклинических методов исследования, проводили исследование гормонального статуса, системы гемостаза и выявление иммунных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к хорионическому гонадотропину), диагностику урогенитальной бактериальной и вирусной инфекции.

Для выяснения особенностей и взаимосвязи микробиоценоза генитального и пищеварительного трактов выполняли одновременное бактериологическое исследование просветного и пристеночного микроценоза и изучали показатели локального гуморального иммунитета влагалища, полости рта и кишечника с определением концентрации иммуноглобулинов классов M, A, G, секреторного IgA (далее sIgA) и свободного секреторного компонента sc.

Родовую и видовую идентификацию осуществляли на основании изучения морфологических, культураль-





Ассоциация Производителей  
Фармацевтической продукции и  
изделий медицинского назначения



# ПОЛИБАКТЕРИН

*Разработан в ФГУН "Московский НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора"*

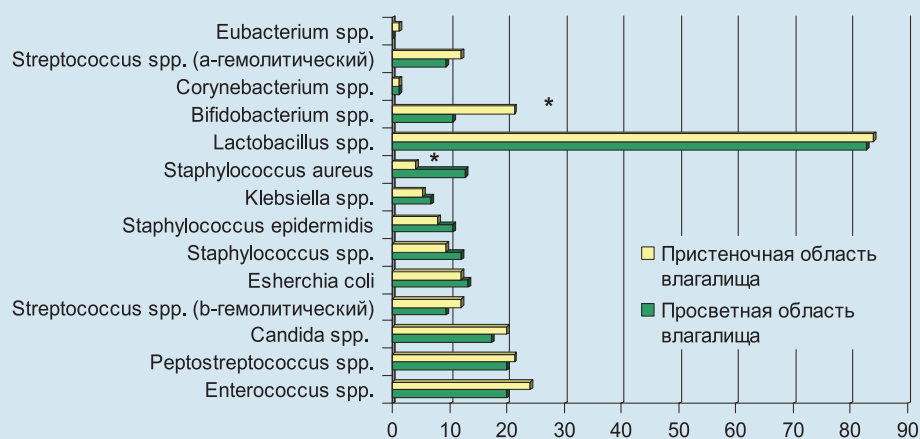
## Главные симптомы дисбактериоза:

- аллергия, которая часто встречается у детей, более чувствительных к воздействию вредных факторов;
- ослабление иммунитета, нарушение общего развития;
- диарея и повышенное газообразование, отрыжка и изжога;
- неприятный запах изо рта, интоксикация, головная боль, слабость, повышение температуры;
- дискинезия желчевыводящих путей и кишечника;
- хронический гастро-дуоденит;
- урогенитальные проблемы;
- колит, нейродермит, бронхиальная астма.

**«ПОЛИБАКТЕРИН» первый российский комплексный пробиотический препарат** последнего поколения, в состав которого входит **композиция из семи производственных штаммов бифидобактерий и лактобацилл.**

**УНИКАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ!**

Производитель: ООО «Алфарм», г. Москва. Тел.: (495) 459-10-46



**Рисунок 1. Частота встречаемости микроорганизмов в просветной и пристеночной областях влагалища у беременных в I триместре**  
\* – достоверность различий между просветной и пристеночной областью ( $p < 0,05$ )

ных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов согласно руководству «Медицинская микробиология» (1998). Определение содержания иммуноглобулинов в слюне, вагинальном отделяемом и копорофильтратах проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле по Манчини (1965).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в исследуемых группах составил  $27,5 \pm 5,6$  года, что свидетельствует о превалировании женщин активного репродуктивного периода. При сборе анамнеза для большинства пациенток с невынашиванием беременности выявлены следующие особенности: высокая частота перенесенных и сопутствующих хронических инфекционных заболеваний (в 89,3% случаев), сопутствующей экстрагенитальной патологии (в 80,0% случаев), причем в 59,8% случаев – сочетание нескольких заболеваний, особенно патологии ЖКТ и мочевыделительной системы; хронические воспалительные заболевания гениталий (хронический сальпингоофорит – в 27,7% случаев, эктопия шейки матки – в 39,6% случаев, кольпиты различной этиологии – в 71,3% случаев); нарушения репродуктивной функции (в 92,0% случаев – самопроизвольное прерывание беременности, осложненное течение

предыдущих беременностей: в 47,5% случаев – преждевременные роды, в 39,8% – хроническая внутриутробная гипоксия с развитием синдрома задержки роста плода в 29,6% случаев).

Все пациентки основной группы обратились к врачу с признаками прерывания беременности. Пациентки группы сравнения жалоб не предъявляли. Анализ проведенного исследования показал, что из 101 беременной основной группы у 62 (61,4%) выявлена гиперандрогения яичникового или смешанного генеза, для коррекции которой назначали терапию дексаметазоном в количестве не более 0,5 мг в сутки. Нами не выявлено достоверных различий в системе свертывания крови у обследованных беременных по сравнению с нормой. При ПЦР-диагностике у пациенток группы сравнения в цервикальном канале урогенитальная инфекция не обнаружена, тогда как у 37 (49,3%) и 17 (65,4%) пациенток I и II подгруппы соответственно выявлена персистенция в цервикальном канале вирусно-бактериальных ассоциаций. Наиболее часто (29,3% случаев) у пациенток с клинической картиной начавшегося выкидыша (I подгруппа) наблюдалось сочетание уреоплазменной инфекции и вирусов – ВПГ и ЦМВ. Вирусно-уреоплазменная инфекция и хламидийно-уреоплазменная ассоциация у пациенток II

подгруппы встречались одинаково часто – в 11,5% случаев. Отсутствие статистически достоверных различий в выявлении микроорганизмов у пациенток I и II подгрупп свидетельствовало не столько о роли патогенного агента как причины прерывания беременности, сколько о возможной роли условно-патогенной микрофлоры и компонентов иммунной системы.

При оценке микроценоза влагалища за показатели эубиоза принималось содержание лактобацилл не менее 7 lg КОЕ/г и наличие условно-патогенной микрофлоры не более 3 lg КОЕ/г. Нами выявлено, что у обследованных беременных пристеночная и просветная флора влагалища не идентичны по своему составу и представлена как типичными бактериями-эубиотами, так и условно-патогенными микроорганизмами (рисунок 1).

Средняя интенсивность колонизации составила для I подгруппы  $4,7 \pm 1,1$  lg КОЕ/г, во II подгруппе –  $5,4 \pm 0$  lg КОЕ/г; в группе сравнения –  $4,1 \pm 1,1$  lg КОЕ/г. Содержание лактобацилл в просветной и пристеночной областях влагалища у всех обследованных практически не различалось и составляло в среднем 6-8 lg КОЕ/г. В то же время у беременных I подгруппы (10,6%) содержание лактобацилл не превышало 4 lg КОЕ/г с одновременным выраженным снижением бифидобактерий до 21,3% – в пристеночной области и 10,7% – в просветной.

У пациенток группы сравнения частота обнаружения бифидобактерий в просветной и пристеночной областях влагалища изменялась незначительно, составляя 20% и 25% соответственно. Интенсивность колонизации просветной и пристеночной области бифидобактериями достигала 3-4 lg КОЕ/г у обследованных I подгруппы и группы сравнения, тогда как у пациенток с прервавшейся беременностью (II подгруппа) бифидобактерии не выявлялись. Условно-патогенная микрофлора биотопа влагалища у беременных с пролонгированной беременностью преимущественно была представлена грибами рода *Candida*, анаэробными стрептококками (пептострептококками) и энтерококками, частота выявления которых находилась в пределах 17-20% – в

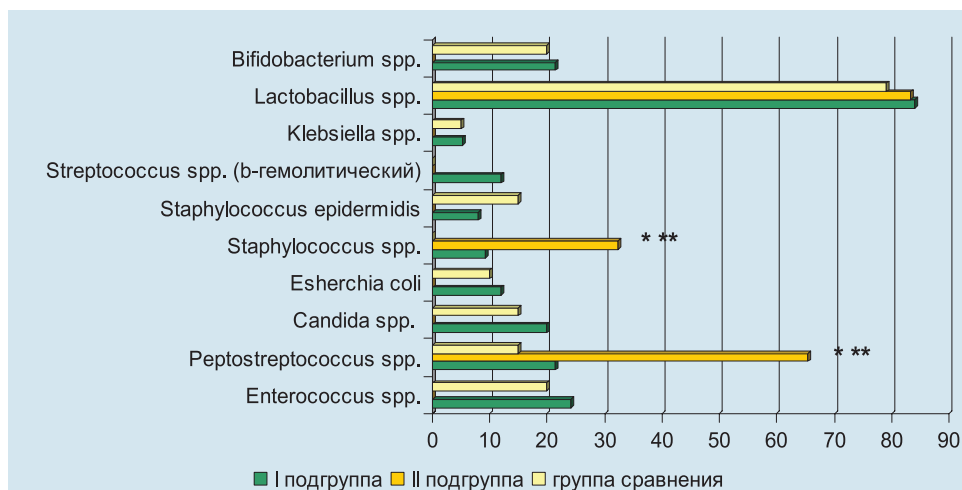
просветной области и 20-24% – в пристеночной области влагалища при интенсивности колонизации 4-5 lg КОЕ/г (рисунки 2, 3).

Условно-патогенная микрофлора влагалища беременных II подгруппы была представлена пептострептококками (66,7%), коагулазоотрицательными стафилококками (33,3%) в количестве 5-6 lg КОЕ/г – в просветной и 6-7 lg КОЕ/г – в пристеночной области влагалища. Энтерококки определялись только в пристеночной области влагалища у 16,7% беременных в количестве 3,7 lg КОЕ/г.

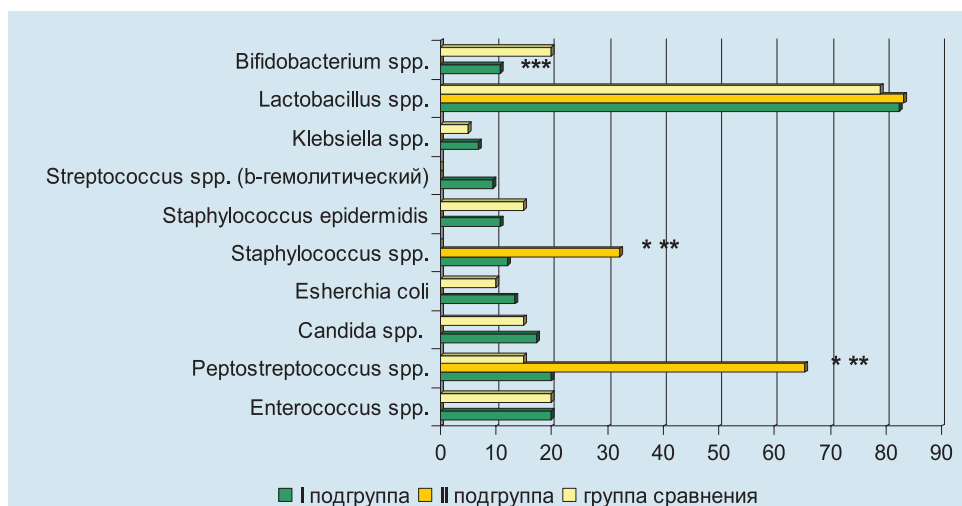
У беременных из группы сравнения спектр условно-патогенных бактерий был значительно уже, но частота выявления грибов рода *Candida*, пептострептококков и энтерококков также находилась на высоком, хотя и более низком, чем у беременных I подгруппы, уровне и колебалась от 15% до 20% как в просветной, так и в пристеночной областях влагалища при интенсивности колонизации 4-5 lg КОЕ/г. Проведенный сравнительный анализ микроциноза влагалища у беременных в I триместре характеризовался большой вариабельностью количественных и качественных показателей микроорганизмов во всех обследованных группах. Однако в основной группе (пациентки с невынашиванием беременности) отмечены более выраженные дисбиотические нарушения, которые проявились в снижении частоты выявления одного из представителей индигенной флоры – бифидобактерий и нарастании частоты выделения штаммов условно-патогенных бактерий. В 72% (54 человека) случаев наблюдалось формирование 3-5-компонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, в то время как трех компонентные ассоциации в группе сравнения имеют место только у трех беременных, что составляет 15%.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной обсемененности влагалища у беременных с невынашиванием беременности и потенциально могут быть причиной развития воспалительных процессов половых путей у беременных.

Нами в просветной и пристеночной областях полости рта беременных с начавшимся выкидышем (I подгруппа) также был выявлен более ши-



**Рисунок 2. Микрофлора просветной области влагалища в обследованных группах. Достоверные различия  $p=95\%$  ( $p < 0,05$ ), где \* – между I и II подгруппами, \*\* – между II подгруппой и группой сравнения, \*\*\* – между I подгруппой и группой сравнения**



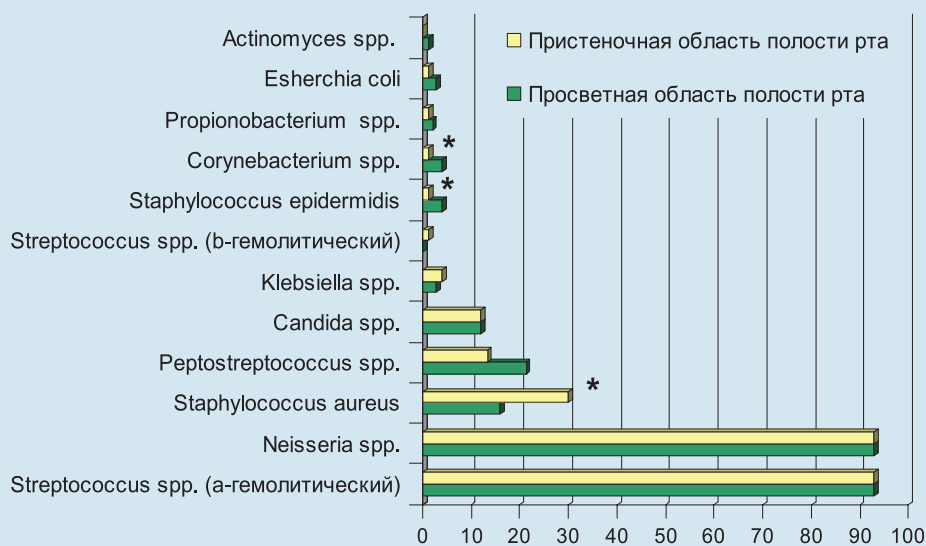
**Рисунок 3. Микрофлора пристеночной области влагалища в обследованных группах. Достоверные различия  $p=95\%$  ( $p < 0,05$ ), где \* – между II и I подгруппами, \*\* – между II подгруппой и группой сравнения.**

рокий спектр условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с группой сравнения, причем в 45,3% случаев наблюдалось формирование 3-5-компонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов.

Преобладающей микрофлорой ротоглотки и слюны являлись представители индигенной флоры:  $\alpha$ -гемолитические стрептококки, непатогенные нейссерии, выделявшиеся у беременных обследованных групп в 93,3-100% случаев в количестве 6-7 lg КОЕ/г (рисунок 4). Вместе с тем в отличие от вагинального биотопа по-

пуляционный уровень транзитной условно-патогенной микрофлоры в ротоглотке и слюне не превышал 4-5 lg КОЕ/г.

Нами установлено, что микрофлора кишечника в группе пациенток с невынашиванием беременности характеризовалась снижением частоты встречаемости индигенной флоры: кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий, выделявшихся в 74,7-76,0% случаев в количестве 5-8 lg КОЕ/г, и увеличением по сравнению с группой сравнения частоты встречаемости таких микроорганиз-



**Рисунок 4.** Частота встречаемости микроорганизмов в просветной и пристеночной областях полости рта у беременных в I триместре.

\* – достоверность различий между просветной и пристеночной областью ( $p < 0,05$ )

мов, как гемолизирующая кишечная палочка, энтерококки, клостридии ( $p < 0,05$ ) и более широким спектром условно-патогенных микроорганизмов (рисунок 5). У 58 человек (77,3%) выявлены 4-6-ти компонентные ассоциации микроорганизмов (рисунок 5).

У беременных с осложненным течением беременности происходит расширение спектра условно-патогенных микроорганизмов, наряду с перечисленными встречаются и редкие виды бактерий – облигатные анаэробы: пептострептококки, бактероиды, клостридии, зубактерии, пропионибактерии, актиномицеты и другие, колонизирующие пристеночные области слизистых.

В группе сравнения преобладали широко распространенные при воспалительных процессах условно-патогенные бактерии и грибы: «золотистый» и коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, кишечная палочка, кандиды и ряд других, выделяющихся преимущественно из просветной областей.

Таким образом, у беременных с невынашиванием беременности выявлены существенные изменения в биоценозе толстой кишки, отклонения от нормы касались как количественных, так и качественных показателей отдельных представителей биоценоза, выражающихся в

появлении различных видов микробов, несвойственных нормофлоре или превышающих количественную норму, характерную для данного биотопа.

Для определения особенностей состояния микроценоза биотопов у беременных с различным генезом невынашивания в I триместре нами изучены показатели микроэкологии влагалища, кишечника и полости рта у беременных с различным генезом невынашивания беременности: инфекционным, эндокринным (гиперандрогения) и смешанным (инфекционный и гормональный).

В связи с этим все беременные с начавшимся выкидышем были разделены на 3 группы: I группа включала 23 беременных с инфекционным генезом невынашивания, во II группу вошли 17 беременных с гормональным генезом невынашивания и 30 пациенток со смешанным генезом невынашивания представлены в III группе. При изучении микрофлоры просветной и пристеночной областей влагалища нами выявлено достоверное снижение бифидобактерий в группе пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза по сравнению с пациентками, имеющими эндокринный и смешанный генез невынашивания беременности: частота выявления бифидо-

бактерий составила 8,7%; 23,5% и 30% соответственно.

У беременных с инфекционным генезом невынашивания отмечена высокая частота встречаемости пептострептококков – до 21,7%, дрожжевых грибов, энтерококков и кишечной палочки – до 13,04%.

У пациенток с эндокринным генезом невынашивания беременности преобладали энтерококки – 41,2%,  $\alpha$ -гемолитические стрептококки – 17,6% и клебсиеллы – 11,8%, а в группе со смешанным генезом наиболее часто определялись дрожжевые грибы – 26,6%, энтеробактерии и пептококки – 20% случаев.

Таким образом, микроценоз влагалища независимо от генеза невынашивания характеризовался повышенным числом различных представителей аэробной и анаэробной микрофлоры. Однако более выраженные нарушения резистентности влагалищного биотопа имели место у беременных с инфекционным генезом невынашивания.

Ведущими возбудителями инфекционно-воспалительного процесса в полости рта во всех группах беременных независимо от генеза невынашивания являлись «золотистый» стафилококк и облигатно-анаэробные стрептококки. У беременных с инфекционным генезом невынашивания выявлялись также и дрожжевые грибы, а в группе с гормональными нарушениями – энтеробактерии.

Дисбиотические нарушения микробиоценоза кишечника в группах с инфекционным и смешанным генезом невынашивания характеризовались значительным содержанием условно-патогенных бактерий: клостридий, кокковых форм – энтерококков и облигатно-анаэробных стрептококков, гемолизирующей кишечной палочки, а также бактероидов и кандиды – в группе с инфекционным генезом невынашивания. У беременных с эндокринным генезом невынашивания выявлена более низкая частота встречаемости как нормофлоры, так и перечисленных выше условно-патогенных микроорганизмов. Отмечено преобладание штаммов кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами и снижение количества лактобацилл и бифидобактерий.

Таким образом, проведенные исследования установили как нарушения микроценоза во всех биотопах у пациенток с невынашиванием беременности, так и определенную зависимость показателей микробной флоры от генеза невынашивания беременности. У здоровых беременных (группа сравнения) отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение всех классов иммуноглобулинов во всех биотопах по сравнению со здоровыми небеременными, что свидетельствует о наличии иммуносупрессии при беременности. При сравнении различных классов иммуноглобулинов у здоровых беременных (группа сравнения) во влагалище были выявлены более высокие уровни IgG, чем IgA.

Анализ иммунного статуса у беременных с начавшимся выкидышем выявил выраженное отличие в показателях гуморального иммунитета во влагалище, кишечнике и полости рта (слюне) по сравнению со здоровыми беременными (группа сравнения). Во влагалище у беременных с начавшимся выкидышем имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение всех классов иммуноглобулинов, причем наиболее выраженные изменения касались IgA и его секреторных форм (sIgA, sc).

Достоверное снижение sIgA в слюне и копрофильтратах у беременных с невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми беременными позволяет говорить об истощении локального иммунитета что, возможно, связано с наличием хронического течения воспалительного процесса в полости рта и кишечнике.

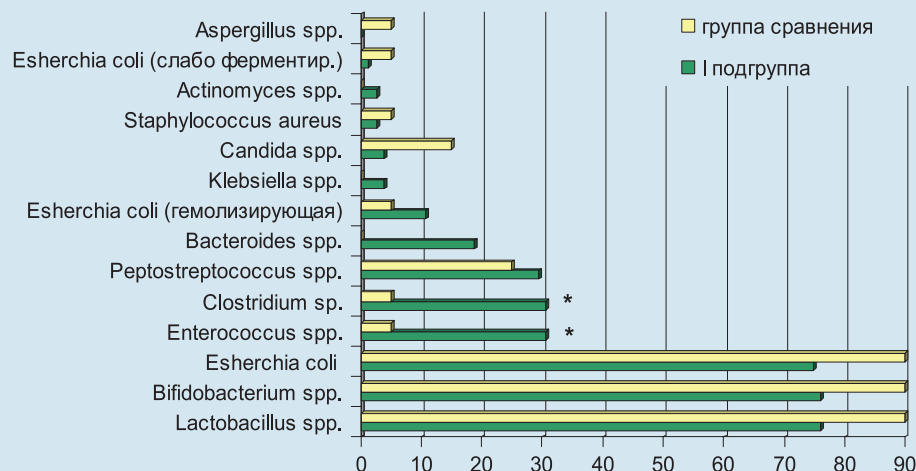
В связи с наличием различных изменений микроценоза слизистых в обследованных группах проведена оценка степени микробиологических нарушений биотопов (влагалища, полости рта и кишечника) по данным микроскопического, бактериологического и иммунологического исследований у беременных, согласно классификации Е.А. Воропаевой, С.С. Афанасьева (2005).

В группе беременных с начавшимся самопроизвольным выкидышем (I подгруппа) нормальный биоценоз наблюдался лишь в 18,7%. У остальных

беременных этой группы имели место дисбиотические нарушения различной степени выраженности, причем у 1/3 беременных наблюдали дисбиоз III степени. Во II подгруппе (пациентки с прервавшейся беременностью) в 100% случаев выявлялись дисбиотические нарушения во влагалище. Таким образом, наличие дисбиотических нарушений влагалища в первом триместре беременности может служить прогностическим критерием риска невынашивания беременности.

Изучение состояния микроценоза в полости рта у обследованных беременных показало, что нормоценоз в группе беременных с начавшимся выкидышем встречался лишь в 12% случаев, в группе беременных с прервавшейся беременностью – в 33,3% и у 40% – в группе сравнения. В остальных случаях имели место дисбиотические нарушения различной степени выраженности.

Аналогичные изменения выявлены и при изучении состояния кишечника, которые коррелировали с показателями микроценоза влагалища всех обследованных групп. Так, у беременных I подгруппы нормоценоз выявлен лишь в 16% случаев и у 45% беременных группы сравнения. Причем по аналогии с микроценозом влагалища дисбактериоз кишечника III степени в I подгруппе выявлялся достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения и составил 25,3% и 5% соответственно.



**Рисунок 5. Микрофлора кишечника в обследованных группах. Достоверные различия  $p=95\%$  ( $p < 0,05$ ),\* – между I подгруппой и группой сравнения**

Нами впервые было проведено сопоставление показателей дисбиоза различных биотопов, которое показало, что у 32% (24 человека) обследованных I подгруппы, 50% (13 человек) – II подгруппы и 30% (6 пациенток) – группы сравнения выявлены равноценные и взаимозависимые микрoэкологические изменения биотопов влагалища и полости рта. Из указанных 32% беременных I подгруппы у 8% (6 человек) определялась I степень дисбиотических нарушений, у 14,7% (11 человек) – II степень дисбиотических нарушений и у 9,3% (7 человек) – III степень дисбиотических нарушений всех исследованных биотопов. У 50% (3 человека) II подгруппы наблюдалась II степень микрoэкологических нарушений биотопов влагалища, ротоглотки и кишечника. Из 30% обследованных группы сравнения в 15% случаев (3 человека) были выявлены изменения I степени, у 10% (2 пациентки) – изменения II степени и у 5% (1 пациентка) – изменения III степени в исследованных биотопах.

Выявленные нарушения нашли свое отражение в различной степени выраженности дисбиозов, что диктует необходимость проведения микробиологических исследований и коррекций выявленных нарушений не только во влагалище или кишечнике, но и в полости рта. Так, у 1/3 беременных (более 30%) дисбиотические нарушения носили системный характер.



Низкое содержание иммуноглобулинов всех классов в секретах влагалища, полости рта и кишечника беременных, а также снижение уровней иммуноглобулинов при нарастании количества условно-патогенных микроорганизмов в указанных биотопах (обратная корреляционная связь) свидетельствуют о резко сниженной местной иммунологической реактивности беременных, что может являться одной из причин угрозы прерывания беременности на ранних сроках.

При оценке концентрации иммуноглобулинов в зависимости от генеза невынашивания не выявлено отличий в показателях иммунитета различных биотопов от средних показателей в обследованной группе.

Вместе с тем во влагалище при смешанном генезе невынашивания отмечено наиболее выраженное повышение уровня секреторных иммуноглобулинов (IgA, sIgA, sc), что свидетельствует о напряжении локального иммунитета.

Таким образом, в результате нашей работы была подтверждена роль условно-патогенной микрофлоры в развитии дисбиотических нарушений влагалища, кишечника и полости рта у женщин с невынашиванием беременности.

Сопоставление результатов иммунологического и микробиологического исследований выявило взаимосвязь между дисбиозом и состоянием локального иммунитета и позволило выделить различные типы дисбиотических нарушений в исследованных биотопах.


Низкое содержание иммуноглобулинов всех классов в секретах вла-

галица, кишечника и полости рта, а также снижение уровней иммуноглобулинов при нарастании количества УПМ в указанных биотипах (обратная корреляционная связь) свидетельствуют о резко сниженной местной иммунологической реактивности беременных, что может явиться одной из причин невынашивания беременности и развития ВУИ плода на ранних сроках гестации. Полученные данные явились теоретическим обоснованием необходимости проведения патогенетически обоснованной терапии с включением пробиотиков и иммунокорректоров для восстановления микрофлоры не только генитального, но и пищеварительного трактов.

Для нормализации дисбиотических нарушений у беременных с невынашиванием беременности в I триместре осуществлена терапия пробиотиком Полибактерин (производитель – ООО «Алфарм»). Полибактерин – лиофильно высушенная в среде культивирования микробная масса во флаконах по 0,5 г жизнеспособных лакто- и бифидобактерий, содержащая в 1 г не менее  $10^8$  КОЕ семи штаммов пробиотических микроорганизмов – *B. bifidum* ЛВА-3, *B. longum* В 379 М, *B. breve* 79-118, *B. adolescentis* ГО-13, *L. Acidophilu* NK 1, *L. Plantarum* 8 PA – 3, *L. Fermentum* 90-ТС-4, а также молоко обезжиренное, концентрат топинамбура, желатин, сахарозу.

Для оценки его эффективности проведено повторное обследование после курса терапии 30 беременных, 15 из которых в процессе лечения получали препарат Полибактерин (основная группа), 15 – проходили традиционный курс терапии (контрольная группа).

Полибактерин назначался перорально (по одной таблетке 0,15 г 3 раза в день) и в виде интравагинальных тампонов (1 раз в день в течение 2-3 часов) в течение 10 дней. Эффективность препарата оценивалась по степени микробиологических нарушений биотопов влагалища, полости рта и кишечника. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что полная нормализация показателей микробиоценозов влагалища, полости рта и кишечника после курса лечения наблюдалась у 33,3% пациентов основной группы и 20% пациентов контрольной группы. Дисбиотические нарушения I степени выявлены у 46,7% больных в обеих группах. Вместе с тем сочетанные дисбиотические нарушения II степени выявлялись после лечения в основной группе в два раза реже, чем в контрольной – 6,7% и 13,3% случаев соответственно. Дисбиотические нарушения III степени выявлялись в полости рта у 6,7% больных обеих групп, кишечника – у 13,3% больных контрольной группы. У больных основной группы дисбиотические нарушения III степени биотопов влагалища и кишечника после курса лечения не выявлялись.

Таким образом, анализ результатов лечения выявил более эффективное разрешение клинических симптомов и нормализацию микробиологических и иммунологических показателей биотопов влагалища, полости рта и кишечника у беременных, проходивших лечение с применением препарата Полибактерин позволил рекомендовать его к применению, начиная с первых месяцев беременности. 

## Список литературы:

1. Аккер Л.В., Гольцова Н.П. Коррекция нарушений микробиоценоза влагалища и кишечника беременных женщин как способ профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у родильниц и новорожденных // Российский вестник акушеров-гинекологов, 2001, 1:86-9.
2. Боровкова Е.И. Влияние возбудителей инфекции на организм беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М.-2004. – 25 с. Вовк Е.И., 2005).
3. Вовк Е.И. Нарушения пищеварения при беременности // Журнал акушерства и женских болезней, 2005, №2, с. 79-84
4. Жабченко И.А. Актуальные вопросы инфекции в акушерства и гинекологии. – Санкт-Петербург. – 1998. – 81 с.
5. Захаренкова Т.П. Динамичность изменений параметров ротовой жидкости в связи с физиологическим и патологическим состоянием организма: динамические аспекты. Автореферат дис. канд. мед. наук – Саратов. – 2002. – 26 с.
6. Кира Е.Ф., Симчера И.А. Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз беременных. Лечение тержиданом // Инфекции, передаваемые половым путем. – 1999. – №3. – с. 37-40.
7. Макаров О.В., Алешкин В.А, Шайков К.А., Савченко Т.Н., Камоева С.В. Состояние местного иммунитета при воспалительных заболеваниях придатков матки и эффективность иммуномодулятора // Сборник науч. трудов XI съезда акушеров-гинекологов Северного Кавказа. Ростов-на-Дону. – 1998. – с.181-182.
8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Профилактика послеродовых осложнений у женщин с бактериальным вагинозом // Гинекология, 2006, Т.3, №1, с. 14-16.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.-2002.-304 с.
10. Степурина О.В. Первичное инфицирование ребенка. Инфекционные заболевания детей и экология человека. – Ставрополь. – 1999; 92–7.
11. Тетрашвили Н.К. Инфекция как ведущая причина невынашивания беременности // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М.-2003. – с. 230-231.
12. Carey J.C., Klebanoff M.A. Bacterial vaginosis and other asymptomatic vaginal infections in pregnancy // Curr Womens Health Rep. 2001 Aug; 1(1):14-9.
13. Claman P., Toye B., Peeling R.W. et al. Serologic evidence of Chlamidia trachomatis infection and risk of preterm birth // CMAJ-1995. – vol.153. – №3. – p.259-266.
14. Kowski T.P., Betrus G.G. Urinary tract infections and pregnancy // J. Urol. – 1998. – Vol.159 (4). – P.1286-1289.



**Российская Академия Медицинских Наук  
Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН  
Российское общество акушеров-гинекологов  
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии**

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# **«Патология шейки матки и генитальные инфекции: от теории к практике»**

**Москва, 26-30 марта 2007 года**

**РУКОВОДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:**

**ПРЕЗИДЕНТ**

Директор ГУ НЦ АГиП РАМН, академик РАМН,  
главный акушер-гинеколог Минздравсоцразвития РФ,  
президент Российского общества  
акушеров-гинекологов, д.м.н., профессор

**В.И. КУЛАКОВ**

**ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ**

Заместитель директора по научной работе,  
руководитель отделения ГУ НЦ АГи П РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ, президент Ассоциации по патологии  
шейки матки и кольпоскопии, д.м.н., профессор

**В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

**НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:**

- Медико-социальные аспекты генитальных инфекций
- Вопросы организации гинекологической помощи женщинам с патологией шейки матки и генитальными инфекциями
- Влияние генитальных инфекций на репродуктивную функцию
- Современные принципы диагностики и терапии инфекций, передающихся половым путем, и доброкачественной патологии шейки матки
- Беременность у больных с патологией шейки матки и генитальными инфекциями
- Лечебные возможности иммунотерапии
- Актуальные вопросы тактики ведения пациентов с хламидийной, мико- и уреоплазменной инфекциями
- Достижения в диагностике и лечении герпетической инфекции
- Папилломавирусная инфекция: профилактика, диагностика, лечение
- Диагностика и лечение предрака и рака шейки матки
- ВПЧ-ассоциированные заболевания в смежных специальностях (дерматологии, отоларингологии)
- Применение новых скрининговых технологий в диагностике патологии шейки матки
- Молекулярно-биологические методы диагностики предрака и рака шейки матки
- Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия рака шейки матки

**РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ КОНФЕРЕНЦИИ:**

**25 марта** с 12.00 до 16.00; **26 марта** с 8.00 до 9.30 и с 14.00 до 16.00; **28 марта** с 8.00 до 9.00.

Анкету для предварительной регистрации можно получить на сайте [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru)  
(в разделе «мероприятия») или отправив запрос на e-mail: [polyclinregistr@mail.ru](mailto:polyclinregistr@mail.ru).

Стоимость участия в семинаре – 2500 рублей. Оплата по безналичному расчету. Членам Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии предоставляется скидка в размере 500 рублей.

**АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:**

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение проф. Прилепской В.Н.  
Контактные телефоны/факс: (495) 438-85-06, 438-10-09, 438-30-44, 438-76-68, 438-69-34.

Электронный адрес: [VPrilepskaya@mail.ru](mailto:VPrilepskaya@mail.ru)

Сайты в Интернете: [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru), [www.med-press.ru](http://www.med-press.ru), [www.pharmateka.ru](http://www.pharmateka.ru)

Редакционным советом рассматриваются тезисы, присланные **не позднее 1 февраля 2007 года**.

# Современная лечебная тактика кандидозного вульвовагинита

А.Л. ТИХОМИРОВ,  
д.м.н., профессор  
Ч.Г. ОЛЕЙНИК,  
к.м.н.

**Анализ медицинской литературы последних лет показывает возросший интерес к проблеме кандидозного вульвовагинита. Это объясняется ростом заболеваемости кандидозным вульвовагинитом и особенно его хроническими рецидивирующими формами. В соответствии с представлениями сегодняшнего дня кандидозный вульвовагинит рассматривается в группе инфекций, характеризующихся вагинальными выделениями. Особенностью данной инфекции является высокая частота, длительное течение, частое рецидивирование процесса, возможность распространения на другие органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, высокая резистентность возбудителей к антимикотическим препаратам, трудности в применении терапии у беременных женщин и новорожденных.**

**С**читается, что клинические проявления кандидозного вульвовагинита по меньшей мере 1 раз в жизни имелись у 3 из 4 женщин. А у 5% женщин с первичным эпизодом кандидозного вульвовагинита в последующем наблюдаются рецидивы заболевания, сопровождающиеся значительными психосексуальными нарушениями и снижением качества жизни.

Основным возбудителем кандидозного вульвовагинита является *Candida albicans*. Данный вид вызывает заболевание в 45-80% случаях. При сохранении ведущей роли *C. albicans* в этиологии кандидозного вульвовагинита внутри этого вида растет число устойчивых к антими-

котикам штаммов. По некоторым данным, от 20% до 35% *C. albicans* резистентны к флуконазолу. Вторым после *C. albicans* возбудителем кандидозного вульвовагинита является *C. glabrata*. Ее выделяют у 15-30% больных. *C. glabrata* чаще выделяется при кандидозном вульвовагините на фоне сахарного диабета и ассоциируется также с бактериальным вагинозом и ВИЧ-инфекцией. Третье место занимают разные виды *Candida*: обычно *C. tropicalis*, иногда *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*, реже *C. kefyr* и *C. guilliermondii*.

Другие виды *Candida* выделяются в 15-30% случаев заболевания. Однако распространенность кандидозного вульвовагинита, вызванного *Candida non-albicans*, стремительно растет. Только за последние 10 лет она увеличилась вдвое. Кандидозный вульвовагинит, вызванный этими возбудителями, протекает в хронической рецидивирующей форме, устойчив к препаратам, применяемым местно, и к ряду системных антимикотиков. Резистентности к флуконазолу способствует длительное и неправильное его применение. Женщины часто самостоятельно используют его для лечения кандидоза, но одной дозы флуконазола для элиминации возбудителя не всегда достаточно. А такое неполное лечение способствует быстрому росту резистентных форм. Поэтому если раньше и применялось лечение кандидоза одной капсулой, то теперь все чаще приходится назначать флуконазол по более длительным схемам и в более высоких дозах.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным аэробным микроорганизмам, лишенным половой стадии жизненного цикла и растущим преимущественно в дрожжевой фазе, т. е. размножающимся почкованием. Благодаря этому свойству виды *Candida* получили свое название – дрожжевые грибы. Клетки гриба, окруженные четко выраженной многослойной оболочкой, могут иметь округлую, эллипсоидную, овальную или цилиндрическую форму в дрожжевой стадии развития и гифоподобную форму в мицелиальной или тканевой стадии развития *Candida*. Истинного мицелия дрожжевые грибы не образуют, но за счет соприкосновения удлинённых клеток формируется псевдомицелий и митоспоры (беспольные споры) грибного сообщества. В слабокислой среде влагища при нормальной температуре тела человека грибы рода *Candida* получают наиболее благоприятные условия для роста и размножения. В мицелиальной фазе *Candida* прикрепляются к влагищному эпителию. Псевдомицелий обладает способностью проникать вглубь до 4-6 слоев эпителия, что позволяет грибам противостоять естественным факторам защиты макроорганизма и выживать на фоне неспецифической санации влагища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время в связи с тем, что устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает такую возможность, но не способен



# СРЕДСТВО ОТ МОЛОЧНИЦЫ ДЛЯ МЕНЯ

## Дифлазон®

флуконазол  
капсулы



**Показания** – генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год).

**Дозировка и способ применения:** При вагинальном кандидозе флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть использован в дозе 150 мг 1 раз в мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение. В инструкции описаны рекомендации при совместном применении флуконазола и варфарина, пероральных гипогликемизирующих средств – производных сульфилмочевины, фенитоина, рифампицинома, циклоспорина, дофиллина, цизарпида, рифабутина; дополнительные показания к применению, дозировке и способах применения, побочных действиях, передозировке, особых указаниях, условиях хранения.

**Форма выпуска:** Капсулы по 50 мг, по 7 капсул в блистере. 1 блистер в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. Капсулы по 150 мг, по 1, 2 или 4 капсулы в блистере. 1 блистер в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

**Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

 KRKA

полностью элиминировать возбудителя. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии.

Значительное учащение случаев кандидозного вульвовагинита обусловлено действием ряда predisposing факторов, таких как длительный (а иногда и бесконтрольный) прием антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов, лучевая терапия; нарушение обмена веществ и функции эндокринной системы (гипо- и диспротеинемия, гипергликемия, грубые длительные погрешности в питании, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисфункция щитовидной и половых желез, надпочечников и т. д.); гипо- и авитаминозы, нарушение витаминного баланса; дисбактериоз на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушений диеты; иммунодефициты, развившиеся на фоне инфекционного или гематологического заболевания, онкологического процесса, интоксикации и т. д.

К настоящему времени сформулировано несколько гипотез о причинах и факторах, predisposing к развитию рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, к которым относятся наличие сахарного диабета, длительное применение антибиотиков, кандидозная инфекция у полового партнера, эндогенное аутоинфицирование из кишеч-

ника и/или полости рта, изменение механизмов клеточного иммунитета, наличие внутриматочной спирали и другие.

Дефицит цинка и железа более не считаются predisposing факторами рецидивирования кандидозного вульвовагинита. Несмотря на то, что в кишечнике обнаруживаются те же штаммы *Candida*, в настоящее время считается, что этот источник не имеет значения в развитии реинфекции. В проводимых различных исследованиях не было получено доказательств значения кишечного резервуара в развитии рецидивов вагинального кандидоза, в связи с чем данная теория считается устаревшей. Повреждение во время полового сношения, особенно если ему предшествует длительное воздержание, может также predisposing к возникновению инфекции. Однако, несмотря на то, что партнеры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя, половой путь передачи заболевания в настоящее время не считается значимым. Кроме того, к настоящему времени опубликовано множество сообщений о том, что лечение половых партнеров женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом не приводило к полному излечению женщин. В то же время при микроскопических исследованиях нитей внутриматочных спиралей пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом обнаружено наличие в них волокон мицелия, что явилось несомнен-

ным благоприятствующим фактором, способствующим рецидивированию кандидозного вульвовагинита.

По мнению ряда авторов, причинами рецидивирующего кандидозного вульвовагинита являются изменения в локальном и клеточном иммунитете на уровне слизистой оболочки влагалища. Меньшее значение имеют гуморальный и врожденный иммунитет. Т1- и Т2-опосредованные клеточные реакции коррелируют с резистентностью и predisposing к кандидозу слизистых оболочек. Реактивность Т1 типа с продукцией ИЛ2, ИЛН $\gamma$  и ИЛ12 (стимулирующие макрофаги и полиморфноядерные лимфоциты), а также IgA слизистой оболочки, являются доминирующими реакциями во влагалище. Они поддерживают бессимптомную колонизацию кандиды. Реактивность Т2 типа с образованием ИЛ4-6, ИЛ10, IgG, гистамина и простагландина E2 преобладает в тех случаях, когда эндогенные и экзогенные факторы приводят к увеличению числа микроорганизмов *C.albicans*. Этот ответ «выключает» защитные реакции Т1 типа и запускает реакции гиперчувствительности немедленного типа. *Candida* из фазы бластоспоры переходит в фазу гифы, и возникает инвазия эпителия.

Определенное значение в развитии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита имеют факторы вирулентности *Candida*, среди которых выделяют чувствительность к антимикотикам, трансформацию бластоспор *C.albicans* в гифы.

Распространение кандидозного вульвовагинита, вызванного дрожжевыми грибами, отличными от *C.albicans*, привело к появлению термина non-*albicans* кандидоза (НАК). Некоторые исследователи склонны относить НАК к осложненному кандидозному вульвовагиниту, мотивируя это частой ассоциацией НАК с хроническим рецидивирующим течением заболевания, трудно излечиваемого традиционными антимикотическими препаратами. Отличная от *C.albicans* этиология отмечается чаще у женщин старше 35 лет, у женщин, использующих барьерные контрацептивы или практикующих оральный секс. Имеется ряд клинико-эпидемиологических и лабораторных характеристик,

**Основным возбудителем кандидозного вульвовагинита является *Candida albicans*. Данный вид вызывает заболевание в 45-80% случаях. При сохранении ведущей роли *C.albicans* в этиологии кандидозного вульвовагинита внутри этого вида растет число устойчивых к антимикотикам штаммов. Вторым после *C.albicans* возбудителем кандидозного вульвовагинита является *C.glabrata*. Ее выделяют у 15-30% больных. *C.glabrata* чаще выделяется при кандидозном вульвовагините на фоне сахарного диабета и ассоциируется также с бактериальным вагинозом и ВИЧ-инфекцией. Третье место занимают разные виды *Candida*: обычно *C.tropicalis*, иногда *C.krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*, реже *C.kefyr* и *C.guilliermondii*.**

позволяющих клиницисту диагностировать НАК. Подобный диагноз можно предположить у больных с рецидивами кандидозного вульвовагинита после неоднократного применения азольных антимикотиков, у пациенток, предъявляющих жалобы на зуд при незначительных выделениях из половых путей, у пациенток с проявлениями бактериального вагиноза и обнаружении сопутствующей инфекции, передаваемой половым путем, а также при отсутствии псевдомицелия гриба при микроскопии вагинального мазка. Учитывая рецидивирующий характер НАК, он отличается меньшей распространенностью поражений, менее интенсивной гиперемией и отеком, немногочисленными пленками налета. Характерно наличие инфильтрации и трещин в области клитора, половых губ, промежности, перианальной области. Появляется блеск и лихенизация кожи половых губ и вокруг входа во влагалище. Изменения наружных половых органов могут напоминать крауроз.

Одним из вопросов, важных для гинекологов, сталкивающихся с проблемой кандидозного вульвовагинита, является причина ее резистентности к терапии. Среди 150 известных видов *Candida* 20 патогенны для человека, из которых 8 чаще выделяются от больных кандидозом, а 4 признаны главными возбудителями: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*. Основная причина, которая заставляет обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза, – это устойчивость части видов к антимикотическим препаратам. Для понимания причин устойчивости к антимикотикам необходимо вспомнить об их механизмах действия. В большинстве случаев это фунгистатический эффект, благодаря которому антимикотики не убивают, а лишь останавливают размножение грибов, за счет чего колонии возбудителя со временем погибают. Данный фунгистатический (а не фунгицидный) механизм и предопределяет возможность развития устойчивости. Современные системные антимикотики, применяемые в лечении кандидоза, относятся к классу азолов. Наиболее широко

из них используются флуконазол и итраконазол. Мишенью для действия данных препаратов является фермент C14 $\alpha$ -деметилаза ланостерола – основного компонента клеточной мембраны у грибов. Для того, чтобы ингибиторы эргостеронового синтеза оказывали свое действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам на которых расположен фермент-мишень и связь с этим ферментом. Также в развитии устойчивости включаются механизмы снижения концентрации препарата в клетке за счет сокращения его поступления или усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Также существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что не хватает препарата для связи с ними. В настоящее время описана возможность множественной устойчивости *Candida* к разным азолам, перекрестная устойчивость или приобретенная устойчивость. Описаны гены устойчивости к азолам – CDR и PDR, ген мультирезистентности и к флуконазолу – MDR, гены специфичные для флуконазола – FCY1, FCY2, FLU1 и FLR1. Большинство из них кодирует так называемые переносчики – клеточные насосы (*efflux pumps*), выводящие препарат за пределы грибковой клетки.

В последние годы стало накапливаться все больше клинических данных относительно устойчивости к антимикотикам при кандидозном вульвовагините. Сергеев А.Ю. и соавторы (2001) выделяют два клинических типа хронического кандидозного вульвовагинита, резистентного к лечению современными антимикотиками. В основе первого типа лежит истинная (не микробиологическая) резистентность. Это хронический кандидозный вульвовагинит как синдром, развивающийся на фоне дефектов иммунитета. Единственным возбудителем указанного

синдрома является *C.albicans*. Ни у одной из больных данной группы не было выявлено микробиологической устойчивости к антимикоти-

К настоящему времени сформулировано несколько гипотез о причинах и факторах, предрасполагающих к развитию рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, к которым относятся наличие сахарного диабета, длительное применение антибиотиков, кандидозная инфекция у полового партнера, эндогенное аутоинфицирование из кишечника и/или полости рта, изменение механизмов клеточного иммунитета, наличие внутриматочной спирали и другие.

кам. В основе второго типа лежит ложная резистентность. Второй тип обусловлен этиологией, отличной от *C.albicans*, но леченной по стандартным схемам без учета этиологии инфекции. Отсутствие эффекта от малых доз системных и местных антимикотиков заставляет больных часто менять препараты, принимать без достаточных оснований другие средства, не относящиеся к этиотропной терапии. Такое бессистемное лечение, потенцирующее микробиологическую устойчивость к антимикотикам, приводит к хроническому течению инфекции.

Диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной. Ведущая роль в диагностике кандидозного вульвовагинита наряду с клиническими симптомами принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая ценность которых достигает 95% (Анكيرская А.С., 1995).

Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проведение микроскопии мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования.

Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Граму, которая позволяет выявить наличие псевдо-

мицелия и бластоспор дрожжеподобных грибов, а также определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале. Использование 10%-ного раствора гидроксида калия при микроскопии влажного препарата вагинального отделяемого улучшает распознавание дрожжеподобных грибов, так как 10%-ый раствор гидроксида калия разрушает клеточный материал и способствует лучшей визуализации мазка.

Культуральный метод – посев материала на питательную среду – позволяет определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, а также определить характер и степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями. Используется среда Сабуро, на которой культура *C. albicans* растет быстро – в течение 3 дней. Колония белого цвета имеет округлые очертания и четкие границы, выпуклую форму, блестящую и гладкую поверхность. Рост на среде учитывают через 24 часа выдержки в термостате при температуре 37°C или через трое суток при комнатной температуре.

В последние годы применяют методы экспресс-диагностики, которые в минимально короткие сроки с довольно высокой точностью позволяют выявить штаммы гриба, при помощи готовых тест-систем с благоприятными средами для роста грибов. Использование экспресс-диагностики является весьма перспективным, оно не требует много времени, не сложно в использовании, однако ее результаты не позволяют судить о сопутствующей флоре.

Кольпоскопия, ПЦР и определение титров антител к грибу-возбудителю в сыворотке крови не являются специфическими методами диагностики кандидозного вульвовагинита.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидозного вульвовагинита особую важность приобретает проблема его лечения. Терапия кандидозного вульвовагинита зависит от клинической формы заболевания. Основной целью лечения кандидозного вульвовагинита является прежде всего эрадикация возбудителя. Арсенал средств специфической терапии грибковых поражений человека разнообразен и включает препараты, действующие на различные этапы жизнедеятельности и метаболизма возбудителей.

Обычно диагноз кандидозного вульвовагинита устанавливается достаточно легко, и большая часть пациенток излечивается местным применением противогрибковых препаратов. Однако у 5-25% пациенток возникают рецидивы приблизительно через 1-3 месяца после окончания лечения (Carcio H.A., 1992). В дальнейшем кандидозная инфекция приобретает хронический характер.

Из всего арсенала антимикотиков, существующих на сегодняшний день, широкое применение в лечении кандидозного вульвовагинита нашли препараты, относящиеся к новому классу триазольных соединений и содержащие в своем составе флуконазол. К ним в частности относится дифлазон [ $\alpha$ -2,3-дифлуорофенил)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-1,2,4-триазол-1-этанол]. Флуконазол высокоактивен в отношении *Candida albicans*, и лишь около 3-5% штам-

мов *Candida albicans* резистентны к флуконазолу или имеют промежуточную чувствительность. *Candida krusei* и отдельные штаммы *Candida glabrata* резистентны к флуконазолу. К флуконазолу могут быть устойчивы и *Saccharomyces cerevisiae*.

Дифлазон угнетает синтез стеролов (важной составной части клеточной стенки гриба), оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P<sub>450</sub>, в результате чего ингибируется рост грибов. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме (и относительная биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при внутривенном введении. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 ч после приема натощак, период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Максимальная концентрация дифлазона через 2 часа после перорального приема 150 мг составляет 2,44-3,8 мг/л. Хорошо растворяется в воде. В отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов для флуконазола характерна низкая степень связывания с протеинами плазмы крови (около 11%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Дифлазон хорошо проникает во все биологические жидкости организма, проникает в ткани репродуктивной системы в количестве, сопоставимом с его содержанием в сыворотке крови. Дифлазон быстро проникает из крови в ткани. Концентрация препарата в плазме крови и тканях репродуктивной системы даже через 50 часов после приема превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) на патогенные дрожжевые грибы. Таким образом, дифлазон проникает в ткани женской репродуктивной системы в количестве, достаточном не только для лечения системных грибковых инфекций, но и для лечения кандидозного вульвовагинита. Выводится в основном почками. Примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс пропорционален клиренсу креатинина. В отличие от других антимикоти-

**Одним из вопросов, важных для гинекологов, сталкивающихся с проблемой кандидозного вульвовагинита, является причина ее резистентности к терапии. Среди 150 известных видов *Candida* 20 патогенны для человека, из которых 8 чаще выделяются от больных кандидозом, а 4 признаны главными возбудителями: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*. Основная причина, которая заставляет обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза, – это устойчивость части видов к антимикотическим препаратам.**

ческих препаратов дифлазон избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияние на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщин. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Длительный период полувыведения из плазмы (30 часов) позволяет использовать однократное назначение препарата при вагинальном кандидозе. После однократного перорального приема 150 мг во влагалищном секрете создается терапевтическая концентрация, которая сохраняется достаточно долго, позволяя получить терапевтический эффект при кандидозном вульвовагините.

Дифлазон оказывает хороший профилактический эффект при рецидивирующем кандидозе. Он хорошо переносится. Возможное осложнение – легкий, быстро проходящий желудочно-кишечный дискомфорт (менее 2%), еще реже наблюдается головная боль и кожные высыпания.

Применение дифлазона у беременных и кормящих нецелесообразно для лечения кандидозного вульвовагинита, так как возможный риск для плода превышает показания.

Учитывая особенности кандидозной инфекции, а также фармакодинамики и фармакокинетики антимикотиков, нами была разработана нижеприведенная схема лечения кандидозного вульвовагинита и оценена ее клиническая эффективность.

Предлагаемая схема включает применение Дифлазона (флуконазол фирмы KRKA) в дозе 150 мг однократно при острой форме кандидозного вульвовагинита, а при хроническом рецидивирующем – сочетание Дифлазона (150 мг) с последующим семи дневным курсом Дифлазона (50 мг) ежедневно.

Нами проведено клинико-микробиологическое обследование 62 пациенток в возрасте от 18 до 54 лет с кандидозным вульвовагинитом, подтвержденным микроскопическим и культуральными методами исследования. Улучшение состояния большинства пациенток отметили уже на 3–4-й день лечения. Микологическая санация и полное клиническое выздоровление были достигнуты у 59 (95,1%) пациенток. В данной схеме флуконазол воздействует на возбудитель кандидозного вульвовагинита, а также на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов.

Предложенная схема лечения кандидозного вульвовагинита имеет высокую эффективность, быстро купирует симптомы, уменьшает процент рецидива, способствует повышению эффективности терапии этого широко распространенного гинекологического заболевания. Частое рецидивирование заболевания после проведения антимикотического лечения различными препаратами позволяет рекомендовать данную антимикотическую терапию для лечения как острого, так и хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у беременных и не кормящих женщин.


Отсутствуют доказательства того, что лечение бессимптомного кандидоза у полового партнера улучшает результаты лечения женщины. Иногда симптомы кандидоза могут возникать у мужчины после полового акта с инфицированной, но не имеющей клинических проявлений женщиной. После излечения женщины симптоматика у мужчины может разрешиться. Однако при наличии у полового партнера баланита, болезненности до и после коитуса рекомендовано применение Дифлазона в дозе 150 мг однократно в сочетании с местными антимикоти-

ками в виде крема, который наносится тонким слоем на поверхность слизистых оболочек и кожи 2–3 раза в сутки.

**Диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной.**

Ведущая роль в диагностике кандидозного вульвовагинита наряду с клиническими симптомами принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая ценность которых достигает 95%. Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проведение микроскопии мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования.

Вопросы лечения генитального кандидоза представляют собой большие трудности и вследствие того, что чаще всего кандидоз – это не заболевание, передающееся половым путем, а маркер неблагополучия в организме (иммунодефицитные состояния, дисгормональные нарушения и др.). В связи с этим параллельно с антимикотической терапией, необходимо проводить коррекцию состояний, приводящих к развитию кандидозного вульвовагинита.

Несмотря на предложенные схемы лечения кандидозного вульвовагинита, выбор лекарственного средства в каждом конкретном случае должен зависеть от тяжести клинического течения заболевания, наличия микст-инфекции и сопутствующих заболеваний. Только такой комплексный подход к данной проблеме позволит повысить эффективность лечения кандидозного вульвовагинита, снижая частоту и процент рецидивирования данного заболевания. 

### Список литературы:

1. Кисина В.И. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: перспективы лечения орунгалом (итраконазолом)//В помощь практичному врачу. 2002. С.1-4.
2. Курдина М.И. Вульво-вагинальный кандидоз//2005. С. 18.
3. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция)// Гинекология. №6. том 3. 2001. С. 201-205.
4. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе//Русский медицинский журнал. №5. том 6. 1998. С. 301-308.
5. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам// Венерология. №2. 2001. С. 25-28.
6. Уварова Е.В. Кандидозный вульвовагинит в практике детского гинеколога//Русский медицинский журнал. №18. 2002. С. 1-4.
7. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis//Sex. Transm. Inf. 1999. 75. 225-7.
8. Fidel P.L., Sobel J.D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis//Clin. Microbiol. Rev. 1996. V.9. №3. 335-48.
9. Granger S.E. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update//Br. J. Clin. Bact. 1992. V.46. №4. 258-9.
10. Redondo-Loper V., Lynch M., Schmitt C. et al. Torulopsis glabrata vaginitis: clinical aspects and susceptibility to antifungal agents//Obstet. Gynecol. 1990. 6. 651-5.

В.А. СИНИЦЫН  
Т.В. РУДНЕВА

Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
Федерального агентства  
по высокотехнологической  
медицинской помощи,  
Москва

# Клиническая эффективность препарата «Мастодинон» в лечении фиброзно-кистозной мастопатии с болевым синдромом

*В последнее время отмечается рост доброкачественных заболеваний молочных желез, которые выявляются у каждой четвертой женщины в возрасте 30 лет и в 60% у пациенток старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии – 50%. Большинство доброкачественных изменений не имеют тенденции к озлокачествлению (около 70%), но около 25% связаны с повышением риска развития рака молочной железы в 1,5-2 раза, а в 3-5% случаев в 4-5 раз.*



По определению ВОЗ, мастопатия характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. В основе доброкачественных изменений молочных желез лежат гормональный дисбаланс и взаимодействие различных биологически активных веществ (эстрогены, прогестерон, пролактин, гормоны щитовидной железы, инсулин). Запускаются два важных механизма – гормонально индуцированная секреция с расширением протоков и стимулированная

пролиферация эпителия протоков и долек с развитием разнообразных вариантов гиперплазии эпителия в форме аденоза, эпителиоза или атипичной гиперплазии. Доброкачественные изменения молочных желез включают в себя разнообразные изменения паренхимы и стромы, исходящие из терминальных дольково-протоковых сегментов. Увеличиваясь в размерах, они вовлекают в процесс соседние ацинусы. Возникновение кист, а также наличие отека и фиброзных изменений в строме приводят к клиническим проявлениям синдрома доброкачественных изменений молочных желез.

Нередко различные формы мастопатии сопровождаются болевым синдромом, который определяют понятием мастодиния, или масталгия (2).

Существует множество теорий, объясняющих этиологию и патогенез масталгии: нарушение эстроген-прогестеронового соотношения, повышение активности альдостерона, увеличение активности в системе ренин-ангиотензин, усиление адреналовой активности, уменьшение

количества эндогенных эндорфинов, субклиническая гипогликемия, нарушение метаболизма катехоламинов, гиповитаминозы; также придается значение стрессовым ситуациям (4).

Последние исследования указывают на циклические изменения активности эндогенных опиоидов как возможную патофизиологическую основу масталгии. Имеются сведения, что развитие и прогрессирование мастодинии связано с повышением уровня пролактина, который способен увеличивать число рецепторов эстрадиола ткани молочной железы. Эстрогены являются важным модулятором секреции пролактина на уровне гипоталамуса и гипофиза и стимулируют выброс пролактина в кровь. В этой связи гиперэстрогенное состояние оценивается как фактор, определяющий гиперпролактинемия, и может способствовать развитию пролиферативных процессов в ткани молочной железы (1). Существенное значение имеет раздражение нервных окончаний, вызванное отеком.

Принято выделять циклическую и нециклическую формы масталгии. Циклическая масталгия – довольно распространенное патологическое состояние, проявляющееся болевым синдромом различной степени выраженности и продолжительности в предменструальном периоде.

Циклическая масталгия, как правило, носит двусторонний характер, хотя боли могут локализоваться только в одной молочной желе-

**В основе доброкачественных изменений молочных желез лежат гормональный дисбаланс и взаимодействие различных биологически активных веществ (эстрогены, прогестерон, пролактин, гормоны щитовидной железы, инсулин). Запускаются два важных механизма: гормонально индуцированная секреция с расширением протоков и стимулированная пролиферация эпителия протоков и долек с развитием разнообразных вариантов гиперплазии эпителия в форме аденоза, эпителиоза или атипичной гиперплазии.**



зе. Интенсивность ее может быть также асимметричной. Наиболее частая локализация болей – верхне-наружные квадранты.

Особенно следует отметить связь циклической масталгии с риском развития рака молочной железы (6). Эти данные подчеркивают важность лечебных мероприятий, направленных на устранение циклической масталгии как фактора риска неопластического процесса.

Нередко встречаются боли в области молочных желез, не связанные с их патологией, а обусловленные иррадиацией из других патологических очагов (остеохондроз, плече-лопаточный периартрит, нейромиозит, артроз плечевых суставов и пр.). Это можно назвать ложными масталгиями. Дифференциация истинных и ложных масталгий позволяет выбрать адекватную терапию.

Под нашим наблюдением находилось 86 пациенток в возрасте от 24 до 45 лет, страдающих диффузной фиброзно-кистозной мастопатией с болевым синдромом. Всем женщинам проводилось комплексное маммологическое обследование: клинический осмотр, по показаниям рентгено-, ультразвуковая или МРТ-маммография. Особое внимание уделялось характеристике болей в молочных железах: продолжительности, интенсивности, локализации, зависимости от фаз менструального цикла.

В качестве лечебного средства использовался препарат Мастодион, представляющий собой комплекс лекарственных трав: витекса священного, стеблелиста василистниковидного, цикламена европейского, чилибухи, ириса, тигровой лилии. Препарат разработан и выпускается немецкой фирмой «Бионорика АГ». Действие его заключается в снижении повышенного уровня пролактина за счет допаминэргического эффекта, что способствует сужению протоков, снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительно-тканного компонента, устранению недостаточности желтого тела и нормализации эстро-

ген-прогестероновых нарушений через гипоталамо-гипофизарную систему. Препарат в значительной мере уменьшает отек молочных желез, снижает болевые ощущения, способствует обратному развитию дегенеративных изменений тканей молочной железы. Кроме того, на фоне лечения значительно улучшается эмоционально-психическое состояние женщин (повышается работоспособность, уменьшается раздражительность).

Препарат назначался по стандартной схеме в течение 3-6 месяцев.

Лечебный эффект оценивался один раз в 3 месяца в первую фазу менструального цикла по следующим критериям (5):

- субъективная оценка по жалобам больной;
- осмотр маммолога;
- рентгеномаммография;
- ультразвуковая маммография;
- магнитно-резонансная маммография.

Проведен анализ данных, полученных при объективном обследовании.

1. Осмотр маммолога осуществлялся каждые 3 месяца на протяжении года. Осмотрено 86 женщин. В течение наблюдения на фоне терапии при пальпации отмечалось: снижение плотности молочных желез, исчезновение явлений нагрубания, уменьшение болезненности, значительно сократилось число пальпируемых гиперплазированных долек. Положительная динамика клинической картины совпала со снижением интенсивности болевого синдрома.

2. Рентгеномаммография выполнена 30 больными (34,9%) до начала лечения и через 12 месяцев. Следует отметить, что на протяжении года больные осматривались маммологом каждые 3 месяца. Рентгеномаммография выполнялась женщинам старше 40 лет. Динамическое наблюдение показало: уменьшение рентгенологической плотности тканей молочных желез, уменьшение площади и плотности гиперплазированных железистых долек, исчезновение или уменьшение количества мел-

ких кист размером 0,3-0,6 мм. Не отмечено увеличения размеров более крупных кист (0,7-0,9 мм).

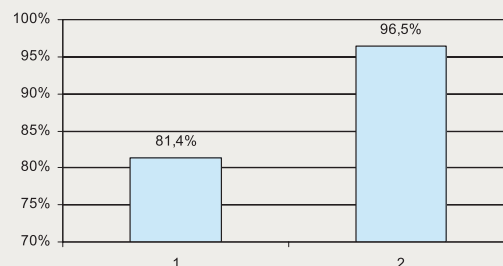
3. Ультразвуковая маммография произведена 56 пациенткам (56,1%). Обследование проводилось до начала лечения, через 3, 6 и 12 месяцев. На фоне лечения

Нередко встречаются боли в области молочных желез, не связанные с их патологией, а обусловленные иррадиацией из других патологических очагов (остеохондроз, плече-лопаточный периартрит, нейромиозит, артроз плечевых суставов и пр.). Это можно назвать ложными масталгиями. Дифференциация истинных и ложных масталгий позволяет выбрать адекватную терапию.

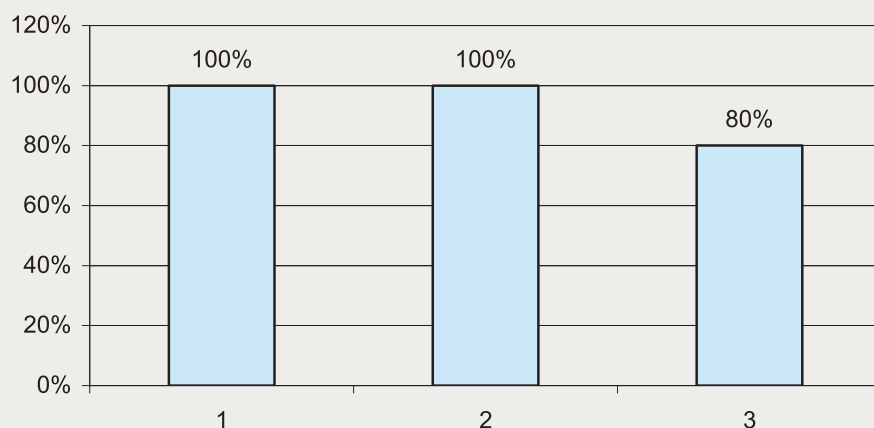
отмечено снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), снижение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них. Наблюдалось уменьшение количества мелких кист.

МРТ-маммография (бесконтрастная) проведена в 4 случаях до лечения и через 6 месяцев от начала лечения. На фоне терапии Мастодионом отмечалось уменьшение интерстициального отека тканей молочной железы и ретромаммарной клетчатки, снижение венозного застоя, уменьшение размеров мелких кист.

Лечение проводилось по следующему принципу: если болевой



**Диаграмма 1.**  
**1 – эффект через 3 месяца,**  
**2 – эффект через 6 месяцев**



**Диаграмма 2.**

**1 – с резко выраженным болевым синдромом, 2 – с умеренно выраженным, 3 – со слабо выраженным эффектом**

синдром купировался в течение первых трех месяцев, то лечение продолжалось 3 месяца. Если явления масталгии сохранялись после трехмесячной терапии, то лечение проводилось еще в течение 3 месяцев, то есть полный курс длился 6 месяцев. Болевой синдром, оцениваемый на основании жалоб больных, мы разделили на:

- резко выраженный;
- умеренно выраженный;
- слабо выраженный.

В нашем исследовании у 31 больной (36,05%) болевой синдром оценивался как резко выраженный, у 40 (46,5% – как умеренно выраженный) и у 15 (17,45% – как слабо выраженный).

По субъективной оценке, основанной на жалобах больных, получены следующие результаты лечения:

1. Боли прекратились в течение трех месяцев у 70 человек (81,4%) из 86, получавших препарат. Лечение продолжалось в течение трех месяцев. Однако контроль за больными осуществлялся на протяжении еще 9 месяцев. Случаев

рецидива явлений масталгии не отмечалось.

2. Боли прекратились в течение 6 месяцев у 13 больных (15,2%) из 86. Наблюдение за этой группой больных продолжалось еще 6 месяцев. Таким образом, суммарная эффективность лечения в течение 6 месяцев составила 96,5%. Высокие показатели эффективности лечения во многом объясняются тщательным отбором больных, основанном на дифференциации истинных и ложных масталгий.

3. У одной больной (1,1%) эффект был неполный: боли в молочных железах стихли, но не прекратились.

4. У двух больных (2,3%) эффекта не отмечено совсем.

Результаты эффективности лечения в течение 3 и 6 месяцев представлены на диаграмме 1.

Оценка эффективности лечения с учетом выраженности болевого синдрома представлена ниже: боли прекратились в течение 3 месяцев:

1. у 26 (84%) из 31 больной с резко выраженным болевым синдромом;
2. у 32 (80%) из 40 больных с

умеренно выраженным болевым синдромом;

3. у 12 (80%) из 15 со слабо выраженным болевым синдромом.

Общий эффект в группе – 81,4%.

Боли прекратились в результате лечения в течение 6 месяцев:

1. у 5 человек (16%) из 31 с резко выраженным болевым синдромом;

2. у 8 (20%) из 40 больных с умеренно выраженным болевым синдромом;

3. у 2 (13,3%) из 15 эффекта не было, и у одной (6,7%) эффект был неполным (боли стихли, но не исчезли).

Таким образом, эффект лечения на протяжении 6 месяцев у больных с резко выраженным синдромом составил 100%, с умеренно выраженным – 100%, со слабо выраженным – 80%. Суммарный эффект лечения на протяжении 6 месяцев составил 96,5% (83 больных из 86). У 1 больной с неполным эффектом и у 2 с отсутствием эффекта лечение было продолжено. Результаты лечения будут оценены в дальнейшем.

Эффективность лечения в зависимости от степени выраженности болевого синдрома представлена на диаграмме 2.

## ВЫВОДЫ

1. Перед назначением препарата Мастодином необходимо установить причину болей в области молочных желез. Если эти боли обусловлены заболеваниями позвоночника, суставов и пр., то назначение препарата нецелесообразно.

2. Адекватная терапия позволила достигнуть высоких показателей – 96,5% полного исчезновения явлений масталгии.

3. Все объективные методы обследования при масталгии имеют для характеристики эффективности лечения второстепенное значение. Ведущим фактором все-таки является субъективная оценка, основанная на мнении больной.

## Список литературы:

1. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р., Мельникова Н.Ю., Григорьева Т.А. Новые подходы к лечению синдрома гиперпролактинемии. Журнал акушерства и женских болезней, т. XLIX, выпуск 2, 2000, с. 39-41.
2. Кулаков В.И., Волобуев А.И., Синецын В.А., Малышева В.А., Тагиева Т.Т., Ежова Л.С., Руднева Т.В. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочных желез и женских половых органов. Гинекология, т. 5, № 3, с. 113.
3. Кулаков В.И., Волобуев А.И., Синецын В.А., Руднева Т.В. Заболеваемость молочных желез у гинекологических больных. Материалы всероссийской конференции «Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии», Москва, 2003.
4. Летягин В.П., Мастопагия. Русский медицинский журнал, Т8, № 11, 2000, с. 468.
5. Синецын В.А., Руднева Т.В. Диагностика заболеваний молочных желез. Российский вестник акушера-гинеколога, т.3, №4, 2003, с. 64-66.
6. Plu-Bureau G. et al. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility, results of a case-control study among French women. B.J. Cancer, 1992, 65, 945-9.

Нежная забота о Вашей груди

# Мастодинон®

РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение мастодинии, мастопатии и предменструального синдрома
- Простота и удобство в применении



Рег. ул. П. 014026/01-2003  
Рег. ул. П. 014026/02-2004 Товар сертифицирован



М.А. ЗВЫЧАЙНЫЙ  
А.В. ВОРОНЦОВА  
Г.Х. ХАНАФИЕВ  
Е.Н. МАЯСИНА  
А.А. ОСИПЕНКО

Уральская  
государственная  
медицинская  
академия

## Эффективность и безопасность шестимесячного применения препарата «Мифепристон» при сочетанных гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин в пременопаузе

*Миома матки относится к числу наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей матки: частота этого заболевания составляет 25-30%. По поводу миомы матки выполняется до 50-70% хирургических вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции. Особенности роста частоты этого заболевания отмечается у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте, то есть на начальном этапе возрастной инволюции репродуктивной системы, когда в результате сложившихся гормональных взаимоотношений создаются предпосылки для возникновения не только фибромиомы матки, но и других гиперпластических процессов в репродуктивной системе (аденомиоза, фиброзно-кистозной мастопатии).*

**В**опросы особенностей клинической картины, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие. Однако многие аспекты, посвященные данной проблеме, до сих пор остаются дискуссионными и малоизученными (1-5).

Как и много лет назад, миому матки характеризуют как доброкачественную гормонально-зависимую опухоль. Согласно современным представлениям, миома матки – это моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных

гладкомышечных клеток миометрия. Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла, в первой фазе, на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста (EGF, TGF бета, bFGF и др.). После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное – за счет экспрессии различных факторов роста. Гиперплазия и гипертрофия миометрия происходят равномерно, это в частности реализуется за счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А – блокирующий тип, В – эффекторный тип). В случае ненаступления беременности концентрация прогестерона в крови падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза,

и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие медицинских манипуляций или очаг эндометриоза. С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается, но судьба их может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокриннопаракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным (3).

Тем не менее, несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении как этиологии

и патогенеза миомы матки, так и возможностей терапевтического и оперативных подходов к лечению данного новообразования. В частности неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов; почему наблюдается положительный эффект при циклическом или непрерывном приеме синтетических гестагенов. Кроме того, нет однозначного мнения, как корректировать сопутствующие миоме гиперпластические процессы в репродуктивной системе – аденомиоз, мастопатию.

В 70-е годы XX века исследовательским центром Романвилля во Франции была начата программа исследования стероидов с антигормональной активностью. В 1980 году в лаборатории фирмы Russel Uclaf был разработан и лицензирован первый антигестаген – мифепристон (Ru 486). В результате многолетних исследований в клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая, Индии были разработаны оптимальные схемы применения препарата. В России зарегистрирован ряд лекарственных средств с международным непатентованным названием Мифепристон с дозой 200 мг действующего вещества для медикаментозного аборта. А с 2004 года зарегистрирован и появился на рынке низкодозированный Мифепристон (таблетки по 50,0 мг) для лечения лейомиомы матки (производство ЗАО «МИР-ФАРМ», Россия).

Мифепристон – синтетический 19-норстероидный препарат, обладающий высоким сродством к рецепторам прогестерона. Рецептор прогестерона относится к суперсемейству ядерных рецепторных белков S/T/A1. К данному суперсемейству относятся рецепторы глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестина (ПР), андрогенов (АР), эстрогенов (ЕР), диоксидовитамина D3 (ДР), экдизонов (ЭР), трийодтиронина (ТР), ретиноидов

(А1Р). В составе суперсемейства выделяют два семейства, представители каждого из них характеризуются наибольшим сходством структуры и свойств всех доменов и соответствующих гормоночувствительных элементов. К первому семейству относятся ГР, МР, ПР, АР, ко второму – ЕР, ТР, ДР, ЭР, А1Р. Гормонорецепторные комплексы семейств могут давать перекрестные реакции. Известно, что Мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием, а также, предположительно, антиминералокортикоидной активностью. Это объясняется его способностью взаимодействовать не только с ПР, но и с МР, ГР, АР (4, 5).

Мифепристон связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, Мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора.

Мифепристон и сходные с ним антипрогестины связываются с прогестероновыми и глюкокортикоидными рецепторами и в меньшей степени с андрогенными рецепторами. И хотя основными свойствами мифепристона являются антипрогестиновые, он может оказывать модифицирующее действие на эстрогенозависимые изменения в эндометрии и миометрии – действовать как антиэстроген, что связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола.

Данные литературы о возможном антиэстрогенном действии антипрогестинов у человека минимальны. Терапия антипрогестинами в фолликулиновую фазу

цикла не будет иметь никакого прямого эффекта при воздействии на эндометрий. При использовании антипрогестинов в раннюю секреторную фазу менструального цикла они ингибируют

Мифепристон влияет на вступление клетки в миотическую фазу клеточного цикла и поэтому мог бы предотвращать гиперплазию эндометрия. У женщин в постменопаузе, получающих эстроген-гестагенную терапию, мифепристон проявляет свойства антагониста прогестерона, а у некоторых пациенток в постменопаузе, получающих заместительную гормонотерапию только эстрогенами, мифепристон проявляет свойства агониста прогестерона.

ют понижение уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, вызванное прогестероном и множеством ростовых факторов, цитокинов и веществ, ответственных за имплантацию. Терапия антипрогестинами в среднюю фазу секреции в отличие от прогестерона приводит к кровотечению и отторжению эндометрия. Результаты исследований, проведенных у молодых женщин, принимавших ежедневно низкие дозы (2 мг/сут.) Мифепристона, показали, что Мифепристон влияет на вступление клетки в миотическую фазу клеточного цикла и поэтому мог бы предотвращать гиперплазию эндометрия. У женщин в постменопаузе, получающих эстроген-гестагенную терапию, Мифепристон проявляет свойства антагониста прогестерона, а у некоторых пациенток в постменопаузе, получающих заместительную гормонотерапию только эстрогенами, Мифепристон проявляет свойства агониста прогестерона (4-6).



**Первоначально препарат был разработан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках (до 49 дней задержки менструации). В дальнейшем изучение мифепристона в ведущих клиниках мира показало, что препарат может применяться и для лечения лейомиомы матки.**

Первоначально препарат был разработан для медикаментозного прерывания беременности ранних сроков. В дальнейшем изучение мифепристона в ведущих клиниках мира показало, что препарат может применяться и для лечения лейомиомы матки. Однако каково будет влияние мифепристона на другие сопутствующие гиперпластические процессы в репродуктивной системе (в эндометрии, в молочных железах), как видно из представленных данных, остается до конца не ясным.

Целью исследования явилось выяснение возможностей применения препарата Мифепристон у женщин пременопаузального возраста с сочетанными гиперпластическими процессами в репродуктивной системе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА, МУ ГКБ № 40 городского эндокринологического центра нами было обследовано 16 женщин 42-49 лет, имеющих сочетание фибромиомы матки (от 1 до 6 узлов, средний размер фиброматозных узлов –  $3,4 \pm 1,46$  см) с аденомиозом I-II степени (8 обследованных) и/или с фиброзно-кистозной мастопатией (14 пациенток) на протяжении 6 месяцев, получающих Мифепристон по 50 мг в день.

Критериями исключения из исследования на момент назначения препарата явились следующие: наличие опухолей яичников или гиперпластического процесса эндометрия, субму-

козное расположение фиброматозных узлов, воспалительные заболевания органов малого таза, надпочечниковая недостаточность или длительная глюкокортикоидная терапия, нарушения гемостаза, анемия, тяжелая экстрагенитальная патология.

Всем пациенткам при первичном осмотре и в динамике наблюдения проводилось комплексное обследование, включавшее: общую оценку состояния женщин, УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком с оценкой маточного кровотока (на 5-7-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), гистероскопию с исследованием биоптата эндометрия (на 5-7-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), осмотр маммолога с УЗИ молочных желез и/или маммографией по необходимости (на 8-15-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), а также оценку переносимости препарата (т. е. наличие побочных эффектов и осложнений, в том числе с использованием модифицированного менопаузального индекса Куппмана в модификации Уваровой).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения менструальной функции при первичном обследовании пациенток можно было охарактеризовать как наличие обильных менструаций, это отмечали почти все женщины (75,0%), увеличение длительности менструального кровотечения – больше половины больных (62,5%), альгодисме-

норею и тазовые боли различной интенсивности – 11 пациенток (68,8%). Уже через 1 месяц приема Мифепристона на изменения менструального цикла указали все женщины: отсутствие менструации выявлено у большинства обследованных (81,3%), а у остальных (18,8%) – ациклические кровянистые выделения; исчезновение или снижение выраженности болевого синдрома – более чем у половины больных (62,5%). К завершению шестого месяца использования Мифепристона менструация и боли в области малого таза отсутствовали у всех пациенток.

На основании УЗИ органов малого таза до начала лечения и через 1, 3 и 6 месяцев терапии Мифепристоном установлено следующее. Исходно состояние яичников соответствовало или норме (75,0%), или мелкокистозной дегенерации (25,0%); через 1 месяц применения препарата нормальный фолликулярный аппарат был диагностирован у 68,8%, мелкокистозная дегенерация яичников – у 18,8%, у 1 обследованной – снижение выраженности фолликулярного аппарата, и у 1 больной установлена функциональная киста яичника (диаметром 2,8 см); к завершению третьего месяца терапии увеличилось количество женщин, имеющих снижение выраженности фолликулярного аппарата (до 18,8%), а к концу наблюдения нормальная структура яичников, их мелкокистозная дегенерация и уменьшение выраженности фолликулярного аппарата отмечались примерно с одинаковой частотой (31,3%, 37,5% и 31,3% соответственно). Со стороны матки и эндометрия установлено, что уменьшение размеров фиброматозных узлов за 1, 3 и за 6 месяцев – от  $3,4 \pm 1,46$  см в среднем, соответственно на 16,1% (1,0%-31,7%), на 39,9% (15,9%-69,2%) и на 44,8% (22,0%-84,9%), причем динамика изменения диаметра разных фиброматозных узлов у одной и той

**Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов.**



# **МИФЕПРИСТОН (50.0 мг)**

*(mifepristone 50.0 mg)*

## **Новые возможности консервативной терапии миомы матки**

*(размером до 12 недель беременности)*

### **Высокая эффективность**

- уменьшение размеров матки и миоматозных узлов до 40%
- уменьшение интенсивности кровообращения в миоматозных узлах на 35-40%

### **Хорошая переносимость**

**Отсутствие отрицательного влияния на эстрогензависимые органы**

**Возможность сохранить репродуктивную функцию**

#### **Производитель:**

ЗАО «Мир-Фарм», Россия, 249030, Калужская область,  
г. Обнинск, ул. Королева, д.4  
Тел./факс: (48439) 6-47-41.

#### **Отдел продвижения:**

117997, г. Москва, ул. Акад. Опарина, 4.  
Здание НЦАГиП  
Тел./факс: (495) 789-83-41/42

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



**Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении как этиологии и патогенеза миомы матки, так возможностей терапевтического и оперативных подходов к лечению данного новообразования. В частности неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов.**

же женщины могла значительно отличаться; отсутствие достоверных отклонений толщины эндометрия: так среднее М-эхо находилось в пределах  $4,7 \pm 0,53$  мм –  $5,0 \pm 0,41$  мм –  $4,6 \pm 0,78$  мм –  $5,0 \pm 0,60$  мм соответственно до начала лечения, через 1 месяц, через 3 месяца и через 6 месяцев терапии.

При проведении гистероскопии и гистологического исследования эндометрия обнаружено, что к завершению шестого месяца приема Мифепристона эндометрий морфологически более соответствовал эстрогенному воздействию (т. е. преобладал эндометрий в фазе ранней или средней пролиферации), но с другой стороны, не было никаких очевидных подтверждений гиперплазии эндометрия; кроме этого, у пациенток с имевшимся при первичном обследовании аденомиозом на фоне приема Мифепристона выявлено или уменьшение видимых эндометриоидных ходов (у 25%), или исчезновение эндометриоидных ходов и восстановление нормального рельефа слизистой (у 25%).


По данным субъективного, объективного и инструментального маммологического обследования за все полгода применения Мифепристона, ни у одной из женщин, имевших при первичном обследовании диф-

фузную фиброзно-кистозную мастопатию (87,5%) и масталгию (50,0%), не было выявлено отрицательной динамики. Более того, уже через 1 месяц наблюдения жалобы на болевые ощущения в области молочных желез исчезли у 4 пациенток, а к окончанию шестого месяца отсутствовали у всех больных.

Что касается переносимости препарата Мифепристон, то из возможных побочных эффектов можно отметить: возникновение тошноты – у 5 женщин в течение первых двух месяцев приема препарата; ощущение дискомфорта в низу живота (особенно в предполагаемые дни менструации) – у 3 пациенток; нарушение менструального цикла (а именно – кроваистые выделения через 5-7 дней от начала приема препарата и продолжающиеся в течение 3-5 дней – у 4 обследованных (причем все эти женщины начали прием Мифепристона не в первый день цикла, как остальные пациентки, а на 4-8-й день менструального цикла); ощущения «приливов» жара, повышенная потливость, головная боль, чувство нехватки воздуха, сухость в области наружных половых органов – возникли на 3-6-м месяце приема препарата, оценивались пациентками на 1 или максимум на 2 балла и их появление не при-

вело к отмене Мифепристона. В целом, использование препарата Мифепристон оставило у пациенток самые благоприятные впечатления, кроме того, 2 женщины указали на снижение сальности кожи (возможно, благодаря антиандрогенному эффекту), а 7 – на улучшение роста волос на голове и качество ногтей (очевидно, за счет восстановления уровня железа в организме).

Таким образом, результаты шести месячного применения препарата Мифепристон у женщин в менопаузе позволяют нам не только сделать заключение об его эффективности (достоверное уменьшение диаметра фиброматозных узлов в среднем на  $44,8 \pm 9,22\%$ ) и безопасности (прежде всего отсутствие гиперплазии эндометрия и других осложнений, а также несущественность побочных эффектов), но и открывают определенные перспективы использования препарата при наличии других гиперпластических процессов в репродуктивной системе, которые часто сопутствуют миоме у данного контингента больных (снижение выраженности аденомиоза по данным гистероскопии и субъективное улучшение в состоянии молочных желез на фоне стабилизации течения фиброзно-кистозной мастопатии).

Обнаруженные нами существенные отличия в изменении размеров различных фиброматозных узлов на фоне Мифепристона у одной и той же женщины, вероятно, обусловлены особенностями рецепторного аппарата лейомиомы, что требует проведения дальнейших, более детальных исследований для подбора терапии миомы матки с учетом рецепторного аппарата опухоли. 

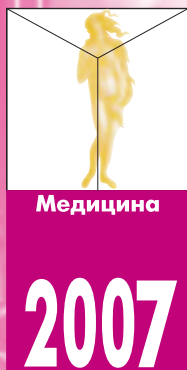
## Список литературы:

1. Виляева Е.М., Железнов Б.И. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство 2002:424-487.
2. Сидорова И.С. и др. Миома матки. М: Медицинское информационное агентство 2002:256.
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки: Методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов. М 2006:48.
4. Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. Environ Health Persp 2000; 108: Suppl 5: 791-3.
5. Heikinheimo O., Kekkonen R., Lahteenmaki P. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action. Contraception 2003 Dec; 68 (6): 421-426.
6. Murphy A.A., Castellano P.Z. RU486: pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and Leiomyomata uteri. Curr Opin Obstet Gynecol 1994 Jun; 6(3): 269-278.





# 3-я МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА



# МЕДИЦИНА 2007

**6 - 8 июня**  
**МОСКВА**  
Конгресс-центр ЦМТ

**ОРГАНИЗАТОРЫ**  
ЗАО «МЕДИ Экспо»  
**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ**  
Министерства здравоохранения и  
социального развития России  
Российской Академии Наук  
Торговой Промышленной Палаты РФ



Тел.: +7 (495) 938 9211 Факс: +7 (495) 938 2458  
E-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) <http://www.mediexpo.ru>



Н.В. ШПЕРЛИНГ  
А.В. ЗУЕВ  
Г.Б. ДИККЕ  
А.И. ВЕНГЕРОВСКИЙ  
Е.С. БОГДАНОВА

Кафедры  
дерматовенерологии  
и фармакологии  
СГМУ, Томск

# Применение препарата «Генферон» для терапии вирусных урогенитальных инфекций у женщин

*Заболеемость вирусными инфекциями, передаваемыми половым путем, продолжает увеличиваться во всем мире и представляет одну из основных социальных и медицинских проблем. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 57 млн случаев вирусных уrogenитальных инфекций, возбудителями которых наиболее часто являются вирус простого герпеса (ВПГ) и вирус папилломы человека (ВПЧ).*

**Б**ольные с данной вирусной патологией входят в группу риска хронических воспалительных заболеваний половых органов, осложнений после инвазивных манипуляций, онкологических заболеваний половых органов. Тяжелое течение, частые рецидивы наносят серьезный психологический ущерб, вызывая снижение эмоциональной и физической активности больных, а также нарушение их социальной адаптации. Генитальный кондиломатоз и генитальный герпес нередко способствуют

развитию диспластических изменений в эпителии гениталий с последующим перерождением в рак (5, 8, 16).

Герпетическая инфекция, связанная с присутствием в организме вируса простого герпеса I или II серотипов, является наиболее распространенной латентно протекающей вирусной инфекцией человека. Она характеризуется многообразием клинических проявлений с поражением кожи, слизистых оболочек, ЦНС, глаз. Герпетическая инфекция нередко вызывает патологию беременности, родов, гибель плода и генерализованную инфекцию новорожденных детей (4, 6).

Папилломовирусная инфекция (ПВИ) поражает поверхностный слой кожи и слизистых оболочек. В конце инкубационного периода ДНК вируса размножается в ядре клетки, что сопровождается появлением экзофитных разрастаний. Пусковым моментом является микротравма кожи и слизистых оболочек, чаще всего – во время половых контактов. Большинство случаев рака шей-

ки матки связаны с ПВИ (имеет значение тип ВПЧ, продолжительность инфекционного процесса) (11, 14).

Инфицирование возбудителями генитального герпеса и ПВИ и последующее развитие заболевания тесно связаны с иммунным статусом организма. В свою очередь, вирусы сами инициируют формирование иммунодефицита, в результате чего снижается противовирусный иммунитет. Это приводит к длительной персистенции возбудителя в организме больного и рецидивам заболевания (8, 10).

Раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, а также партнер, имеющий множественные половые связи, являются значимыми факторами риска заражения.

Изменение среды влагиалища и аномального состояния поверхностного слоя эпителия способствует проникновению вируса в клетки. Снижение защитных сил организма ведет к заражению и проявлению вирусных уrogenитальных инфекций (1, 4, 12).

Учитывая сложный этиопатогенез уrogenитальных инфекций, терапия должна способствовать ускорению регенерации, нормализации микрофлоры влагиалища, профилактике рецидивов заболевания. Лекарственный препарат должен хорошо переноситься пациентками, и быть удобен в применении.

В настоящее время одним из приоритетных и наиболее эффективных методов терапии герпес-

**Герпетическая инфекция, связанная с присутствием в организме вируса простого герпеса I или II серотипов, является наиболее распространенной латентно протекающей вирусной инфекцией человека. Она характеризуется многообразием клинических проявлений с поражением кожи, слизистых оболочек, ЦНС, глаз. Герпетическая инфекция нередко вызывает патологию беременности, родов, гибель плода и генерализованную инфекцию новорожденных детей.**





# генферон®

*№1 в комплексной терапии  
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**  
иммуномодулирующее,  
противовирусное,  
антибактериальное действие
  - **Таурин**  
антиоксидантное,  
репаративное действие
  - **Анестезин**  
устранение боли,  
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате  
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ [www.genferon.ru](http://www.genferon.ru)

 **Биокаг**  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**Таблица 1. Эффективность лечения урогенитальных инфекций вирусной этиологии по данным ПЦР**

	Группа I (Генферон)	Группа II (Виферон)	Группа III (Циклоферон)
Женщины	95%	80%	70%
Мужчины	95%	90%	70%

и папилломавирусной инфекции является иммунотерапия. Кроме того, наличие выраженной симптоматики делает необходимым проведение симптоматической терапии (7, 8, 10).

В последние годы в лечении генитального герпеса и генитального кондиломатоза нашли широкое применение иммуномодуляторы, препараты  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферона, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действиями, а также индукторы эндогенных интерферонов (2, 3, 9, 15).

Применение препаратов интерферона в комплексной терапии больных рецидивирующим генитальным герпесом приводит не только к улучшению клинического состояния больных, но также и к восстановлению иммунного статуса. При этом следует отметить обратимый характер изменений иммунной реактивности, показатели которой нормализуются после лечения, что сочетается с обратным развитием клинических признаков заболевания. Заместительное применение препаратов  $\alpha$ -ИФН приводит к уменьшению продолжительности и остроты рецидивов. Однако при парентеральном введении препаратов  $\alpha$ -ИФН могут возникать существенные побочные реакции (артралгии, депрес-

сии, кожный зуд, гриппоподобный синдром и др.) (3).

Существенно меньшими побочными эффектами экзогенной интерферонизации обладают лекарственные формы интерферона для местного применения (10), в связи с чем область их применения в клинической практике быстро расширяется. Одним из препаратов данной группы является Генферон, нашедший свое применение в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в том числе генитального герпеса, папилломавирусной инфекции, хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, рецидивирующего вагинального кандидоза, бактериального вагиноза, трихомониаза и др.

Генферон – комбинированный препарат, действие которого обусловлено лечебными свойствами компонентов (ИФН  $\alpha$ -2; таурин, анестезин), входящих в его состав. Интерферон  $\alpha$ -2 повышает активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов, а также интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, непосредственно ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, хламидий. Таурин обладает регенерирующими, репаративными, мембрано- и гепатопротективными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Анестезин – местный анестетик, препятствует возникновению болевых ощущений. Данное сочетание компонентов весьма рационально для лечения герпес- и папилломавирусной инфекции в связи с наличием при обострении герпетической инфекции и после местной деструктивной терапии кондилом выраженного болевого синдрома и изменений в микрофлоре влагалища. В связи с этим большой интерес представляет сравнение эффективности Генферона и суппозиториев с интерфероном-альфа, имеющих другой компонентный состав. Кроме того, остается неизученным вопрос о сравнительной эффективности препаратов интерферона и индукторов эндогенного интерферона, а также их комбинации.

**Целью нашего исследования** явилось сравнительное изучение клинической эффективности препаратов Генферон, Виферон и индуктора интерферона – Циклоферон при лечении больных генитальным герпесом и генитальным кондиломатозом. Критериями излеченности в соответствии с общепринятыми стандартами лечения, являлись устранение клинических проявлений заболевания, прекращение или снижение остроты воспалительных реакций и элиминация инфекционного агента.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Препарат Генферон назначался в течение 10 дней параллельно с проведением комплексной терапии – женщинам в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки вагинально, мужчинам – в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки ректально. Виферон применялся в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней параллельно стандартной терапии. Циклоферон вводился внутримышечно в дозе 250 мг 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни лечения.

Помимо исследуемых препаратов больные генитальным герпесом получали традиционную базовую терапию ацикловиром 400 мг 3 раза в день в течение

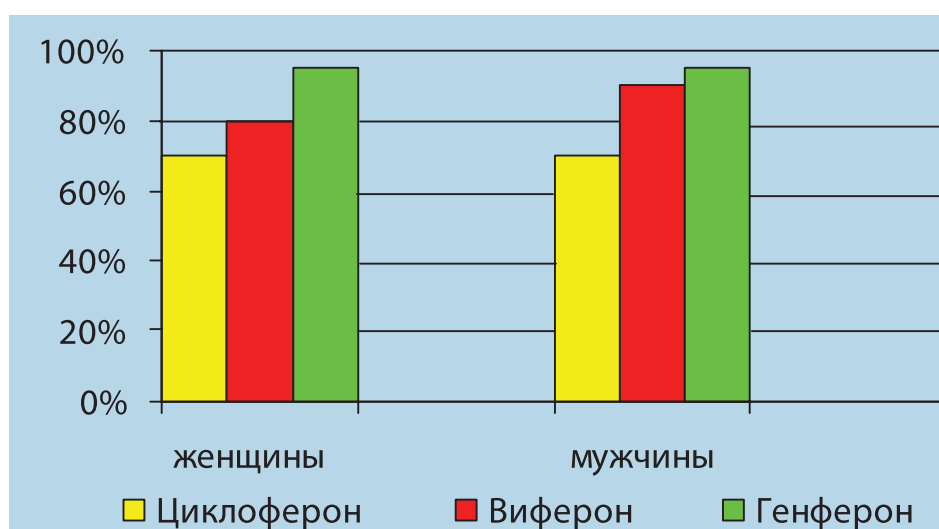
**Учитывая сложный этиопатогенез урогенитальных инфекций, терапия должна способствовать ускорению регенерации, нормализации микрофлоры влагалища, профилактике рецидивов заболевания. Лекарственный препарат должен хорошо переноситься пациентками и быть удобен в применении. В настоящее время одним из приоритетных и наиболее эффективных методов терапии герпес- и папилломавирусной инфекции является иммунотерапия.**

7 дней. У больных генитальным кондиломатозом в первый день лечения проводилась местная деструкция очагов поражения: диатермокоагуляция при поражении шейки матки или солкодерм при поражении аногенитальной области. Все пациентки имели сопутствующие воспалительные заболевания влагалища. При бактериальном вагинозе назначался орнидазол 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней, при вагинальном кандидозе – микосист 150 мг 2 раза с интервалом 7 дней. На протяжении всего исследования пациенты пользовались методами барьерной контрацепции. В течение 40 дней с момента включения в исследование, не разрешалось применение других иммуномодулирующих препаратов, помимо исследуемых.

В общей сложности в исследование было включено 120 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении (60 мужчин и 60 женщин). У 94 пациентов поставлен диагноз генитального герпеса, у 26 – диагноз генитального кондиломатоза. Распределение пациентов по группам проводилось рандомизированно – методом случайной выборки. В процессе рандомизации проводилась стратификация больных по полу, природе и тяжести заболевания. Было сформировано 3 группы пациентов, каждая из которых включала 40 больных (20 мужчин и 20 женщин).

В первой группе из 40 пациентов в дополнение к стандартной терапии применялся препарат Генферон, во второй – Виферон, в третьей – Циклоферон.

В процессе исследования проводилось физикальное обследование, ПЦР-диагностика вирусов простого герпеса I и II типов, а также вирусов папилломы человека, микроскопия мазков, окрашенных по Граму, цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, кольпоскопия и изучение качества жизни с помощью опросника SF-36. Обследование проводилось до начала лечения, повторно – через 10 дней (кроме ПЦР-



**Рисунок 1. Частота элиминации инфекционного агента при лечении сравниваемыми препаратами (по данным ПЦР)**

диагностики) и через 40 дней после начала лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты контрольного исследования методом ПЦР (PCR Amp/Cycle Graf for FAM-490) продемонстрировали высокую эффективность проведенного лечения (таблица 1, рисунок 1).

В группе пациентов, в комплексном лечении которых применялся Генферон, была достигнута более высокая частота элиминации инфекционного агента, чем при применении других иммуностропных лекарственных препаратов. Повторное выявление возбудителя через 40 дней после начала лечения Генфероном наблюдалось лишь у одного мужчины с генитальным герпесом и одной женщины с генитальным кондиломатозом. При этом у данных пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления заболевания.

В то же время при применении Виферона положительный результат ПЦР через 40 дней после начала лечения наблюдался у 6 из 40 больных, при применении Циклоферона – у 12 из 40 пациентов.

У 19 из 20 женщин, имевших проявления неспецифического вульвовагинита и бактериально-

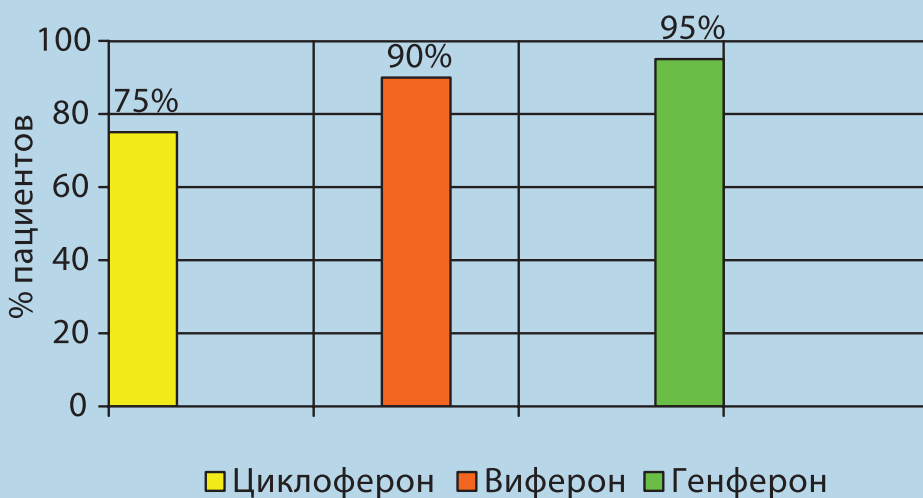
го вагиноза, через 40 дней после начала применения Генферона полностью исчезли указанные состояния, в то время как после использования Виферона клинические проявления этих заболеваний сохранялись у 2 женщин, а после курса Циклоферона – у 5 пациенток (рисунок 2).

При наблюдении за течением раневого процесса после процедуры деструкции кондилом у больных урогенитальным кондиломатозом отмечено также противовоспалительное действие Генферона – региональный отек и признаки воспаления были менее выраженными по сравнению с соответствующими проявлениями у пациентов других групп.

Анализ динамики самочувствия пациентов обоего пола показал, что наибольшее количество случаев значительного улучшения в ранние сроки после начала лечения было зарегистрировано у пациентов, применявших Генферон, что, вероятно, связано со снижением остроты болевых ощущений под влиянием входящего в состав препарата анестезина.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на наличие обширного спектра противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, проблема рецидивирующих



**Рисунок 2.** Отсутствие клинических проявлений вагиноза на 40-й день от начала применения исследуемых препаратов в группах больных

урогенитальных инфекций вирусной этиологии актуальна до сих пор.

Анализ результатов данного исследования свидетельствует о том, что комплексная терапия уrogenитальных инфекций вирусной этиологии с использованием препарата Генферон имеет наибольшую эффективность. Применение Генферона позволило достичь негативного результата ПЦР у 95% пациентов. Большая доля ВПГ- и ВПЧ-негативных результатов в группе пациентов, принимавших Генферон, по сравнению с препаратами Виферон и Циклоферон, является показате-

лем более высокой противовирусной и иммуномодулирующей активности Генферона.

Применение препарата Генферон в комбинации со средствами стандартной терапии хорошо переносится пациентами, не вызывает местных и системных реакций, уменьшает болевой синдром, способствует элиминации возбудителя и быстрому заживлению пораженных тканей, а также снижает вероятность рецидивов заболевания.

Результаты исследования позволяют сформулировать следующие рекомендации для применения препарата Генферон при

генитальном герпесе и генитальном кондиломатозе:

1. Комплексная терапия женщин с генитальным герпесом: Генферон в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки вагинально в течение 10 дней параллельно с назначением ацикловира 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней или фамвира 250 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

2. Комплексная терапия женщин с папилломовирусной инфекцией: Генферон в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки вагинально в течение 10 дней параллельно с проведением диатермокоагуляции, применением солкодерма или аналогов.

3. Комплексная терапия мужчин с аналогичными заболеваниями включает в себя назначение Генферона ректально в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно с проведением этиотропной терапии или деструктивных методов.

4. При возникновении рецидива заболевания возможно проведение повторного курса лечения Генфероном по описанной выше схеме или в виде монотерапии.

5. Для профилактики рецидивов заболевания при неполной элиминации вирусов (положительный тест ПЦР в контроле после проведенного лечения) рекомендуется проведение повторного курса лечения Генфероном по описанной выше схеме в виде монотерапии через 25-30 дней после окончания предыдущего курса.

## Список литературы:

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 2 // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 3. — С. 23-27.
3. Ершов Ф.И. Антигерпетика // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 5-11.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. — 5-е изд., обнов. и доп. — СПб.: Ольга, 2000. — 572 с.
5. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 3-6.
6. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусного лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2006. — № 1. — С. 51-57.
7. Боринский И.Ф., Самойленко И.И., Зайцев А.В., Махмудов Ф.Р. комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2006. — № 1. — С. 43-47.
8. Прилепская В.Н. Заболевание шейки матки. — М., 2000. — 435 с.
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 5. — С. 195-198.
10. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.
11. Скрипкин Ю.К., Яцуха М.В. Остроконечный кондиломатоз // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 4. — С. 39-42.
12. Сухих Т.Г., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. — 2006. — Приложение. — С. 17-24.
13. Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А., Тихомиров А.Л. Опыт применения генферона и криодеструкции при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека // Инфекционные болезни. — 2005. — № 3. — С. 1-3.
14. Allen A.L., Siegfried E.C. The natural history of condyloma in children // J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 6, N 9. — P. 951-955.
15. Petersen C.S., Veien N.K. Imiquimod creme 5 per cent — a new agent for topical treatment of external condylomata // Ugeskr Laeger. — 1999. — Vol. 161, N 15. — P. 6368-6370.
16. Witte K., Berkowitz J.M., Cameron K.A., McKeon J.K. Preventing the spread of genital warts: using fear appeals to promote self-protective behaviors // Health. Educ. Behav. — 1998. — Vol. 25, N 5. — P. 571-585.

## МЕНОПАУЗА: УЛЬТРАНИЗКИЕ ДОЗЫ ЭСТРОГЕНОВ

Результаты недавних клинических исследований побудили клиницистов пересмотреть назначение заместительной гормонотерапии. Для пациенток, плохо переносивших стандартные дозы, был рекомендован прием низкодозированной терапии. В исследование были набраны 35 здоровых женщин в постменопаузе с умеренными и тяжелыми климактерическими симптомами. Жалобы оценивались исходно и через 3 месяца терапии с помощью модифицированного индекса Куппермана. Оценивалась толщина эндометрия с помощью вагинального УЗИ. Пациентки были рандомизированы на следующие группы: эстерифицированные эстрогены 0,156 мг/сут. (ультранизкая доза) – 18 женщин и 0,312 мг/сут. (низкая доза) – 17 женщин.

В первой и второй группах оказались от дальнейшего приема терапии 33,3% и 47,0% женщин соответственно. Исходно различий в показателях индекса Куппермана между группами выявлено не было. В конце исследования отмечено снижение индекса Куппермана на 32,1% в группе ультранизкодозированной терапии и на 37,0% в группе низкодозированной терапии. При этом снижение показателей во второй группе было статистически достоверным. Применение низких и ультранизких доз эстрогенов эффективно для купирования климактерических жалоб.

Источник: *Климакс.ру*

## РИСК ВНУТРИМАТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Беременные женщины в возрасте 40 лет или старше, имеют увеличенный риск внутриматочной гибели плода или рождения мертвого ребенка, сообщают американские ученые. Исследователи также обнаружили, что обследование плода на сроке беременности 38 недель в наибольшей степени уменьшает риск рождения мерт-

вого ребенка у женщин старшего возраста. Беременные женщины пожилого материнского возраста (АМА) имеют увеличенный риск множества осложнений беременности, включая гестационный сахарный диабет, преэклампсию, предлежание плаценты, задержку внутриутробного развития плода, отмечают исследователи. Все вышеперечисленные осложнения ассоциируются с более высокой вероятностью рождения мертвого ребенка. Чтобы определить, является ли пожилой возраст матери независимым фактором риска рождения мертвого ребенка, и срока беременности для обследования плода с целью уменьшения вероятности рождения мертвого ребенка, ученые провели перекрестное исследование с использованием базы данных по перинатальной смертности Центра контроля заболеваний Соединенных Штатов Америки.

В базе данных было зарегистрировано 11061599 рождений между 1995 и 1997 годами. Возраст женщин, принявших участие в исследовании, лежал между 15 и 44 годами, срок беременности составлял, по крайней мере, 37 недель.

«Полученные результаты подтверждают целесообразность рутинного антенатального тестирования у женщин, которые старше установленного возраста 40 лет», – отметил Мерт Озан Бахтияр из Йельского Университета, Штат Коннектикут, США. «Это поможет идентифицировать женщин, имеющих наибольший риск рождения мертвого ребенка».

Источник: *www.solve-pharma.ru*

## СПЕРМИСТАТИКИ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ КОНТРАЦЕПЦИИ

В унисон с опубликованными ранее данными о том, что для достижения контрацептивного эффекта достаточно заблокировать один из белков хвостика сперматозоида – кальциевый канал CatSper – звучат результаты недавнего проведенного исследования, согласно которым нейтрализация участвующего в переносе энергии белка SFEC приво-

дит к таким же результатам. Ученые университета штата Вирджиния, работающие под руководством доктора Янг-Хван Кима (Young-Hwan Kim), идентифицировали входящий в состав дистальной части хвостика сперматозоида белок, получивший название «жгутиковый переносчик энергии сперматозоидов» (sperm flagellar energy carrier, SFEC). Этот белок является четвертым представителем семейства белков, обеспечивающих процессы переноса энергии в клетках. Внутри клеток белки этого семейства выполняют функцию курьеров, связывая и транспортируя богатые энергией молекулы АТФ и АДФ.

Открытие белка SFEC вызвало живой интерес как у ученых, занимающихся фундаментальными исследованиями, так и у разработчиков контрацептивных препаратов.

Первым заинтересовало то, что, в отличие от SFEC, все идентифицированные ранее переносчики энергии содержатся внутри митохондрий, вырабатывающих энергию за счет окисления глюкозы. В хвостике сперматозоида практически нет митохондрий, а необходимая для его движения энергия синтезируется главным образом за счет процесса гликолиза (бескислородного расщепления глюкозы до молочной кислоты). Оказалось, что на обоих концах аминокислотной последовательности белка SFEC имеются выступы, отличающие его от других представителей семейства и, возможно, обеспечивающие его способность переносить энергию в бескислородных условиях.

Блокирование гликолиза приводит к обездвиживанию сперматозоидов и, соответственно, потере ими способности к оплодотворению. Авторы считают, что возможно создание мужских контрацептивных препаратов, избирательно связывающихся с определенным фрагментом аминокислотной последовательности белка SFEC и обездвиживающих таким образом сперматозоиды. Они даже придумали для нового класса препаратов название – спермистатики.

*Medportal.ru*



**ФИЛОСОФИЯ  
ЗДОРОВЬЯ**

# Первая Всероссийская конференция

8-9 февраля 2007 года

конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Конференция прошла в рамках программы «Философия здоровья», основная задача которой – познакомить ведущих медицинских специалистов России, а также широкие слои общественности с последними данными о лечении наиболее распространенных заболеваний и перспективах развития медицины в стране.

В рамках конференции были затронуты стратегические вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, особенности течения беременности у девочек-подростков, вопросы безопасности применения лекарственных средств, актуальные вопросы менопаузы, профилактики и лечения онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин и другие. Для обсуждения вопросов были приглашены ведущие специалисты и эксперты в области здравоохранения. Среди них: руководитель лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ММА им. И.М. Сеченова, профессор М.Г. Глезер, заведующий кафедрой клини-

ческой фармакологии РГМУ, главный клинический фармаколог Минздрава РФ, член-корреспондент РАМН, профессор Ю.Б. Белоусов, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов, заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, академик РАМН А.В. Серов, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова, профессор, член-корреспондент РАМН, И.С. Сидорова.

В конференции активное участие приняли ведущие фармацевтические компании. Генеральным спонсором конференции выступила компания «Гедеон Рихтер».



## Научное общество нового типа

Научное общество, которое занимается женским здоровьем, возникло сравнительно недавно. Но с первых своих шагов оно заявило, что оно серьезное общество. Свидетельство этому – конференция, в которой мы с вами участвуем, и издание собственного журнала. Хочется отметить, что это общество нового типа. И оно не единое. Уже есть общество, которое занимается мужским здоровьем, репродукцией и т. д. Это интересный процесс, потому что если взять старые общества, они все создавались по физиологическому принципу – общество кардиологов, пульмонологов, невропатологов и т. д. А вновь возникшее общество является междисциплинарным, об этом можно судить по составу участников и по научной программе. Это, наверное, очень важно для нашего больничного здравоохранения, потому что когда врач встречается с больным человеком, то у пациента не обязательно должна быть только стенокардия, часто бывает целый «букет» заболеваний, причем, чем старше человек, тем у него этот «букет» значительно богаче. Поэтому создание таких обществ – это прогрессивный шаг. В последнее время возник всплеск по гендерным проблемам – мужское, женс-

кое здоровье. Хотя еще лет двадцать назад американские кардиологи забили тревогу в отношении женского здоровья. Они отметили, что, во-первых, все исследования идут в основном на мужчинах, потом это экстраполируется на женщин, что не совсем правильно, женщин не так тщательно обследуют, не используют тех современных технологий, которые на данный момент есть. Они провозгласили такой лозунг, что при проведении научных исследований должно изучаться и женское население. Но потом этот процесс сам по себе затих, а сейчас снова возник интерес к гендерной патологии. В общем-то это справедливо, особенно если говорить о женском здоровье. В нашей стране женщины живут значительно дольше, чем мужчины, причем намного дольше, на 13-14 лет. Тем не менее, уровень жизни наших и зарубежных женщин разный, мы видим, что ситуация не такая благополучная, как может показаться на первый взгляд. В развитых странах продолжительность жизни перешагнула уже за 80 лет, и вполне понятно, что любая активность в этом направлении должна приветствоваться и другими профессиональными обществами.



**Р.Г. Оганов**

Президент ВНОК, академик РАМН



# «Проблемы женского здоровья и пути их решения»

## Приоритетным направлением в сотрудничестве должны быть вопросы охраны здоровья женщины

Мне очень приятно находиться сегодня среди вас, и я очень благодарна научному обществу, которое позволило нам сегодня собраться всем вместе. К теме конференции относятся не только вопросы здоровья женщин России, но и вопросы будущего России. Генеральный директор ВОЗ, доктор Чон Вук Ли, объявил одной из главных и приоритетных задач ВОЗ вопросы женского здоровья. И я надеюсь, что в ближайшие годы мы как раз и увидим большое подтверждение многих и многих инициатив, которые позволят решать вопросы не только женского здоровья в России, но и вопросы женского здоровья во всем мире. Поскольку те вопросы, с которыми вам приходится сталкиваться ежедневно в своей работе: оказание правильной медицинской помощи, вопросы доступности медицинских препаратов и их пригодности – все это вопросы, с которыми приходится сталкиваться женщинам во всем мире. Ведь в России женщины живут на 13-14 лет дольше, чем мужчины. Но это недостаточно хорошо, поскольку этот отрезок времени значительно короче по сравнению с той разницей, которую мы

наблюдаем в других странах мира. Мы можем столкнуться с тем явлением, что состояние женщин, особенно в преклонном возрасте, оставляет желать лучшего. Но давайте обратим внимание на то, что мы не должны упускать из виду и другие аспекты, которые оказывают существенное влияние на состояние здоровья женщины. Это прежде всего социальные, экологические аспекты. Больше внимания необходимо уделять вопросам профилактики различных заболеваний, пропаганде здорового образа жизни. Также мы должны способствовать тому, чтобы у женщин выработалась привычка правильного питания. Но тем не менее мы должны работать в тесном сотрудничестве с другими секторами, другими отделами, которые составят наши партнерские отношения в вопросах борьбы за женское здоровье. Если Россия действительно хочет достичь своей цели, добиться улучшения демографической ситуации в стране, мы должны работать все вместе, объединить наши усилия и постоянно стремиться к тому, чтобы приоритетным направлением всегда оставалась охрана здоровья женщины. Работа, кото-



**Мэри Колинс**  
 представитель Всемирной  
 организации здравоохранения

рую вы будете проводить сегодня, завтра, и главным образом та работа, которую вы проводите у себя на рабочих местах ежедневно, – это те шаги, которые позволят нам добиться решения этой проблемы. Желаю всем вам удачи и хочу заверить вас в том, что ВОЗ будет оказывать вам всяческую помощь в том, чтобы вы могли достичь поставленных целей.

## Наша задача – улучшить состояние здоровья женщин

Проблемы женского здоровья – это не только гинекологические проблемы, это общие проблемы, их надо рассматривать в комплексе, с мультидисциплинарным подходом, чтобы реально улучшить состояние здоровья женщин. Очень важное направление, о котором мы сегодня говорили и которому будут посвящены многие доклады на конференции, – это профилактика заболеваний. Течение заболеваний женщин бывает более тяжелым, сложным, и лечение, к сожалению, – менее успешным. Мы хотели бы поблагодарить прежде всего профессора Белоусова, с которым мы начали проведение этой программы. В Москве за два года прошло шесть трехдневных конференций, которые были посвящены преимущественно образовательным проблемам, постановкам задач перед специалистами.

Мы благодарим академика Оганова, он как президент кардиологического общества был первым человеком, который поддержал эту программу. Сегодня статистика по женскому здоровью в нашей стране отсутствует. Она существует в акушерско-гинекологической практике, но полностью отсутствует в общесоматической, психиатрической практике. А течение многих заболеваний у женщин имеет психологические проблемы. В этом году мы начали издавать журнал «Проблемы женского здоровья». Журнал является мультидисциплинарным, поскольку в нем содержится информация от разных специалистов, и врач первичного звена здравоохранения может открыть этот журнал и получить нужную ему информацию.



**М.Г. Глезер**  
 профессор, президент общества специалистов  
 по проблеме женского здоровья

## Важно наладить контроль за системой использования ЛС



**Ю.Б. Белоусов**  
профессор, член-корр. РАМН

С библейских времен мы не можем описать ни одного случая, когда выносил бы и родил ребенка мужчина. Та проблема, которую мы сегодня обсуждаем, должна стать не научно-практической, она должна стать фрагментом национального проекта «Здоровье», о котором так много сегодня говорят. Сейчас мы наблюдаем огромный ассортимент лекарственных средств и слово «доступность лекарств» превратилось в бесхозность их применения. Особенно важно наладить контроль, фармаконадзор

за системой использования лекарственных средств, в частности, их безопасного использования. И поэтому во многих странах мира формируется система фармаконадзора. К сожалению, в нашей стране она находится в зачаточном состоянии, тем не менее, это система контроля безопасности лекарств должна преследовать одну цель – выявление и изучение оценки побочных действий лекарств у всех, в том числе, и у женщин. Беременная женщина может страдать астмой, гипертонией, эпилепсией и всеми другими заболеваниями, которые сегодня можно перечислить.

У нас существует единственный законодательный акт, по которому врачи, провизоры, дистрибьюторы, фармпроизводители должны ставить в известность о случаях побочных действий лекарственных средств, об особенностях взаимодействия лекарственных средств друг с другом, о необычном взаимодействии и сообщать в соответствующие органы, которые регистрируют эти нежелательные побочные эффекты. В России, по приказу Министерства здравоохранения РФ, этим занимается центр доклинической и клинической экспертизы лекарств. Другим подзаконным актом является приказ №494 Министерства здравоохранения, который расширяет обязанности клинических фармакологов и вменяет им в обязанность приводить экспертизу фармакотерапии, как в стацио-

наре, так и в амбулаторных условиях, выявлять нежелательные эффекты, анализировать и сообщать.

Самым важным является выявление серьезных нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций, поскольку они представляют угрозу жизни и здоровью пациента. Это смерть, угроза жизни, неправильная госпитализация, утрата трудоспособности, дееспособности, дефекты развития и другие, значимые с медицинской точки зрения события. Об этом необходимо сообщать немедленно в соответствующие инстанции, поскольку за последние пять лет из фармацевтического рынка было отозвано около десяти новейших лекарственных средств, на разработку которых были затрачены миллиарды долларов. Какие существуют методы получения сообщений о нежелательных реакциях? Наиболее распространенный – метод спонтанных сообщений. Минздравом РФ утверждена форма спонтанных сообщений, она весьма близка к той форме, которая используется ВОЗ. Эти спонтанные сообщения могут быть переданы любым способом – устным, письменным, по электронной почте в тот центр, который в данной стране принимает такие сообщения. Это и методы получения информации о нежелательных эффектах в рамках клинических испытаний, если их организует зарубежная фармацевтическая компания.



**А.В. Серов**  
академик РАМН, профессор, заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

## Беременность – не болезнь!

Беременность – не болезнь. Хотя надо сказать, что в это время бывает целый ряд заболеваний. В свое время мне пришлось контактировать с экспертами американской организации, которая взялась помочь улучшить ситуацию с акушерством в нашей стране. Были эксперты из разных стран, и я им говорил, что у нас женщины нездоровы, нет родов без патологий, дети рождаются больные. На что они мне ответили, что в России все женщины такие же, как в Париже, в Нью-Йорке, и больных среди них определенный процент – 7% женщин, которые рожать не могут по причине наличия заболеваний, которые являются противопоказанными для беременности и риск очень велик, в первую очередь, для самой женщины. Но при этом они добавили, что наши беременные женщины не ухоженные – они плохо питаются, к ним плохое отношение в семье, у них, конечно, дефицит витаминов. Вот вы поправьте эту ситуацию, и они будут такие же, как в Европе. Естественно, мы сразу попытались

поправить ситуацию. Но тогда получили ответ, что нет такой возможности. Поэтому сегодня мы должны подходить взвешенно к состоянию беременности. Беременность, с одной стороны, нормальное состояние, а с другой стороны, это начальная фаза синдрома системно-воспалительного ответа, который нельзя считать нормальным состоянием.

Сегодня примерно 18-20% беременных женщин имеют удовлетворительные запасы железа. Все остальные – нет. ВОЗ выдвинуло предложение о том, что все беременные женщины должны получать железо и начинать надо не позже третьего месяца беременности.

Железодефицитная анемия максимально доминирует среди других анемий. В России до 80% женщин подвержено анемии. Во второй половине беременности в 40 раз чаще возникает анемия. Поэтому, занимаясь профилактикой, можно совершенно спокойно предупредить тяжелую анемию.

# Доказана опухолевая природа миомы матки

Миома матки – самая частая патология у женщин репродуктивного возраста. Частота этого заболевания возрастает с каждым годом, каждая третья женщина имеет эту патологию. Чаще всего, это доброкачественная опухоль моноклонального характера, опухоль, которая развивается в сосудистой стенке и является результатом мутации соматических клеток. Если женщина к 30-35 годам имеет 3-4 хронических заболевания, то, как правило, у нее развиваются те изменения, которые способствуют развитию очагов роста, зачатков роста в матке.

Миома обладает еще и очень интересными качествами. Она способна не только к росту, но и к регрессии, и даже к полному исчезновению, если наступает естественная менопауза. В последнее время появились препараты, вызывающие искусственную менопаузу на протяжении шести-восьми месяцев, и даже в искусственную менопаузу миома резко уменьшается в размерах, иногда на 40-60%. Но, как только прекращается лечение этими препаратами, она тут же возвращается к исходному уровню. Если в ближайшие два года естественной

менопаузы миома матки не претерпевает обратного развития, то она сочетается с другими заболеваниями, которые поддерживают ее рост и развитие, и нередко это заболевание связано с онкологической патологией.

Миома матки неоднородная опухоль. Неоднородна она по локализации, по темпам роста, неоднородна по своей структуре. И, наконец, миома не однородна по клинике. Она может быть симптомной, сопровождаться болевыми симптомами, маточными кровотечениями, выраженной анемией, в конце концов, бесплодием. И может быть совершенно бессимптомной, когда миома матки как бы случайная находка при профилактическом осмотре.

Новое в этой проблеме то, что доказана исключительно опухолевая природа миомы матки, она имеет моноклональный характер. И самое главное, было выявлено, что в большинстве случаев заболевания методы лечения – оперативные. Сегодня наиболее приемлемый хирургический метод – это метод лапароскопии. Другие методы лечения хотя и существуют, но все они малоэффективны.



**И.С. Сидорова**  
 д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,  
 ММА им. И.М. Сеченова



# Bayer Schering Pharma – новый игрок на



15 февраля в РИА «Новости» состоялось официальное объявление о появлении нового игрока на российском и мировом фармацевтическом рынке – компании Bayer Schering Pharma. Пресс-конференция в Москве дает старт так называемому Road Show топ-менеджеров новой компании по всем регионам России, запланированному на весну 2007 года. Процесс дружественного поглощения холдингом Bayer AG известной фармацевтической компании

Schering AG происходит одновременно в более чем 120 странах мира. Теперь процесс интеграции вступил в свою активную фазу и в Российской Федерации.



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

## В этом процессе нет победившей и проигравшей стороны



**Манфред Пауль**  
Глава представительства в России  
компании Bayer Schering Pharma

Мы с гордостью представляем вашему вниманию Bayer Schering Pharma AG, новую компанию, деятельность которой направлена на достижение максимальных результатов на фармацевтическом рынке. Штаб-квартира нового флагмана немецкой фармацевтической промышленности уже получила свою постоянную прописку в столице Германии – Берлине. Мы верим в то, что объединение усилий Bayer и Schering пойдет на пользу как фармацевтическому рынку в целом, так и рынку лекарств России. Обе компании едины в своей стратегии, ориентирующейся на глобальный рынок инновационных продуктов. Слияние дает концерну Bayer AG возможность быстро расширить свое присутствие на специализированных рынках и способствовать общему расширению рынка лекарств. Объединение продуктового портфеля и перспективных разработок обеих компаний придаст мощный стимул для быстрого и эффективного роста. Существенно увеличившийся оборот позволит Bayer Schering Pharma войти в десятку

мировых поставщиков фармацевтической продукции. Слияние подготовит почву для дальнейшего развития, усилит наши позиции в продажах, маркетинге и экспертизе, укрепит конкурентоспособность. Комбинация исследовательских ресурсов обеих компаний приведет к созданию прочной основы для разработки инновационных препаратов и серьезного вклада в будущее фармацевтической промышленности и медицины в целом. Процесс интеграции наших компаний, проходящий в разных странах, в том числе и в Российской Федерации, демонстрирует единство корпоративных культур, справедливую и социально ответственную политику в отношении партнеров по бизнесу и сотрудников. В этом процессе нет победившей и проигравшей стороны. Сегодня за каждый аспект нашей совместной деятельности отвечают наиболее компетентные сотрудники – выходцы из обеих компаний. Именно такой конструктивный подход неизменно оправдывает себя при работе над многочисленными объединенными проектами.

# российском фармацевтическом рынке

## Наши препараты улучшают качество жизни женщины

Наша задача – сохранить здоровье и качество жизни женщины и обеспечить врачей и женщин широким ассортиментом лекарственных препаратов, продуктом самого высокого качества, надежности и безопасности. Мы лидеры на мировом рынке гормональных препаратов. Женщины от 16 до 60 лет используют наши препараты. Мы проводим научные исследования и производим препараты в таких направлениях, как гормональная контрацепция, ведение менопаузы и терапия гинекологических заболеваний. Анализ рынка гормональной контрацепции в России показывает рост доли этих препаратов с 2001 года, в четвертом квартале прошлого года доля рынка Bayer Schering Pharma составила 54%. Лидеры российского рынка – четыре самых успешных оральных контрацептивов Bayer Schering Pharma. Ярина – наш последний гормональный контрацептив и сейчас он лидер продаж в России. Почему препарат Ярина стал таким успешным? Ярина – единственный оральный контрацептив, содержащий дроспиренон – уникальный гестаген с антиминералкортикоидной и антиандрогенной активностью. Последним достижением является создание нового типа прогестерона под названием дроспиренон, который намного больше похож на естественные половые гормоны человеческого организма, чем дру-

гие синтетические гормоны, входящие в состав ранее разработанных противозачаточных таблеток. Именно сходством с натуральным прогестероном объясняется способность дроспиренона вызывать множество полезных для организма человека эффектов. Сегодня большинство женщин выбирают противозачаточные таблетки как метод предохранения от незапланированной беременности, но при этом они также хотят сохранить хорошее самочувствие. Установлено, что благодаря своим уникальным свойствам Ярина улучшает общее самочувствие. У женщин, принимающих противозачаточные таблетки Ярина, менее выражены симптомы, связанные с гормонально обусловленной задержкой жидкости в организме (увеличение веса, отеки, болезненность молочных желез), состояние их кожи улучшается, что ведет к улучшению физической формы и психологического состояния. Ярина также обеспечивает хорошую переносимость, высокую контрацептивную эффективность и безопасность. Но проблема состоит в том, что немного российских женщин принимает оральные контрацептивы. Даже в очень консервативной стране, такой, как Саудовская Аравия, уровень применения оральных контрацептивов в два раза выше. В разных европейских странах, таких, как Германия, Франция, уровень применения в



**Маттиас Петц**  
 руководитель бизнес-юнита «Женское здоровье»

десять раз выше. Существует неправильное представление, что высокая популярность гормональных контрацептивов приводит к низкому уровню рождаемости. Так, например, средняя российская женщина рождает 1,3 ребенка. Женщина в Саудовской Аравии рождает четыре ребенка. Там оральные контрацептивы используются для увеличения промежутка времени между родами. Наши препараты улучшают качество жизни женщины и помогают в работе врачей.

### ПРЕПАРАТЫ BAYER SCHERING PHARMA AG НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ

#### ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

*Коррекция климактерических расстройств и ведение менопаузы*

- Анжелик** – низкодозированный препарат с дроспиреноном для терапии климактерических расстройств и профилактики остеопороза, единственный противоклимактерический препарат с доказанным антигипертензивным действием.
- Климонорм** – комбинированный эстрогенгестагенный препарат, препарат первого выбора при эстрогендефицитных состояниях, а также для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза у женщин в менопаузе и после хирургического удаления яичников.
- Климен** – препарат с антиандрогенным эффектом для терапии климактерических расстройств и профилактики остеопороза у женщин в менопаузе и после хирургического удаления яичников.
- Цикло-Прогинова** – препарат для лечения климактерических расстройств в период менопаузы, устраняет климактерические расстройства, вызывает регулярную менструальную реакцию.
- Прогинова** – эстрогенный препарат для лечения климактерических расстройств и профилактики осложнений дефицита эстрогенов у женщин с удаленной маткой, обеспечивает профилактику остеопороза.

- Климодиен** – первый препарат для лечения климактерических расстройств в постменопаузе с антиандрогенным эффектом, препятствует увеличению веса и сохраняет женственность фигуры в постменопаузе.

#### *Контрацептивы*

- Диане-35** – низкодозированный монофазный оральный контрацептив с антиандрогенным эффектом; «золотой стандарт» в терапии андрогенозависимых заболеваний у женщин.
- Жанин** – низкодозированный оральный контрацептив, содержащий гестаген нового класса – диенгест; обладает выраженным антипролиферативным действием.
- Логест** – самый современный монофазный низкодозированный оральный контрацептив, разработанный для активных женщин; содержит самую низкую дозу гормонов.
- Микрогенон** – комбинированный монофазный низкодозированный оральный контрацептив, самый популярный оральный контрацептив в мире.
- Микролют** – низкодозированный монофазный гестагенный оральный контрацептив (мини-пили).
- Минизистон** – современный низкодозированный оральный контрацептив, сочетающий в себе высокую эффективность и хороший контроль цикла.

- Мирена** – внутриматочная гормональная система с содержанием левоноргестрела, уникальная высокоэффективная контрацепция с дополнительным лечебным эффектом.
- Нова-Т** – внутриматочное средство для предупреждения беременности, имеет особую конструкцию и анатомическую форму.
- Нон-Овлон** – комбинированный монофазный оральный контрацептив, обладающий лечебными свойствами.
- Тризистон** – низкодозированный оральный контрацептив, который имитирует природный гормональный цикл.
- Триквилар** – оральный контрацептив, который имитирует природный гормональный цикл.
- Фемоден** – низкодозированный монофазный оральный контрацептив, который содержит гестаген и оптимально контролирует цикл.
- Ярина** – единственный оральный контрацептив, содержащий дроспиренон – уникальный гестаген с антиминералкортикоидной и антиандрогенной активностью.

#### *Лечение вагинальных инфекций*

- Нео-Пенотран** – первый препарат с оптимальным сочетанием активных компонентов в эффективной дозе для лечения бактериального вагиноза, вагинального кандидоза (молочница) и трихомонадного вагинита.

# Рак молочной железы – не приговор

21 февраля 2007 конференц-зал гостиницы «Золотое кольцо»

Компания «Санофи-авентис» организовала телемост «Стандарты в лечении рака молочной железы», в котором приняли участие врачи из 15 городов России. Обсуждаемая тема – лечение рака молочной железы, актуальна сегодня как никогда. Врачи относят рак молочной железы к заболеванию без ярко выраженных симптомов на начальной стадии развития, поэтому его достаточно сложно выявить самостоятельно на этапе, когда еще можно предотвратить болезнь. На протяжении жизни 1 из 12 женщин в России заболевает раком молочной железы. Рак молочной железы – самое распространенное из онкологических заболеваний у женщин. Но важно понимать, что это одна из немногих болезней, которая излечима на ранних стадиях в 95% случаев. Компания «Санофи-авентис» является экспертом в области онкологии, и в настоящее время обладает одним из лучших портфелей препаратов во всей фармацевтической промышленности. Осознавая свою социальную ответственность перед обществом, компания инвестирует значительные средства на проведения научно-практических конференций. В телемосте приняли участие 400 врачей из 15 городов России. В рамках программы: научные доклады, дискуссии, разбор конкретных клинических случаев.



## Региональная программа по лечению больных раком молочной железы



**И.В. Поддубная**

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Сегодня событие необычное, оно весьма значимое, и очень интересно организовано. Дело в том, что в клинической онкологии рак молочной железы занимает первое место по заболеваемости среди женского населения нашей страны. В связи с этим возникает много проблем: проблемы ранней диагностики, адекватного лечения ранних форм. Часть пациенток приходят к доктору, когда наблюдается значительное распространение болезни, и когда основным методом лечения становится лекарственная терапия, то есть, использование средств с противоопухолевым действием. В такой ситуации самое важное – корректный, правильный выбор лекарственного препарата в той комбинации, которая наилучшая в лечении этой категории женщин. Надо отдать должное, что сегодня на мировом фармацевтическом рынке существует несколько крупных фармацевтических компаний, которые являются создателями, разработчиками и поставщиками уникальных лекарственных средств. Компания «Санофи-авентис» является автором создания препарата, который называется Таксотер. Сочетание этого препарата с другими препаратами на разных этапах лечения рака

молочной железы высокоэффективно и достаточно безопасно. С 2002 года в нашей стране начала функционировать региональная программа по лечению больных раком молочной железы, в которой дается схема лечения Таксотером как основная. Сейчас из 112 онкологических учреждений нашей страны в 52 проводится лечение по этой программе. Оно высокоэффективно, у 2/3 женщин удается добиться эффекта. Эта цифра, которая абсолютно соответствует мировым стандартам. По переносимости это также дает возможность говорить, что эта схема безопасна в опытных руках. Сегодня «Санофи-авентис» предоставила уникальную возможность – в рамках телемоста мы встречаемся с врачами Хабаровска, Красноярска, Томска, Новосибирска, Екатеринбурга, Перми, Уфы, Тюмени, Казани, Краснодара, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга. Мы имеем возможность обсудить разные аспекты этой клинической проблемы с нашими коллегами на местах. Мы вместе, будучи специалистами в этой области, решаем как поступить в данном конкретном случае, как организовать правильный лечебный процесс, используя те, или иные подходы, пользуясь стандартом.

## Ранняя диагностика рака молочной железы

Рак молочной железы относится к излечимым заболеваниям, если он выявлен на ранних стадиях. Для того чтобы этого добиться, нужно наладить процесс ранней диагностики заболевания. Основные же причины низкой выживаемости в России – это не плохая работа врачей и хирургов, а высокий удельный вес запущенных форм опухоли. К сожалению, женщины приходят в 50% случаев с такой стадией, когда современные методы могут лишь отодвинуть проявление заболевания еще на пять лет, иногда на 10 лет, но не излечить. Только регулярное маммографическое обследование дает возможность выявить заболевание на ранней стадии. В России много аппаратуры, техники, но пока нет скрининга. Поэтому удельный вес выявления заболевания на ранних стадиях очень

невелик. И это предопределяет высокую смертность. Как только в какой-то стране вводится общенациональный скрининг, то наблюдается снижение смертности. То есть, раннее лечение, пусть даже хирургическое, дополняемое химиотерапией, современными препаратами, гормональными препаратами приводит к явному сокращению смертности. Что касается лечения, то в последние годы значительно вырос уровень знаний врачей, работающих на периферии. И все же чувствуется, что нужна подготовка среди врачей. Нужны образовательные программы, как для врачей, так и для населения. Потому что у нас редко сами женщины обращаются за помощью к врачам. Должна быть направленная работа с населением. Когда женщины сами обращаются за помощью, то работать легче.



**В.Ф. Семиглазов**  
 д.м.н. профессор, член-корреспондент РАМН  
 генеральный директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

## Ежегодный осмотр, маммография и ультразвуковое исследование

В нашей стране не существует скрининга рака молочной железы. Сегодня самым эффективным, самым информативным методом исследования и диагностики рака молочной железы является рентгеновский – маммография. Причем, вполне естественно, что сегодня техника далеко ушла вперед и современные аппараты позволяют диагностировать рак молочной железы в его доклинической фазе. В свое время в нашем здравоохранении существовала специфическая форма, это четвертое управление, в котором обследование женщин после 35 лет было законодательно закреплено. То есть, вы приходите к стоматологу, а вас направляют маммографический кабинет. Вам необходимо получить санаторно-курортную путевку, вас посылают в маммографический кабинет. Вот таким образом, в системе четвертого управления, рак первой стадии, подчеркиваю, первой стадии, был диагностирован у 80% больных, когда опухоль была размером до двух сантиметров. А такие стадии можно вылечить даже используя только один хирургический метод. Сегодня доказано, что каждая

женщина, которая следит за своим здоровьем, должна знать, что после 35 лет необходимо пройти маммографию. Конкурирующим методом для молодых женщин является метод ультразвуковой томографии. Метод совершенно безболезненный, совершенно спокойный, который не имеет никаких вредных осложнений. Эти два метода сегодня можно поставить во главу угла диагностики. Существует еще методика, которая используется в скрининговых программах – это метод самообследования. То есть, женщина должна знать: когда себя осмотреть и как себя осмотреть. Методика очень простая. Вот эта, казалось бы, очень простая методика в обычной жизни дает очень много. Она позволяет женщине привыкнуть к своим ощущениям, и появление нечего нового заставляет ее обратиться к врачу. Естественно, что никакие экстрасенсы, никакие знакомые и никакие колдуны в этом смысле никогда и никому не помогали. Поэтому, единственный путь, который сегодня можно рекомендовать женщине – это ежегодный осмотр, маммография и ультразвуковое исследование.



**В.П. Летягин**  
 д.м.н. профессор  
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина



## Обеспечить высокий уровень образовательных программ для врачей России



**А.А. Герасимов**

руководитель онкологического направления  
компании «Санофи-авентис»

Сегодняшнее мероприятие – это уникальное мероприятие. И компания «Санофи-авентис» гордится тем, что совместно с российскими онкологами может участвовать в очень важном деле – в организации и проведении программ по ранней диагностике и лечению заболеваний молочной железы. Компания «Санофи-авентис» является ведущей фармацевтической компанией, которая работает во многих странах. Более 100 тыс. сотрудников работают по всему миру. Основные достижения компании – это научные исследования. Наша компания является третьей по величине компанией, которая направляет свои средства на проведение научных исследований. Онкология является приоритетным направлением для компании «Санофи-авентис». В настоящее время 46 препаратов находятся на выходе из клинических исследований, и в скором времени они могут быть зарегистрированы для применения в лечебной практике. Хотел бы обратить ваше внимание, что на выходе находится 18 субстанций, которые могут быть использованы для лечения различных локализаций онкологических заболеваний. Я бы так охарак-

теризовал миссию «Санофи-авентис» в Российской Федерации: цель не столько в том, чтобы предоставить высококачественные лекарственные препараты, сколько в том, чтобы обеспечить высокий уровень образовательных программ в России. И сегодняшняя конференция является одним из примеров этой миссии. Кроме этого, я хотел бы сказать, что компания «Санофи-авентис» очень высоко в своей работе оценивает ответственность и обязательства перед всеми слоями населения. И прежде всего в центре внимания компании «Санофи-авентис» – дети. Компания специально разрабатывает на долгосрочном уровне эти программы в различных странах, в том числе, и в РФ. Примерами такой работы является наша работа с различными фондами, которые работают на благо детей. И вместе с этими фондами, и в частности, с гражданским обществом «Дети России», компания «Санофи-авентис» участвовала в покупке оборудования для детской городской больницы. Собирали средства и специальные лекарства, не онкологические, а другие, для детей, которые страдают неврологическими заболеваниями.



# ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем  
УНИКАЛЬНОЕ



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



**ЩИТ  
И МЕЧ  
ИММУННОЙ  
ЗАЩИТЫ**

- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Оригинальный механизм фармакологического действия
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Идеальная совместимость
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

## Показания к применению:

### Таблетки

(Per№ 001049/02-2002):  
вирусные инфекции  
(грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес),  
кишечные инфекции,  
нейроинфекции

### инъекции

(Per№ 001049/03-2002):  
вирусные инфекции,  
заболевания передаваемые  
половым путем, кишечные  
инфекции, нейроинфекции

### Линимент

(Per№ 001049/01-2002):  
уретриты, баланопаститы,  
вагиниты, стоматиты,  
пародонтиты



**Форма выпуска:** раствор для инъекций 12,5% в ампулах по 5 мл №5; таблетки по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; линимент 5% во флаконах по 5 мл №5 и тубы по 5 мл

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская д.1 стр.3, тел.: 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г.Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФГ-07 от 12 марта 2007 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» на 2007 (комплект № 3-5)	шт	1	660-00	660-00
Итого:					660-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					660-00

Всего наименований 1, на сумму 660.00

Шестьсот шестьдесят рублей 00 копеек

Руководитель предприятия \_\_\_\_\_ (Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер \_\_\_\_\_ (Пяташ И.А.)



# ИНДИНОЛ<sup>®</sup>

Индол-3-карбинол

# ЭПИГАЛЛАТ<sup>®</sup>

Эпигаллокатехин-3-галлат

- *патогенетически обоснованная эффективность при аденомиозе и миоме матки*
- *негормональная природа действующих веществ*
- *клинически доказанная безопасность при длительном приеме\**



**Способ применения:**  
по 2 капсулы 2 раза в день  
в течение 3-6 недель

\*Сидорова И.С. и др. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. // "Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии", 2006, №2

**Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58**

# СРЕДСТВО ОТ МОЛОЧНИЦЫ ДЛЯ МЕНЯ

## Дифлазон®

флуконазол  
капсулы



**Показания** – генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год).

**Дозировка и способ применения:** При вагинальном кандидозе флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть использован в дозе 150 мг 1 раз в мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение. В инструкции описаны рекомендации при совместном применении флуконазола и варфарина, пероральных гипогликемизирующих средств – производных сульфилмочевины, фенитоина, рифампицинома, циклоспорина, теофиллина, цизарпида, рифабутина; дополнительные показания к применению, дозировке и способах применения, побочных действиях, передозировке, особых указаниях, условиях хранения.

**Форма выпуска:** Капсулы по 50 мг, по 7 капсул в блистере. 1 блистер в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. Капсулы по 150 мг, по 1, 2 или 4 капсулы в блистере. 1 блистер в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

**Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

 KRKA