

# РМЖ. Мать и дитя

Russian journal of **Woman and Child Health**

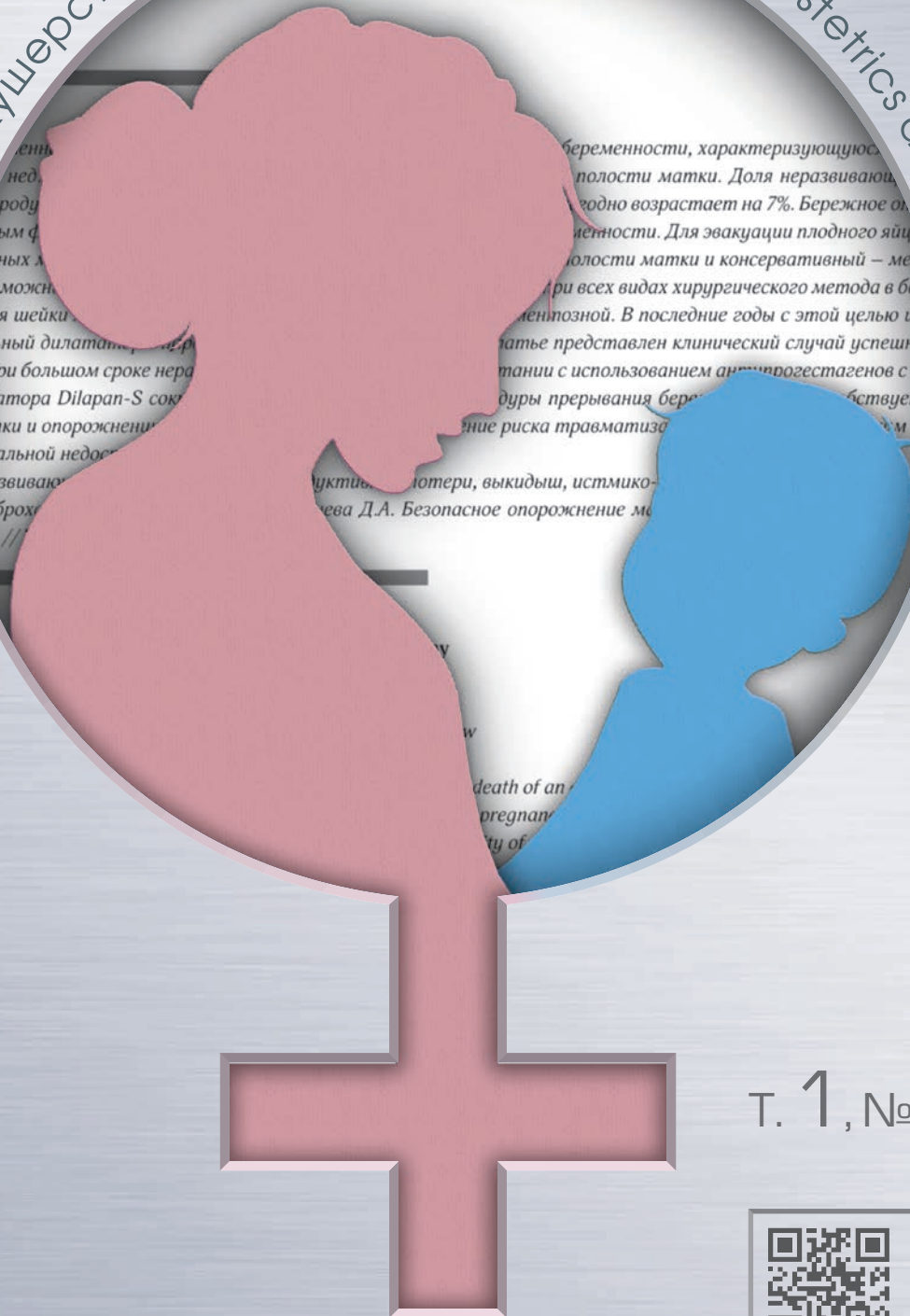
• Тема номера: Акушерство и гинекология • Main topic: Obstetrics and Gynecology •

...ова, профессор И.Ю. ...  
...им. НИ. Пирогова» Минздрава России, Москва

...беременности, характеризующую...  
...полости матки. Доля неразвиваю...  
...одно возрастает на 7%. Бережное о...  
...летности. Для эвакуации плодного яйц...  
...полости матки и консервативный – меди...  
...ри всех видах хирургического метода в боль...  
...ментозной. В последние годы с этой целью ист...  
...атье представлен клинический случай успешного...  
...тании с использованием антрогестагенов с про...  
...дуры прерывания бере... бствует бе...  
...ение риска травматиза... м обра...

...уक्ति... отери, выкидыш, истмико... ст...  
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма... ре...

...death of an...  
...pregnan...  
...ty of...



Т. 1, №2, 2018



9 772618 843003 >

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна**

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Editor-in-Chief: Yulia E. Dobrokhotova,**

professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Берлев Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

**Вальский Дан**, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

**Виссер Джерард Х.А.**, профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

**Геддес Донна**, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Казначеева Лариса Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Малышкина Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

**Павлова Наталия Григорьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

**Паяниди Юлия Геннадьевна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия

**Роговская Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия

**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

**Унанын Ара Леонидович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Урманчеева Адилия Феттеховна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Шабалов Николай Павлович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Школьников Мария Александровна**, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Эберт Андреас**, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

**EDITORIAL BOARD**

**Sergey V. Belmer**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Igor V. Berlev**, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Oleg B. Blyuss**, statistician, Queen Mary University of London, UK

**Dan V. Valsky**, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

**Gerard H.A. Visser**, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

**Donna M. Geddes**, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia

**Natal'ya A. Geppe**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Larisa F. Kaznacheeva**, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Anna I. Malyshkina**, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

**Daniel B. Munblit**, honorary lecturer, Imperial College London, UK

**Natalia G. Pavlova**, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Julia G. Pajanidi**, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

**Gian Carlo Di Renzo**, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy

**Svetlana I. Rogovskaya**, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia

**Natalia I. Tapil'skaya**, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Ara L. Unanyan**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Adilia F. Urmanceeva**, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Nikolay P. Shabalov**, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

**Maria A. Shkolnikova**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Andreas D. Eberf**, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

## PMЖ. Мать и дитя

Т. 1, №2, 2018  
ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,  
ул. Бакунинская, д. 23–41  
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: http://www.rmj.ru

**директор**

А.М. Шутая

**главный редактор**

Ю.Э. Доброхотова

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

И.А. Королева

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.А. Соснина  
С.А. Борткевича

**дизайн**

Д.Б. Баранов  
В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков  
Е.В. Федорова  
Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка  
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Адрес редакции:**

105064, г. Москва, а/я 399

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 249834

Распространяется по подписке (индекс 57974)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС 77–72777

выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

24.12.2018



# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии**  
*И.О. Боровиков, Е.Э. Герасименко, Х.И. Горринг* ..... 108
- Неаблационная подтяжка кожи и электростимуляция мышц тазового дна в послеродовой реабилитации**  
*Ю.Э. Доброхотова, Т.С. Нагиева, Б.А. Слободянюк* ..... 112
- Иммунотерапия как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза**  
*Н.А. Уракова, Т.В. Ипатова* ..... 120
- Острый гестационный цистит (особенности терапии)**  
*И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубина, Е.Э. Герасименко, С.К. Бетмен* ..... 124
- Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс**  
*М.И. Ярмолинская, Е.В. Сулова, М.С. Флорова, А.С. Молотков* ..... 132
- Дисфункция эндотелия как угроза развития гепатостеатоза у детей**  
*Н.Н. Варламова, И.В. Солодкова, Е.В. Синельникова, В.Г. Часнык* ..... 137

## ОБЗОРЫ

- Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы**  
*В.Г. Беспалов* ..... 141
- Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы**  
*И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.Г. Калачёва, Н.К. Тетрашвили, В.И. Демидов* ..... 148
- Влияние повидон-йода на эрадикацию высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с поражением шейки матки**  
*С.О. Дубровина, Л.В. Красильникова, О.А. Ардинцева, М.В. Варичева, Н.С. Циркунова, О.А. Африкян, П.Н. Афанасова, Н.Б. Гаджибекова* ..... 156
- Использование лубрикантов при вульвовагинальной атрофии**  
*Ю.Э. Доброхотова, С.А. Хлынова* ..... 163
- Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях**  
*И.И. Гришин, В.А. Рощина, О.И. Каусева, Ю.Э. Доброхотова* ..... 169

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Подходы к лечению бактериального вагиноза**  
*Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова* ..... 174
- Использование суппозиториев натамицина и кетоконазола при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза**  
*И.И. Иванова, Ю.Э. Доброхотова* ..... 179

# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 1, N2, 2018

LLC «Prime Media»

23-41, Bakuninskaya str.,  
Moscow, 105082, Russian Federation  
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55  
E-mail: postmaster@doctormedia.ru  
WWW address: http://www.rmj.ru

**Director**

Alexandra M. Shutaya

**Editor-in-chief**

Yulia E. Dobrokhotova

**Executive Editor**

Janna G. Oganezova

**Scientific Editor**

Irina A. Koroleva

**Proofreader**

Tatyana V. Deka

**Sales Department**

Olga V. Filatova  
Elena L. Sosnina  
Svetlana A. Bortkevicha

**Design**

Dmitry B. Baranov  
Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov  
Elena A. Shintyapina  
Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Editorial address:

PO box 399, Moscow, 105064,  
Russian Federation

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023,  
Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 249834

Distributed by subscription (index 57972).

Certificate of Media Registration

PI № FS 77-41718

issued by the Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Telecom, Information Technologies  
and Mass Communications

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned  
and are the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does not always  
coincide with the views of the authors.

Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Free for medical institutions  
with the condition of mandatory acquaintance  
with posted advertisements.

Open price

▲ – promoted content.

**Date of issue:**

December 24, 2018

# Contents

## ORIGINAL ARTICLES

- Correction of cyto-biochemical process disorders of cervical mucosa with cervical intraepithelial neoplasia**  
*I.O. Borovikov, E.E. Gerasimenko, H.I. Goring* ..... 108
- Nonablative skin tightening in combination with electromyostimulation of perineal muscle in the postpartum rehabilitation**  
*Yu.E. Dobrokhotova, T.S. Nagieva, B.A. Slobodyanyuk* ..... 112
- Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases**  
*N.A. Urakova, T.V. Ipatova* ..... 120
- Acute gestational cystitis (treatment characteristics)**  
*I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, E.R. Rubinina, E.E. Gerasimenko, S.K. Betmen* ..... 124
- The use of the dopamine agonist cabergoline in the therapy of surgically induced endometriosis in rats**  
*M.I. Yarmolinskaya, E.V. Suslova, M.S. Florova, A.S. Molotkov* ..... 132
- Endothelial dysfunction as a threat of the hepatic steatosis development in children**  
*N.N. Varlamova, I.V. Solodkova, E.V. Sinelnikova, V.G. Chasnyk* ..... 137

## REVIEWS

- Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer**  
*V.G. Bespalov* ..... 141
- Myo-inositol: micronutrient for “fine tuning” of the female reproductive sphere**  
*I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, A.G. Kalacheva, N.K. Tetruashvili, V.I. Demidov* ..... 148
- Povidone-iodine effect on the eradication of highly oncogenic HPV types in women with lesions in the uterine cervix**  
*S.O. Dubovina, L.V. Krasilnikova, O.A. Ardintseva, M.V. Varicheva, N.S. Tsircunova, O.A. Afrikyan, P.N. Afanasova, N.B. Gadzhibekova* ..... 156
- Lubricants application in vulvovaginal atrophy**  
*Yu.E. Dobrokhotova, S.A. Khlynova* ..... 163
- Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities**  
*I.I. Grishin, V.A. Roshchina, O.I. Kauseva, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 169

## CLINICAL PRACTICE

- Approaches to the treatment of bacterial vaginosis**  
*D.M. Ibragimova, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 174
- Use of natamycin and ketoconazole suppositories in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis**  
*I.I. Ivanova, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 179





## Уважаемые коллеги!

Мы предлагаем вам новый выпуск журнала, который содержит актуальные оригинальные статьи, обзоры литературы, статьи в помощь практическому акушеру-гинекологу, описывающие опыт применения тех или иных новых препаратов в лечении гинекологических заболеваний. Так, на сегодняшний день остается злободневной проблема дисплазии шейки матки. Две статьи посвящены изучению процессов протекции прогрессирования диспластического процесса. В одной из них обсуждается влияние на редукцию окислительного потенциала ткани, коррекцию цитобиохимических процессов в слизистой цервикального канала, что обусловит нормализацию гистологического строения. В другой – обсуждается дополнительная возможность эрадикации ВПЧ-инфекции как провоцирующего фактора развития дисплазии. В данном номере рассматриваются вопросы терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, половой системы, особенно при рецидивировании процесса, и способы оптимизации лечения. Определенный интерес представляет терапия воспалительных заболеваний во время беременности, и в данном номере читатели смогут получить ответы на эти сложные вопросы. Всегда особо ценились и ценятся экспериментальные работы в медицине – в этом номере журнала публикуются результаты фундаментального исследования в области лечения эндометриоза.

В данном номере публикуются важные и полезные обзоры по современному лечению мастопатии и профилактике рака молочной железы, альтернативному безоперационному лечению миомы матки, возможности коррекции функционального состояния репродуктивной системы женщины, роли лубрикантов при атрофических процессах вульвы и влагалища.

Наконец, привлекается внимание к послеродовому периоду, когда возможны коррекция начинающегося процесса пролабирования стенок влагалища, профилактика инфекций нижнего полового тракта и нарушения функции тазовых органов, улучшение качества жизни, в первую очередь сексуальной.

В данном журнале мы стараемся не только осветить вопросы женского (материнского) здоровья, но и уделить внимание педиатрическим проблемам, поэтому в этом и последующих номерах вашему вниманию будут предложены материалы от неонатологов, педиатров и различных специалистов в области детской патологии. Так, в этом номере рассматриваются вопросы прогнозирования развития гепатостеатоза у детей и его профилактики.

Мы планируем публиковать квинтэссенцию действующих клинических рекомендаций, протоколов и приказов в виде алгоритмов, это поможет практикующим врачам в их повседневной деятельности. В этом выпуске мы публикуем алгоритм ведения пациенток с дисплазией шейки матки во время беременности и описываем технику взятия мазков на цитологическое исследование.

Главный редактор «PMЖ. Мать и дитя»  
доктор медицинских наук, профессор  
**Юлия Эдуардовна Доброхотова**

# Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Д.м.н. И.О. Боровиков, Е.Э. Герасименко, Х.И. Горринг

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

## РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен опыт применения локальной формы биофлавоноида дигидрокверцетина (Фламена®) в коррекции про-/антиоксидантных локальных нарушений слизистой цервикальной зоны при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I).

**Цель исследования:** оценка возможности коррекции нарушений окислительных процессов в слизистой шейки матки при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях с помощью локального применения препарата дигидрокверцетина (Фламена®).

**Материал и методы:** методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследованы изменения парамагнитных центров слизистой шейки матки у 64 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (30 женщин — контрольная группа). Исследовались свободный оксид азота (NO), реактивные формы кислорода (супероксид-радикалы,  $O_2^-$ ) и липидов (пероксид-радикалы,  $LOO^-$ ). ЭПР-спектры регистрировались на радиоспектрометре «РЭ-1307» (Россия). Цитохимия макрофагов слизистой шейки матки (миелопероксидаза, кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза) изучалась с целью определения их активации в условиях патологического процесса.

**Результаты исследования:** установлено, что при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) поражениях шейки матки легкой степени (CIN I) интенсивность ЭПР-сигнала пероксид-радикалов ( $LOO^-$ ) увеличивается на 278,9% ( $p < 0,05$ ), также регистрируются сигналы супероксид-радикалов ( $O_2^-$ ), которые в контрольной группе не определяются, увеличение интенсивности сигнала ЭПР NO возрастает на 233,3% по сравнению с контролем.

**Заключение:** таким образом, доказано, что в случае ВПЧ-инфицирования в ткани шейки матки происходит интенсификация образования реактивных форм азота и кислорода в эпителиоцитах с изменением молекулярных, субклеточных и клеточных структур, что играет значительную роль в патогенезе заболевания. Эти нарушения могут способствовать малигнизации пораженных клеток и инициации опухолевого процесса. В процессе терапии дигидрокверцетином интенсивность ЭПР-сигнала спин-меченных пероксид-радикалов ( $LOO^-$ ) уменьшилась в 3,8 раза, спин-меченного NO — в 2,4 раза, а супероксид-радикалы ( $O_2^-$ ) практически перестали регистрироваться.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, оксидативный статус, слизистая шейки матки, биофлавоноиды, дигидрокверцетин, Фламена.

**Для цитирования:** Боровиков И.О., Герасименко Е.Э., Горринг Х.И. Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):108–111.

## Correction of cyto-biochemical process disorders of cervical mucosa with cervical intraepithelial neoplasia

I.O. Borovikov, E.E. Gerasimenko, H.I. Gorrington

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

The article describes the experience of using a topical form of bioflavonoid dihydroquercetin (Flamena®) in the correction of pro-/antioxidant local disorders of cervical mucosa with a mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN I).

**Aim:** to evaluate the possibility of correcting disorders of oxidative processes in the cervical mucosa with cervical intraepithelial neoplasia using topical application of the drug dihydroquercetin (Flamena®).

**Patients and Methods:** an electron paramagnetic resonance (EPR) method was used to study changes in the paramagnetic centers of the cervical mucosa in 64 women with mild cervical intraepithelial neoplasia (30 women — the control group). Free nitrogen oxide (NO), reactive forms of oxygen (superoxide radicals,  $O_2^-$ ) and lipids (peroxide radicals,  $LOO^-$ ) were studied. The EPR spectra were recorded on an RE-1307 radio spectrometer (Russia). Cytochemistry of macrophages of the cervical mucosa (myeloperoxidase, acid phosphatase and nonspecific esterase) was studied in order to determine their activation under the conditions of the pathological process.

**Results:** It was found that in the case of mild HPV-associated cervical neoplasia (CIN I), the intensity of the EPR signal of peroxide radicals ( $LOO^-$ ) increases by 278.9% ( $p < 0.05$ ), and signals of superoxide radicals ( $O_2^-$ ) are also recorded that are not detected in the group, an enhancement in the intensity of the EPR signal of NO increases by 233.3% compared with the control.

**Conclusion:** thus, it has been proven that in the case of HPV infection in cervical tissue, there is an intensification of the formation of reactive forms of nitrogen and oxygen in epithelial cells, with changes in molecular, subcellular and cellular structures, which plays a significant role in the pathogenesis of the disease. These disorders can contribute to the malignancy of the affected cells and the initiation of the tumor process. During therapy with dihydroquercetin, the intensity of the EPR signal of spin-labeled peroxide radicals ( $LOO^-$ ) decreased 3.8 times, spin-labeled NO — 2.4 times, and superoxide radicals ( $O_2^-$ ) practically stopped to be recorded.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, oxidative status, cervical mucosa, bioflavonoids, dihydroquercetin, Flamena.

**For citation:** Borovikov I.O., Gerasimenko E.E., Gorrington H.I. Correction of cyto-biochemical process disorders of cervical mucosa with cervical intraepithelial neoplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):108–111.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из самых распространенных и контагиозных заболеваний, передающихся половым путем, является папилломавирусная инфекция (ПВИ). Актуальность проблемы диагностики, патогенеза и совершенствования терапии данного заболевания обусловлена, во-первых, крайне высокой частотой распространения инфекции: число инфицированных в мире за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз [1–3]. Во-вторых, ПВИ сложна для диагностики и лечения: более 15% женщин, не имеющих симптомов ПВИ, являются ее носительницами и источниками передачи [4], и хотя существует много методов лечения ПВИ, частота рецидивов инфекции остается высокой, ни один из методов не является полностью эффективным [2, 5]. Возникает необходимость длительного последующего наблюдения за больными, т. к. не исключена опасность развития рецидивов и малигнизации [6, 7]. В-третьих, вирус папилломы человека (ВПЧ) рассматривается как этиологический фактор развития рака шейки матки [7, 8]. Поэтому изучение факторов патогенеза ВПЧ-поражения шейки матки представляет особую актуальность.

В патогенезе каждого паранеопластического процесса значительную роль играют молекулярные и субклеточные механизмы: нарушение транспорта электронов, усиление образования генераторов свободных форм кислорода и пероксид-радикалов, понижение антиоксидантной активности крови [6–8]. За счет воздействий свободных радикалов происходит повреждение клеточных структур, что приводит к патологическим изменениям в тканях с возможным запуском неопластических процессов [9, 10].

Дигидрохверцетин входит в группу биофлавоноидов — водорастворимых веществ растительного происхождения. Биофлавоноиды содержатся в листьях, цветах и плодах многих растений [9–14]. В большом количестве дигидрохверцетин содержится в корневой части лиственницы сибирской и даурской [10, 11]. Этот биофлавоноид относится к группе витамина Р. В связи с исключительными антиоксидантными свойствами дигидрохверцетин через защиту ДНК от продуктов метаболизма активизирует иммунную систему человека, мобилизуя защитные силы организма, замедляет процессы старения, предотвращает развитие различных патологий [9–13]. Дигидрохверцетин обладает антиоксидантной, капилляропротекторной, противовоспалительной, гепатопротекторной, репродуктивной активностью. Под его воздействием свободные радикалы могут восстанавливаться в стабильную молекулярную форму, не способную участвовать в цепи аутоокисления [10, 12–14].

В настоящее время в российской фармакологии появился новый уникальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс с липосомальной формой дигидрохверцетина, содержащий лишь природные компоненты: дигидрохверцетин (0,4%), лецитин (3%), глицин (5%) и антисептик растительного происхождения (0,01%) — **Фламена**<sup>®</sup> гель вагинальный («Фламена», Россия) (ТУ9393-002-78083079-2008; регистрационное удостоверение № ФСР2010/06687; сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ26.В00369). Данный лекарственный комплекс способен купировать локальные воспалительные процессы, стимулировать регенерационные процессы, способствует восстановлению клеточных мембран, нормализации клеточного метаболизма и регуляции свободнорадикальных процессов. Все вышеперечисленное делает логичным применение данного препарата в комплексном лечении фоновых заболеваний шейки матки.

**Цель исследования:** оценка возможности коррекции нарушений окислительных процессов в слизистой шейки матки при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях с помощью локального применения препарата дигидрохверцетина (Фламена<sup>®</sup>).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 64 пациентки, находившиеся на лечении в базовой акушерско-гинекологической клинике КубГМУ, женских консультациях № 4 и № 5 г. Краснодара, Краевым перинатальным центром ГБУЗ ДККБ, у которых выявлена легкая степень цервикального интраэпителиального поражения (CIN I). Также в обследование были включены 30 условно здоровых женщин, проходивших плановый медосмотр (группа цитобиохимического контроля). Диагноз CIN I устанавливался на основании клинико-микробиологического и цитологического обследования (жидкостная цитология — Pap-smear test). Диагностику инфицированности различными типами ВПЧ проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Оценка окислительных процессов в слизистой шейки матки: определение NO, реактивных форм кислорода (супероксид-радикалы, O<sup>2-</sup>) и липидов (пероксид-радикалы, LOO<sup>-</sup>). В основе метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) лежит феномен поглощения микроволнового излучения сверхвысоких частот частицами, обладающими некомпенсированным магнитным моментом. Образцы цервикального смыва помещали в полиэтиленовые трубочки диаметром 0,5 см и длиной 1–1,5 см и замораживали при температуре жидкого азота (-196 °С). ЭПР-спектры регистрировались на радиоспектрометре «РЭ-1307» (Россия), снабженном компьютерной программой накопления сигналов. Определение свободного NO в образцах цервикального смыва — спин-метка диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (SIGMA) 1,75 мг/мл жидкости, O<sup>2-</sup> — спин-ловушка 5,5-диметил-1-пирилин-N-оксид (DETC) (SIGMA) 5 мг/мл, LOO<sup>-</sup> — спин-ловушка α-фенил-терт-бутилнитрон (PBN) (SIGMA) 50 мг/мл жидкости.

Цитохимия макрофагов слизистой шейки матки изучалась с целью определения их активации в условиях патологического процесса: кислую фосфатазу (КФ) определяли по Burstone в модификации Zeza, миелопероксидазу (МПО) — по Gracham и Karnovsky, неспецифическую эстеразу (НЭ) — по Burus и Nayhoe. Регистрацию активности ферментов макрофагов проводили по среднему цитохимическому показателю (СЦП).

Всем пациенткам, которым на основании клинико-микробиологического исследования был поставлен диагноз CIN I, проведена топическая терапия препаратом дигидрохверцетина — Фламена<sup>®</sup> в виде вагинального геля (вагинальный комплект — покрытие раневое гелевое), который применялся 1 р./сут в течение 10 дней.

Исследование про-/антиоксидантной системы и цитохимии макрофагов проводили через 10 и 30 дней после окончания терапии дигидрохверцетином.

Статистическую обработку данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения — системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008), достоверным считали различие при p<0,05. Для оценки корреляционных взаимосвязей отдельных изучаемых параметров использовали коэффициент Пирсона (r).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что при CIN I интенсивность ЭПР-сигнала пероксид-радикалов (LOO<sup>-</sup>) увеличивается в 2,8 раза, регистрируются сигналы супероксид-радикалов (O<sup>2-</sup>), которые в контрольной группе не выявляются, также возрастает в 2,3 раза по сравнению с контролем интенсивность ЭПР-сигнала NO (рис. 1).

Анализ окислительных процессов в шейке матки при CIN I в процессе терапии (через 10 дней после окончания лечения дигидрохверцетином) выявил, что интенсивность ЭПР-сигнала LOO<sup>-</sup> снизилась в 3,8 раза (p<0,005), NO — в 2,4 раза, а O<sup>2-</sup> практически перестали регистрироваться (табл. 1). Через 1 мес. после окончания терапии не было выявлено существенной динамики по данным параметрам, кроме еще более существенного снижения активности пероксид-радикалов (в 4,2 раза от исходного уровня), т. е. практически до границы нивелирования.

В настоящее время доказано, что МПО в присутствии перекиси водорода и окисляемого кофактора действует против различных микроорганизмов и участвует в их детоксикации [12, 13], при этом образуя в фагоцитах сильную бактерицидную систему. По количеству пероксидазоположительных макрофагов и по содержанию в них активного фермента можно судить о потенциальной защитной активности слизи, в т. ч. и при воспалении урогенитальной системы, вызванном ВПЧ-инфицированием.

Активность МПО у больных CIN была более чем на треть (p<0,05) ниже таковой, определенной у группы цитобиохимического контроля (табл. 2; рис. 2), при этом активность КФ, отображающая функциональную активность макрофагов, практически не отличалась от соответствующего параметра контроля, тогда как активность НЭ, отражающая субактивационные свойства макрофагов, находилась на достоверно более низком уровне (p<0,05). В процессе лечения дигидрохверцетином (на 10-е сут после окончания терапии)

выявлено достоверное повышение активности МПО на 61% (p<0,01), КФ — на 62% (p<0,001) и НЭ — в 4,2 раза (p<0,001) (рис. 3). Через 30 дней от момента окончания лечения активность МПО практически не изменилась и, несмотря на некоторое превышение, достоверно не отличалась от значений контроля. Активность КФ и, в особенности, НЭ также снижалась, приближаясь к значениям группы контроля.

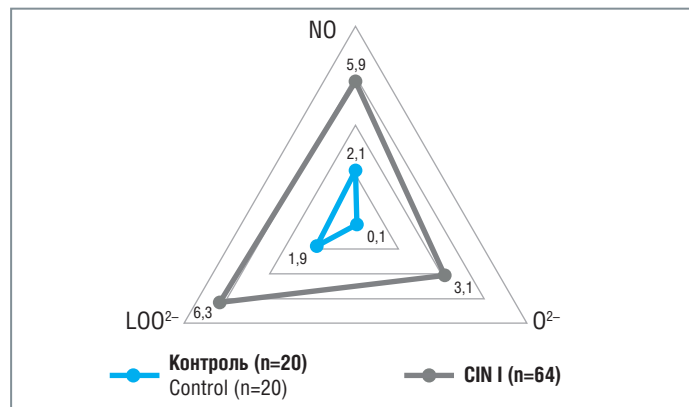


Рис. 1. Состояние окислительной системы слизистой шейки матки

Fig. 1. Condition of the oxidative system of the cervical mucosa

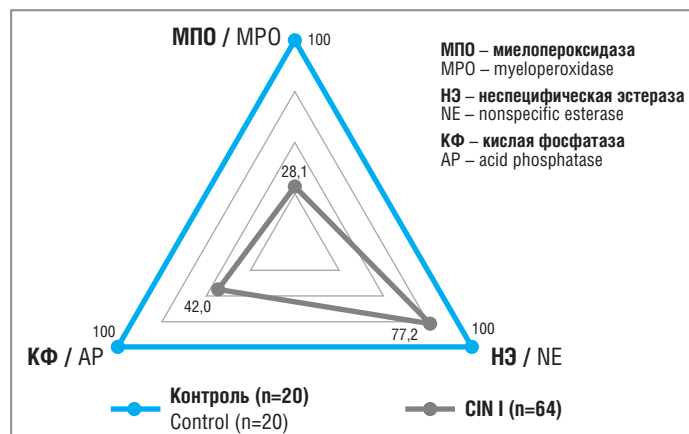


Рис. 2. Активность ферментов макрофагов цервикальной зоны (% от контроля)

Fig. 2. Enzyme activity of macrophages of the cervical zone (% of control)

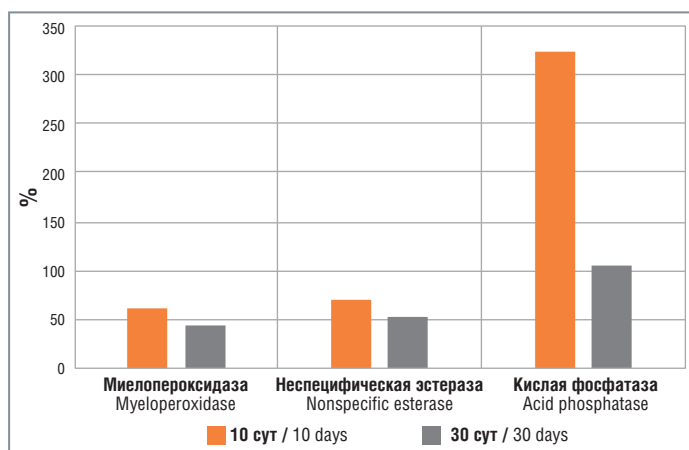


Рис. 3. Ферменты макрофагов цервикальной зоны в процессе лечения

Fig. 3. Macrophage enzymes in the cervical zone during treatment

Таблица 1. Состояние окислительной системы слизистой шейки матки в процессе терапии

Table 1. Condition of the oxidative system of the cervical mucosa during treatment

Радикалы, нМ/г·ч Radicals, nM/g·h	NO	O <sup>2-</sup>	LOO <sup>-</sup>
Контроль / Control	2,1±0,19	0±0,02	1,9±0,14
До терапии / Before treatment	5,9±1,18	3,1±0,27	6,3±1,62
10 дней / 10 days	2,5±0,21	0,1±0,03	1,8±0,16
30 дней / 30 days	2,8±0,38	0,1±0,04	1,1±0,12

Таблица 2. Активность ферментов (СЦП) макрофагов цервикальной зоны

Table 2. Enzyme activity (ACI) of macrophages of the cervical zone

Ферменты макрофагов цервикальной слизи Macrophages enzymes of the cervical zone	Миелопероксидаза Myeloperoxidase	Кислая фосфатаза Acid phosphatase	Неспецифическая эстераза Nonspecific esterase
Контроль (n=30) Control (n=30)	161,1±11,4	131,4±6,1	89,3±5,9
CIN I (n=64)	45,3±3,7	101,4±6,2	37,5±3,1



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из анализа результатов исследований, можно заключить, что в случае ВПЧ-инфицирования в ткани шейки матки происходит активация оксидативных систем с образованием реактивных форм азота и кислорода, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных структур и играют значительную роль в патогенезе заболевания и утяжелении степени поражения. Эти нарушения могут способствовать малигнизации пораженных клеток и инициации опухолевого процесса. Применение препарата, содержащего биофлавоноид дигидрохверцетин (Фламена®), способствует нормализации оксидативных процессов в слизистой шейки матки, что в дальнейшем может способствовать нивелированию неопластических процессов в ней и выздоровлению. Кроме того, нормализуя активность ферментной системы макрофагов цервикальной зоны, дигидрохверцетин способствует повышению локального иммунитета с возможностью элиминации клеток, пораженных ВПЧ.

## Литература/References

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008:32. [Apolihina I.A. Virus genital infection in women. M.: GEOTAR-Media. 2008;32 (in Russ.).]
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: из-во НГМА, 2012:21. [Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Papillomavirus infection. M.: Medical book; Nizhny Novgorod: NGMA. 2012:21 (in Russ.).]
3. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: (руководство практикующего врача). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015:144. [Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix: (The guidance of a practicing physician). M.: GEOTAR-Media. 2015:144 (in Russ.).]
4. Васильев М.М., Богатырева И.И., Котова Л.К. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. М., 2014:124. [Vasiliev M.M., Bogatyryeva I.I., Kotov L.K. Modern aspects of papillomavirus infection of the urogenital tract. M., 2014:124 (in Russ.).]
5. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. М., 2008:32. [Molochkov V.A., Kiselev V.I., Rudykh I.V., Scherbo S.N. Virus Infection-clinic, diagnosis, treatment: Manual for Doctors. M., 2008:32 (in Russ.).]
6. Gross G., Jablonska S., Pfister H. Genital Papillomavirus Infections Modern Diagnosis and Treatment. — Springer-Verlag, 2013:449.
7. Snijders P., van den Brule A., Meijer C. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. J. Pathology. 2013;201:1–6.
8. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012: 383. [Cervical pathology and genital infections / ed. prof. V.N. Prilepskaya. M.: MEDpress-inform. 2012:383 (in Russ.).]
9. Алиев О.И., Маслов М.Ю. Антирадикальная активность экдистерон- и флавоноидсодержащих растительных экстрактов. Проблемы экспериментальной и клинической медицины. 2006;1:45–47.

- [Aliyev O.I., Maslov M.Yu. Antiradical activity ekdisteron- and flavonoids herbal extracts. Problems of experimental and clinical medicine. 2006;1:45–47 (in Russ.).]
10. Achike F., Kwan C. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;30:605–615.
11. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология). Руководство для врачей. СПб.: Санкт-Петербургский институт фармации, 2010:428. [Makarov M.N., Makarov V.G. Molecular Biology of flavonoids (chemistry, biochemistry, pharmacology). A guide for doctors. SPb.: St. Petersburg Institute of Pharmacy, 2010:428 (in Russ.).]
12. Эммануэль Н.М., Захарова Н.А., Тюкавкина Н.А. Антирадикальная эффективность некоторых природных фенольных соединений. Ж. общей химии. 2012;6:1414–1420. [Emmanuel N.M., Zakharova N.A., Tjukavkina N.A. Antiradical effectiveness of some natural phenolic compounds. J. General Chemistry. 2012; 6:1414–1420 (in Russ.).]
13. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантные свойства дигидрохверцетина. Биофизика. 2006;3(41):620–624. [Teselkin Yu.O., Zhambalova B.A., Babenkova I.V. et al. Antioxidant properties Dihydroquercetin. Biophysics. 2006;3(41):620–624 (in Russ.).]
14. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. и др. Диквертин — новое антиоксидантное и капиллярпротекторное средство. Хим-фарм. журнал. 2015;9:61–64. [Kolhir V.K., Tjukavkina N.A., Bykov V.A. et al. Dikvertin is a new antioxidant and capillary protective agent. Chem-Pharm. Mag. 2015;9:61–64 (in Russ.).]

**Сведения об авторах:** Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Герасименко Евгения Эдуардовна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Горринг Хава Израйловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. **Контактная информация:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.10.2018.

**About the authors:** Igor O. Borovikov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Evgeniya E. Gerasimenko — clinical resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Gorrin I. Hava — graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Kuban State Medical University. 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. **Contact information:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received 16.10.2018.**

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

# ФЛАМЕНА®

## ИНТРАВАГИНАЛЬНЫЙ ГЕЛЬ

- Липосомальный комплекс «ФЛАМЕНА» — препарат вашего выбора для профилактики, моно- и комплексного лечения гинекологических заболеваний, а также применения в хирургии, пластической хирургии и репродуктологии.
- Высокая эффективность в сокращении сроков заживления ран и купировании воспалительных процессов подтверждена в ходе доклинического и клинического применения.

**«ФЛАМЕНА» ЗНАЧИТЕЛЬНО ИЗМЕНИТ ВАШ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ!**

Производитель: Научная компания «Фламена», www.flamena-a.ru, e-mail: info@flamena-a.ru, Instagram: flamena\_a, тел.: +7(918)083-12-88



## Неабляционная подтяжка кожи и электростимуляция мышц тазового дна в послеродовой реабилитации

Профессор Ю.Э. Доброхотова, Т.С. Нагиева, к.м.н. Б.А. Слободянюк

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить эффективность применения портативной электромиостимуляции мышц промежности и радиоволнового лифтинга тканей вульвы в рамках комбинированного метода профилактики и консервативной коррекции дисфункции тазового дна (ДТД) у пациенток в позднем послеродовом периоде.

**Материал и методы:** в исследование были включены 34 пациентки репродуктивного возраста с начальными проявлениями ДТД и клиническими формами пролапса гениталий не выше I степени по POP-Q. Основная группа — 18 человек, из них пролапс гениталий I степени был выявлен у 6 пациенток. Контрольная группа — 16 человек, у 5 пациенток наблюдалось опущение стенок влагалища I степени. Методы исследования включали сбор анамнеза, анализ жалоб, визуальный осмотр промежности с проведением функциональных тестов и перинеометрии, влагалищно-абдоминальное исследование, лабораторное исследование, трансвагинальное и трансперинеальное ультразвуковое исследование (УЗИ), проводилось анкетирование. Пациентки основной группы после предварительного обучения самостоятельно осуществляли тренировку мышц тазового дна с помощью портативного электромиостимулятора с параллельным курсом радиоволнового лифтинга на аппарате Сургитрон™ DF® S5 (США) по технологии Pelleve.

**Результаты исследования:** у пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы контроля по результатам анкетирования, перинеометрии и оценки силы сокращения мышц тазового дна по Оксфордской шкале нами было выявлено достоверное уменьшение симптомов ДТД ( $p < 0,05$ ) на фоне электромиостимуляции в сочетании с процедурами радиоволнового лифтинга в области промежности. Изменения ультразвуковых параметров, наблюдаемые в ходе трансперинеального УЗИ в основной и контрольной группах через 3 мес. от начала реабилитационной программы, оказались статистически незначимыми.

**Заключение:** воздействие на ткани вульвы и промежности с помощью радиоволнового излучения определенного спектра на аппарате Сургитрон™ DF® S5 по технологии Pelleve в сочетании с портативной электромиостимуляцией мышц тазового дна является эффективной комбинированной методикой и оказывает воздействие на нескольких уровнях: вульва и ткани промежности, поперечно-полосатая мускулатура тазового дна.

**Ключевые слова:** дисфункция тазового дна, синдром релаксированного влагалища, послеродовый пролапс, электромиостимуляция, радиоволновой лифтинг.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Слободянюк Б.А. Неабляционная подтяжка кожи и электростимуляция мышц тазового дна в послеродовой реабилитации. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):112–118.

## Nonablative skin tightening in combination with electromyostimulation of perineal muscle in the postpartum rehabilitation

Yu.E. Dobrokhotova, T.S. Nagieva, B.A. Slobodyanyuk

Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to determine the effectiveness of the use of portable electric stimulation of the perineal muscles and radiowave lifting of tissues of the vulva in the course of combined method of prevention and conservative correction of pelvic floor dysfunction (PFD) in patients in the late postpartum period.

**Patients and Methods:** the study included 34 patients of reproductive age with initial manifestations of PFD and clinical forms of genital prolapse no higher than grade I according to POP-Q. Main group — 18 people, of which genital prolapse of grade I was detected in 6 patients. Control group — 16 people; colpoptosis of grade I was observed in 5 patients. Study methods included history taking, analysis of complaints, visual inspection of the perineum with functional tests and perineometry, vaginal-abdominal examination, laboratory examination,

*transvaginal and transperineal ultrasound, and a survey. Patients of the main group after preliminary training, independently carried out the training of the pelvic floor muscles using a portable electromyostimulator with a parallel course of radiowave lifting with the Surgitron™ DF® S5 (USA) device according to the Pelleve technology.*

**Results:** *in patients of the main group compared to patients in the control group, according to the results of the survey, perineometry and assessment of pelvic floor muscle contraction (according to the Oxford scale), a significant decrease in PFD symptoms was manifested ( $p < 0.05$ ) against a background of the electromyostimulation in combination with perineal radiowave lifting procedures. Changes in ultrasound parameters observed during transperineal ultrasound in the main and control groups 3 months after the start of the rehabilitation program were not statistically significant.*

**Conclusion:** *an effect on the tissues of the vulva and perineum using radiowave radiation of a specific spectrum with the Surgitron™ DF® S5 device according to the Pelleve technology in combination with portable electromyostimulation of the pelvic floor muscles is an effective combination technique and affects at several levels: vulva and perineal tissues; striated pelvic floor muscle.*

**Key words:** *pelvic floor dysfunction, vaginal relaxation syndrome, postpartum prolapse, electromyostimulation, radiowave lifting.*

**For citation:** *Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S., Slobodyanyuk B.A. Nonablative skin tightening in combination with electromyostimulation of perineal muscle in the postpartum rehabilitation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):112–118.*

## ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция тазового дна (ДТД) наблюдается у 31,4% женщин репродуктивного возраста [1]. Неспецифическая клиническая картина данной патологии обуславливает сложности ее своевременной диагностики и коррекции. Такие проявления несостоятельности мышц тазового дна, как пролапс гениталий, хроническая тазовая боль, расстройства в сексуальной сфере, анальная инконтиненция, стрессовое недержание мочи, рецидивирующий бактериальный вагиноз, значительно снижают качество жизни пациенток [2–5].

В зарубежной литературе начальные стадии пролапса гениталий рассматривают в рамках синдрома релаксированного влагалища [6]. Синдром вагинальной релаксации — синдром «широкого влагалища», «вагинальная слабость» (vaginal relaxation syndrome, vaginal laxity, vaginal looseness) — это потеря стенками влагалища тонуса и их изначальной упругости, увеличение объема влагалища. Естественное увеличение объема влагалища происходит у женщин в результате родов. Синдром вагинальной релаксации регистрируется у 24% пациенток после первых родов [7].

Роды являются основной причиной несостоятельности мышц тазового дна. В литературе сведения о роли выполненных в родах эпизиотомий и эпизиоррафий, веса ребенка при рождении, разрывов промежности, длительности потужного периода значительно разнятся. Так, по мнению ряда авторов, разрыв промежности в родах не повышает риск развития у женщин ДТД, а эпизиотомии, выполненные с целью профилактики травм промежности в родах, не имеют адекватной доказательной базы [8, 9]. Тогда как другие исследователи рассматривают травму промежности как основной фактор риска развития несостоятельности мышц тазового дна в будущем [10, 11].

В настоящий момент развитие пролапса гениталий и ассоциированных с ним состояний рассматривают в рамках интегральной теории, в основе которой — объяснение клинических проявлений ДТД с позиции нарушения конкретных анатомических соотношений между мышечно-связочными структурами таза. Удержание органов малого таза в физиологическом положении обеспечивают пубоуретральная связка, сухожильная дуга промежности, промежностное тело, крестцово-маточная и кардинальная связки [12]. Анатомические изменения половых органов

и опорных структур органов малого таза приводят к перерастяжению указанных структур. Во время родового акта в соответствии с биомеханизмом родов головка плода оказывает давление на мускулатуру тазового дна и родовые пути роженицы, обуславливая формирование дефектов фасций таза. Это определяет развитие несостоятельности тазового дна у большинства пациенток.

Крайне важно в первые 6–8 нед. после родов распознать «тревожные звоночки» ДТД: зияние половой щели, рецидивирующие нарушения микробиотоза, «хлюпающие» звуки при половом акте, попадание воздуха во влагалище при физических нагрузках, диспареунию, сексуальную дисфункцию, разбрызгивание струи мочи, анальную инконтиненцию, чтобы разработать эффективную программу реабилитации.

Послеродовая реабилитация — это комплекс лечебно-профилактических процедур, направленных на восстановление физического и психологического здоровья женщины после родов.

В распоряжении современного акушера-гинеколога имеется широкий спектр методов и возможностей адекватной профилактики и коррекции несостоятельности мышц тазового дна [13–15]. Особую популярность ввиду малой инвазивности и достижения видимого результата за короткие сроки приобретают методы эстетической гинекологии, в частности воздействие на ткани вульвы и влагалища различными видами энергии [16–18]. Опубликован ряд работ, демонстрирующих положительные результаты применения высокочастотных токов при мочевиной инконтиненции и сексуальной дисфункции [19, 20].

У пациенток в позднем послеродовом периоде могут наблюдаться как прямые проявления несостоятельности мышц тазового дна (пролапс гениталий, мочевиная и/или анальная инконтиненция), так и косвенные: сухость влагалища, нарушения микробиотоза, попадание воздуха во влагалище вследствие недостаточно плотного смыкания половых губ. Это необходимо учитывать при разработке алгоритма послеродовой реабилитации тазового дна. На наш взгляд, оправданно применение у данного контингента пациенток комбинированных методик реабилитации, позволяющих осуществлять раннюю, поэтапную профилактику симптомов ДТД, включающую воздействие на вульву, промежность и непосредственно мышцы тазового дна.

**Целью исследования** явилось повышение качества жизни пациенток в позднем послеродовом периоде путем разработки и внедрения эффективного алгоритма комбинированной методики реабилитации мышц тазового дна.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 34 пациентки, у которых с момента родов прошло 4 нед. Пациентки предъявляли жалобы, ассоциированные как с ранними симптомами несостоятельности мышц тазового дна, так и с опущением половых органов. Исследование было выполнено на базе отделения гинекологии ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». Возраст пациенток находился в пределах 25–33 лет. В основную группу вошли 18 человек, опущение половых органов I степени (по классификации POP-Q — Pelvic Organ Prolapse Quantification System) зарегистрировано у 6 пациенток. В контрольную группу вошли 16 человек, у 5 из которых был диагностирован генитальный пролапс I степени (по POP-Q). *Критериями включения* явились: желание пациентки участвовать в исследовании; наличие симптомов несостоятельности мышц тазового дна, сохраняющихся спустя 4 нед. после родов. *Критерии исключения*: беременность, пролапс гениталий по POP-Q II степени и выше, соматическая патология в стадии декомпенсации, пороки развития мочеполовой системы, операции на органах малого таза, острые воспалительные заболевания органов малого таза и урогенитального тракта; онкопатология (в т. ч. в анамнезе); заболевания кожи в активной фазе, венерические заболевания, эпилепсия. *Методы исследования* включали проблемно-ориентированный сбор анамнеза, тщательный анализ жалоб. При сборе анамнеза особое внимание уделялось паритету родов, возрасту пациенток, наличию опущения половых органов, предшествовавшего родам; индексу массы тела и травмам промежности в анамнезе.

Нами проводились объективный осмотр, гинекологический осмотр с параллельным проведением функциональных проб на предмет выявления мочевого инконтиненции; анализ результатов стандартного клинико-лабораторного исследования и анкетирования. Анкетирование по PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory) проводилось с целью выявления симптомов генитального пролапса и дискоординации в работе сфинктера мочевого пузыря и анальных сфинктеров. Анкетирование FSFI-19 (Female Sexual Function Index) применялось для исследования сексуальной функции пациенток на основе 6 показателей: половое влечение, чувствительность и возбудимость, смазка, оргастичность, удовлетворенность половой жизнью, дискомфорт/боль при коитусе или после него. С целью оценки сексуальной функции у пациенток с генитальным пролапсом и/или мочевого инконтиненцией применялась анкета PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire). В зависимости от суммарного количества баллов результаты анкетирования интерпретировали следующим образом: от 0 до 10 баллов — ухудшение; от 11 до 20 баллов — без перемен, от 21 до 30 баллов — улучшение состояния сексуальной функции, от 31 до 40 баллов — хороший результат, от 41 до 48 баллов — отличный результат [21].

С целью выявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как предполагаемого фактора риска развития несостоятельности мышц тазового дна нами были оценены критерии диагностики патологии соединительной тка-

ни [22]. Критерии дифференцированы на 3 группы: малые признаки, большие признаки и тяжелые проявления ДСТ. За каждый критерий в 3 группах начислялось по 1, 2 и 3 балла соответственно. Сумма баллов до 9 оценивалась нами как легкая степень тяжести (маловыраженная), 10–16 — средняя степень тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжелая степень (выраженная).

Оценка состояния промежности до и после применения реабилитационной методики выполнялась путем визуального осмотра с определением длины интроитуса, высоты промежности, состояния половой щели, степени растяжения вульварного кольца при помощи разведения указательного и среднего пальцев; оценки состояния старых рубцов, наличия геморроидальных узлов. Для выявления симптомов каловой и мочевого инконтиненции нами были выполнены кашлевая проба и проба Вальсальвы [23, 24]. Степень пролапса определялась исходя из классификации POP-Q. При бимануальном исследовании оценивалась сила мышц тазового дна по интенсивности их произвольного сжатия. Оценка функции *mm. levator ani* по интенсивности их произвольного сжатия проводилась с использованием Оксфордской балльной шкалы [25].

Среди объективных методов особого внимания заслуживали перинеометрия, трансвагинальное и промежностное УЗИ. Перинеометрия проводилась цифровым перинеометром по следующей методике: силиконовый баллон вводился на 7–8 см во влагалище с последующим нагнетанием воздуха в баллон до 55 мм рт. ст., далее оценивалось, насколько пациентка могла увеличить показания давления в баллоне минимум на 2 с при втяжении заднего прохода.

При промежностном УЗИ учитывались такие показатели, как угол отклонения продольной оси уретры от вертикальной оси тела в покое ( $\alpha$ ) и при пробе Вальсальвы ( $\alpha_1$ ), задний уретровезикальный угол в покое ( $\beta$ ), величина отклонения угла  $\beta$  при пробе Вальсальвы ( $\beta_1$ ), толщина *m. bulbocavernosus*, толщина *m. puborectalis*, высота сухожильного центра.

Реабилитация функций тазового дна у пациенток основной группы начиналась через 1 мес. после родов, а весь период наблюдения составлял 3 мес. Пациенткам из контрольной группы были даны рекомендации касательно модификации образа жизни, рационального питания, соблюдения режима физической активности и отдыха. Пациентки основной группы после предварительного обучения самостоятельно осуществляли тренировку мышц тазового дна с помощью портативного устройства для электромиостимуляции с интравагинальным электродом в течение 3 мес., ежедневно по 30 мин, с учетом индивидуально переносимой, комфортной интенсивности воздействия. В режиме укрепления мышц на портативном миостимуляторе сила тока и напряжение регулировались пациенткой в пределах 0–80 мАч и 0–40 вольт соответственно (14 уровней градации). Импульсация проводилась по 200 мс в течение 5 с. Пауза между импульсами составляла также 5 с. Частоты были следующими: 10 Гц — 5 мин, 35 Гц — 5 мин, 50 Гц — 10 мин, 35 Гц — 5 мин и 10 Гц — 5 мин.

Параллельно был проведен курс радиоволнового воздействия аппаратом Сургитрон™ DF® S5 (США) по технологии Pelleve в области вульвы с целью достижения лифтинг-эффекта, сужения входа во влагалище, улучшения местного кровообращения, устранения сексуальной дисфункции. Курс радиоволнового лифтинга составил 4 процедуры по 25 мин с интервалом 2 нед. Частота воздействия — 4 МГц, интенсивность воздействия — 20 ед.

После завершения курса послеродового восстановления нами были проанализированы предъявляемые жалобы, результаты оценки состояния промежности и перинеометрии, данные промежностного эхографического исследования.

Статистическая обработка данных и анализ результатов выполнены на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Word и электронных таблиц Microsoft Excel. Статистические расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ Statistica v 7.0. При распределениях, отличавшихся от нормального, прибегали к методам непараметрической статистики (критерий Манна — Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты оценивались в динамике у пациенток исследуемой группы и группы контроля на амбулаторном уровне. Повторная оценка результатов осуществлялась по завершении реабилитационной программы с целью определения контрольной группы, в которой коррекция не проводилась.

Среди потенциальных причин развития несостоятельности мышц тазового дна у женщин до родов оценивались: паритет родов, возраст, избыточная масса тела, генитальный пролапс, склонность к запорам, наличие симптомов ДСТ, травмы промежности в предыдущих родах. Как следует из полученных данных, в числе исследуемых преобладали пациентки с паритетом I (35,3%) и II (52,9%). Доля пациенток старше 30 лет составила 26,4%. Значение индекса массы тела превышало нормальные показатели у 19 пациенток (55,9%).

В ходе визуального осмотра промежности, гинекологического осмотра и выполнения функциональных тестов пролапс гениталий I ст. по POP-Q выявлен у 32,4% женщин. Зияние половой щели, склонность к запорам и варикозная болезнь в анамнезе выявлены в 35,3, 52,9 и 61,8% случаев соответственно. Малые признаки ДСТ выявлены у 25 пациенток (75,3%).

В таблице 1 приведены данные относительно фактора риска развития ДТД в родах, из них следует, что в 75,3%

случаев второй период родов имел физиологическую продолжительность и лишь в 23,5% случаев имели место быстрые роды. На долю стремительных родов приходилось не более 1% случаев. Однако разрывы мягких тканей родовых путей и оперативные пособия в виде эпизиотомии имели место в 38,2 и 41,2% случаев соответственно. Роды крупным плодом наблюдались менее чем в 1% случаев.

Анализ жалоб пациенток основной и контрольной групп в позднем послеродовом периоде и через 3 мес. от момента первого осмотра продемонстрировал достоверное уменьшение симптомов ДТД в основной группе ( $p < 0,001$ ). Показатели изменений в жалобах пациенток контрольной группы были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Анкетирование PFDI-20, позволяющее выявить симптомы генитального пролапса и дискоординации в работе сфинктера мочевого пузыря и анальных сфинктеров, показало достоверную ( $p < 0,05$ ) регрессию симптомов несостоятельности мышц тазового дна у пациенток основной группы при оценке этого параметра после реабилитации в сравнении с исходными значениями (рис. 1).

Согласно опроснику FSFI-19 улучшение в сексуальной сфере после применения методики электромиостимуляции мышц тазового дна в сочетании с радиоволновым лифтингом вульвы отметили 12 пациенток (66,7%) основной группы. В контрольной группе у 11 пациенток результаты тестирования достоверно не менялись ( $p > 0,05$ ), у 5 пациенток наблюдалась положительная динамика, что составило 68,8 и 31,2% случаев соответственно от общего числа испытуемых в контрольной группе.

Анкетирование по PISQ-12 продемонстрировало улучшение сексуальной функции в 38,9% случаев, хороший в 22,2% и отличный в 11,1% случаев применения методики реабилитации (табл. 3).

В результате анкетирования у 16 пациенток были выявлены признаки ДСТ. Легкая степень ДСТ наблюдалась у 12 пациенток, умеренно выраженная дисплазия — у 3 пациенток, выраженная — у 1 пациентки.

Среди субъективных параметров учитывалось визуальное улучшение состояния промежности (лифтинг больших и малых половых губ, сужение входа во влагалище, более быстрое по сравнению с контрольной группой заживление рубцов на коже промежности), которое отмечено у 8 пациенток (53,3%).

Средний показатель силы сокращений мышц промежности до и после реабилитационной программы у пациенток, проходящих комбинированную программу реабилитации, был равен 2,66 и 3,44 балла соответственно, что достоверно отличалось от показателей в контрольной группе (2,97 и 3,05 балла через 3 мес. от первого осмотра),  $p < 0,05$ .

По данным перинеометрии средняя сила сжатия мышц промежности через 4 нед. после родов у пациенток основной группы была равна 57,8 мм рт. ст., контрольной группы — 58,8 мм рт. ст. Повторная оценка данного параметра после завершения реабилитационной программы выявила достоверное увеличение среднего значения силы сокращений мышц промежности в основной группе по сравнению с таковым в группе контроля — 69,8 мм рт. ст. и 61 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ).

Применяемые в данном исследовании критерии оценки ультразвуковых параметров опираются на данные М.А. Чечневой [26]. Среднее значение высоты сухожильного центра у пациенток основной группы через 4 нед. после родов составило 1,43 см, что несколько ниже нор-

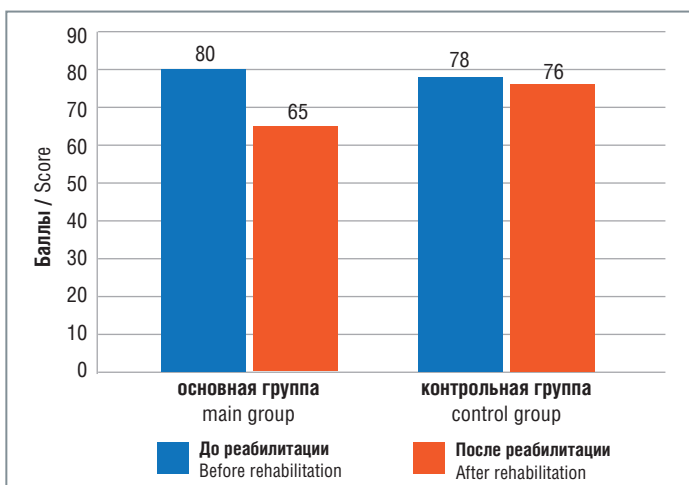
**Таблица 1.** Предполагаемые акушерские факторы риска развития несостоятельности мышц тазового дна в родах  
**Table 1.** Estimated obstetric risk factors for pelvic floor muscle dysfunction during labor

Оцениваемые параметры Parameters evaluated	Число пациенток Number of patients
Физиологические роды Physiologic birth	25
Быстрые роды Oxytocia	8
Стремительные роды Accelerated labor	1
Разрывы мягких тканей родовых путей Soft tissue tears of the birth canal	13
Эпизиотомия/эпизиоррафия Episiotomy/episiorrhaphy	14
Вес ребенка при рождении до 4000 г Birth weight less than 4000 g	31
Вес ребенка при рождении 4000 г и более Birth weight over 4000 g	3

**Таблица 2.** Выявленные жалобы

**Table 2.** Revealed complaints

Жалобы Complaints	Поздний послеродовой период Late postpartum period		Через 4 мес. после родов 4 months after labor	
	Основная группа Main group n=18	Контрольная группа Control group n=16	Основная группа Main group n=18	Контрольная группа Control group n=16
Болевые ощущения внизу живота Lower abdominal pain sense	11	8	3	6
Потеря мочи по каплям при кашле или чихании Loss of urine drop by drop when coughing or sneezing	3	2	0	2
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	11	13	3	11
Никтурия Nocturia	1	1	0	1
Чувство недостаточного опорожнения мочевого пузыря Sense of insufficient urinary bladder emptying	8	6	2	5
Интенсивные позывы к мочеиспусканию Intense urination	1	0	0	2
Отсутствие позыва к мочеиспусканию Absence of urination	4	3	0	2
Онемение в промежности Perineum numbness	11	8	3	6
Склонность к запорам Tendency to constipation	9	11	5	9
Обострение хронического геморроя Acute exacerbation of a chronic hemorrhoids	13	11	4	9
Чувство недостаточного опорожнения прямой кишки при дефекации Sense of insufficient emptying of the rectum during defecation	8	6	2	5
Анальная инконтиненция Fecal incontinence	0	0	0	0
Боль при дефекации Pain during defecation	10	6	3	4
Диспареуния Dyspareunia	16	12	5	10
Аноргазмия Anorgasmia	15	12	6	12
Хлюпающие звуки при половом акте "Squishes during intercourse"	14	12	9	12



**Рис. 1.** Среднее значение баллов по опроснику PFDI-20  
**Fig. 1.** The average score on the questionnaire PFDI-20

**Таблица 3.** Результаты анкетирования пациенток основной группы по PISQ-12

**Table 3.** PISQ-12 questionnaire of patients of the main group

Баллы Points	Пациентки основной группы, n=18 Patients of the main group, n=18	
	Количество / Quantity	%
0-10 баллов 0-10 points	2	11,1
11-20 баллов 11-20 points	3	16,7
21-30 баллов 21-30 points	7	38,9
31-40 баллов 31-40 points	4	22,2
41-48 баллов 41-48 points	2	11,1

мы (2–2,5 см). Средние значения углов  $\alpha$  и  $\alpha_1$  – 25,4° и 39,5° соответственно;  $\beta$  – 124,7°, среднее значение величины отклонения угла  $\beta$  при пробе Вальсальвы – 2,3°. Средний показатель толщины *m. bulbocavernosus* составил 1,4 см. У данной группы пациенток выявлено выраженное уменьшение толщины *m. puborectalis* – в среднем до 6,6 мм. Согласно проведенному нами статистическому анализу полученных результатов достоверного изменения ультразвуковых параметров у пациенток основной группы до и после комбинированной методики профилактики и коррекции ДТД не выявлено ( $p > 0,05$ ). Изменения ультразвуковых параметров у пациенток основной и контрольной групп через 4 мес. после родов оказались статистически незначимыми (рис. 2 а, б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа предполагаемых причин развития несостоятельности мышц тазового дна в послеродовом периоде подтвердилась роль таких факторов риска, как избыточная масса тела, нарушение стула по типу хронических запоров, ДСТ, разрывы и эпизиотомия в предыдущих и настоящих родах, существование пролапса гениталий и начальных проявлений ДТД до родов; четкой связи между продолжи-

тельностью второго периода родов, массой плода и проявлениями ДТД в позднем послеродовом периоде не было выявлено. У пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы контроля по результатам анкетирования выявлено статистически значимое уменьшение симптомов ДТД ( $p < 0,05$ ) на фоне электромиостимуляции в сочетании с процедурами радиоволнового лифтинга в области промежности и вульвы. Согласно полученным данным периметрии и результатам оценки силы сокращения мышц промежности по Оксфордской шкале выявлено статистически значимое увеличение силы сокращения мускулатуры тазового дна у пациенток основной группы по сравнению с таковой в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Вариабельность эхографических параметров, наблюдаемая в результате УЗИ в обеих группах через 3 мес. от начала реабилитационной программы, оказалась статистически незначимой. Данный факт может быть обусловлен незначительными исходными отклонениями определяемых ультразвуковых параметров у пациенток обеих групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления несостоятельности мышц тазового дна, выявленные в послеродовом периоде, нуждаются в коррекции, т. к. оказывают негативное влияние на все сферы жизни пациенток. Радиоволновой интимный лифтинг по технологии Pelleve в комплексе с тренировкой мышц промежности при помощи электрической миостимуляции, на наш взгляд, достаточно эффективен. Разработанная нами комбинированная программа реабилитации позволяет осуществлять воздействие на нескольких уровнях: вульва, промежность, поперечно-полосатая мускулатура тазового дна. Это определяет перспективы для качественной своевременной коррекции ДТД и развивающейся в ее рамках вагинальной релаксации, повышает качество жизни пациенток в позднем послеродовом периоде.

## Литература

1. Seok M. Treatment of vaginal relaxation syndrome with an Erbium: YAG Laser using 90° & 360° scanning scopes. A pilot study & short-term results. *Laser ther.* 2014;23(2):129–138. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-11.
2. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А. Микробиоценоз генитального тракта женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:80.
3. Faubion S.S., Shuster L.T., Bharucha A.E. Recognition and management of nonrelaxing pelvic floor dysfunction. *Mayo Clinic Proc.* 2012;87(2):187–193.
4. Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А. Влияние ранних форм пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста. *Академический журнал Западной Сибири.* 2016;12(1):65–67.
5. Камоева С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков. *Лечение и профилактика.* 2013;2(6):88–93.
6. Pauls R.N., Fellner A.N., Davila G.W. Vaginal laxity: a poorly understood quality of life problem; a survey of physician members of the International Urogynecological Association (IUGA). *Int Urogynecol J.* 2012;23:1435–1448.
7. Dietz H.P., Stankiewicz M., Atan I.K. et al. Vaginal laxity: what does this symptom mean? *Int Urogynecol J.* 2018;29(5):723–728. DOI: 10.1007/s00192–017–3426–0.
8. Leeman L., Rogers R., Borders N. et al. The Effect of Perineal Lacerations on Pelvic Floor Function and Anatomy at 6 Months Postpartum in a Prospective Cohort of Nulliparous Women. *Birth.* 2016;43(4):293–302. DOI: 10.1111/birt.12258. Epub 2016 Oct 31.
9. Jiang H., Qian X., Carroli G., Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(2):CD000081. DOI: 10.1002/14651858.CD000081.pub3. Review.
10. Abdool Z., Dietz H.P., Lindeque B.G. Prolapse symptoms are associated with abnormal functional anatomy of the pelvic floor. *Int Urogynecol J.* 2017;28(9):1387–1391. DOI: 10.1007/s00192–017–3280–0. Epub 2017 Feb 2.
11. Shek K.L., Green K., Hall J. et al. Perineal and vaginal tears are clinical markers for occult levator ani trauma: a retrospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):224–227. DOI: 10.1002/uog.14856. Epub 2016 Jan 13.
12. Liedl B., Inoue H., Sekiguchi Y. et al. Update of the Integral Theory and System for Management of Pelvic Floor Dysfunction in Females. *Eur Urol Suppl.* 2017(1. <https://doi.org/10.1016/j.eurups.2017.01.001>).

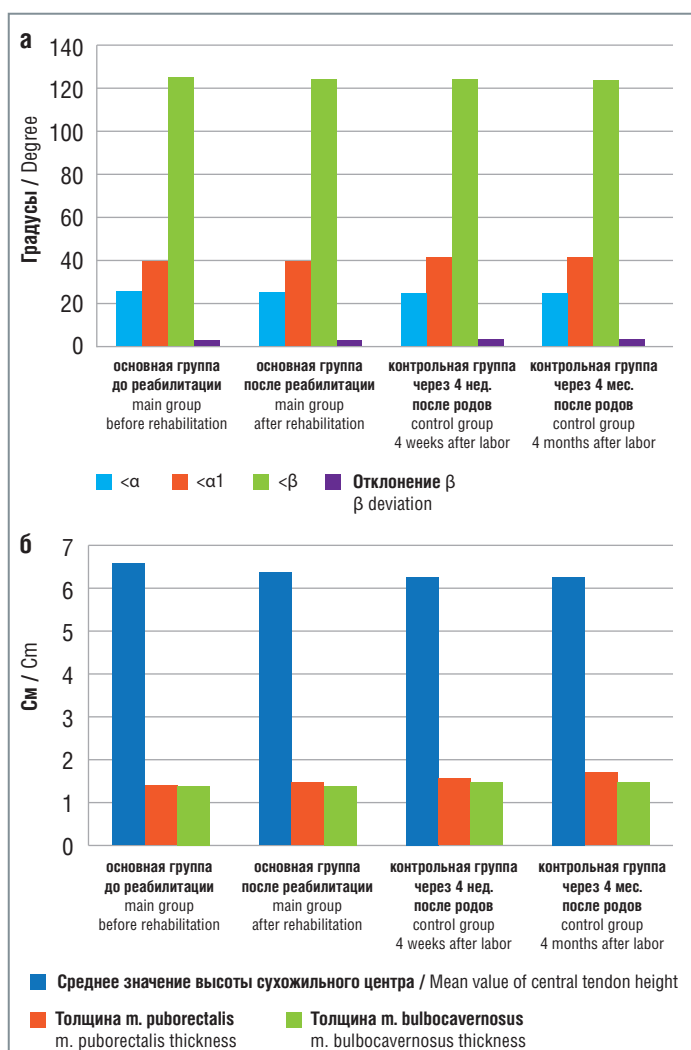


Рис. 2. Результаты промежностного ультразвукового исследования

Fig. 2. Results of perineal ultrasound

13. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища — необходимость реабилитации в послеродовом периоде. Российский медицинский журнал. 2017;15:1121–1124.
14. Woodley S.J., Boyle R., Cody J.D. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 22(12): CD007471. DOI: 10.1002/14651858.CD007471.pub3.
15. Eisenberg V., Kafri R. Should every woman after labor be offered pelvic floor physiotherapy? Harefuah. 2018;157(1):34–37.
16. Sekiguchi Y., Utsugisawa Y., Azekosi Y. et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: nonsurgical outpatient procedure for vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction using low-energy radiofrequency thermal therapy. Womens Health (Larchmt). 2013;22(9):775–781.
17. Clark Z. Labial tissue rejuvenation and sexual function improvement using a novel noninvasive focused monopolar radio frequency device. Cosmet Laser Ther. 2017;30:1–5. DOI: 10.1080/14764172.2017.1368565.
18. Blaganje M., Šćepanović D., Žgur L. et al. Non-ablative Er: YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;224:153–158. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.038.
19. Fističić I., Sorta Bilajac Turina I., Fističić N., Marton I. Short time efficacy and safety of focused monopolar radiofrequency device for labial laxity improvement-noninvasive labia tissue tightening. A prospective cohort study. Lasers Surg Med. 2016; 48(3):254–259. DOI: 10.1002/lsm.22450.
20. Krychman M., Rowan C.G., Allan B.B. et al. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The VIVEVE I Randomized Controlled Trial. Sex Med. 2017;14(2):215–225.
21. Рыжков С.В., Остапенко А.В., Шабунина Е.Ю. и др. Оценка сексуальной функции у женщин после оперативного лечения пролапса гениталий и/или недержания мочи при напряжении. Современные проблемы науки и образования. 2011;6.
22. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;9(4):15–18.
23. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М. и др. Перионеология: Учебное пособие. М.: РУДН; 2008:256.
24. Коршунов М.Ю. Пропалс тазовых органов у женщин: персонализированный подход к диагностике, хирургической коррекции и оценке результатов лечения. Дисс. ... д.м.н. СПб., 2016.
25. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А. Пессарии — новые модели и новые возможности. Медицинский совет. 2013;6:102–105.
26. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснопольская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. Под ред. В.И. Краснопольского М.: Медпресс, 2016:132.
16. Sekiguchi Y., Utsugisawa Y., Azekosi Y. et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: nonsurgical outpatient procedure for vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction using low-energy radiofrequency thermal therapy. Womens Health (Larchmt). 2013;22(9):775–781.
17. Clark Z. Labial tissue rejuvenation and sexual function improvement using a novel noninvasive focused monopolar radio frequency device. Cosmet Laser Ther. 2017;30:1–5. DOI: 10.1080/14764172.2017.1368565.
18. Blaganje M., Šćepanović D., Žgur L. et al. Non-ablative Er: YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;224:153–158. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.038.
19. Fističić I., Sorta Bilajac Turina I., Fističić N., Marton I. Short time efficacy and safety of focused monopolar radiofrequency device for labial laxity improvement-noninvasive labia tissue tightening. A prospective cohort study. Lasers Surg Med. 2016; 48(3):254–259. DOI: 10.1002/lsm.22450.
20. Krychman M., Rowan C.G., Allan B.B. et al. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The VIVEVE I Randomized Controlled Trial. Sex Med. 2017;14(2):215–225.
21. Ryzhkov S.V., Ostapenko A.V., Shabunina E. Yu. et al. Evaluation of sexual function in women after surgical treatment of genital prolapse and / or urinary incontinence. Modern problems of science and education. 2011;6 (in Russ.).
22. Il'ina I. Yu., Dobrokhotova Yu.E., Zhdanova M.S. Effect of connective tissue dysplasia on the development of genital prolapse. The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2009;9(4):15–18 (in Russ.).
23. [Radzinsky V. Ye., Shalaev O.N., Durandin Yu.M. et al. Perionology: Textbook. M.: RUDN; 2008: 256 (in Russ.).
24. Korshunov M. Yu. Pelvic organs prolapse in women: personalized approach to diagnostics, surgical correction and evaluation of the therapy results. Doctoral dissertation. Saint-Petersburg, 2016 (in Russ.).
25. Schneiderman M.G., Apolikhina I.A. Pessaries — new models and new opportunities. Medicinskij sovet/Medical council. 2013;6:102–105 (in Russ.).
26. Chechneva M.A., Buyanova S.N., Popov A.A., Krasnopskaya I.V. Ultrasound diagnosis of genital prolapse and urinary incontinence in women. Ed. Krasnopsky V.I. M.: Medpress, 2016:132 (in Russ.).

## References

1. Seok M. Treatment of vaginal relaxation syndrome with an Erbium: YAG Laser using 90° & 360° scanning scopes. A pilot study & short-term results. Laser ther. 2014;23(2):129–138. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-11.
2. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Mandrykina Zh.A. Microbiocenosis of the genital tract of women. M.: GEOTAR-Media, 2014:80 (in Russ.).
3. Faubion S.S., Shuster L.T., Bharucha A.E. Recognition and management of nonrelaxing pelvic floor dysfunction. Mayo Clinic Proc. 2012;87(2):187–193.
4. Kolesnikova S.N., Dubinskaya E.D., Babicheva I.A. Influence of early forms of pelvic organ prolapse on the quality of life of women of reproductive age. Academic Journal of Western Siberia. 2016;12(1):65–67 (in Russ.).
5. Kamoeva S.V. Early diagnosis of developing prolapse of pelvic organs in women of reproductive age in the absence of clinical signs. Treatment and prevention. 2013;2(6):88–93 (in Russ.).
6. Pauls R.N., Fellner A.N., Davila G.W. Vaginal laxity: a poorly understood quality of life problem; a survey of physician members of the International Urogynecological Association (IUGA). Int Urogynecol J. 2012;23:1435–1448.
7. Dietz H.P., Stankiewicz M., Atan I.K. et al. Vaginal laxity: what does this symptom mean? Int Urogynecol J. 2018;29(5):723–728. DOI: 10.1007/s00192-017-3426-0.
8. Leeman L., Rogers R., Borders N. et al. The Effect of Perineal Lacerations on Pelvic Floor Function and Anatomy at 6 Months Postpartum in a Prospective Cohort of Nulliparous Women. Birth. 2016;43(4):293–302. DOI: 10.1111/birt.12258. Epub 2016 Oct 31.
9. Jiang H., Qian X., Carroli G., Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(2): CD000081. DOI: 10.1002/14651858.CD000081.pub3. Review.
10. Abdool Z., Dietz H.P., Lindeque B.G. Prolapse symptoms are associated with abnormal functional anatomy of the pelvic floor. Int Urogynecol J. 2017;28(9):1387–1391. DOI: 10.1007/s00192-017-3280-0. Epub 2017 Feb 2.
11. Shek K.L., Green K., Hall J. et al. Perineal and vaginal tears are clinical markers for occult levator ani trauma: a retrospective observational study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(2):224–227. DOI: 10.1002/uog.14856. Epub 2016 Jan 13.
12. Liedl B., Inoue H., Sekiguchi Y. et al. Update of the Integral Theory and System for Management of Pelvic Floor Dysfunction in Females. Eur Urol Suppl. 2017(1. https://doi.org/10.1016/j.eursup.2017.01.001).
13. Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S. Pelvic floor dysfunction in women of the reproductive period, the syndrome of a relaxed vagina — the need for rehabilitation in the postpartum period. Russian medical journal. 2017;15:1121–1124 (in Russ.).
14. Woodley S.J., Boyle R., Cody J.D. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 22(12): CD007471. DOI: 10.1002/14651858.CD007471.pub3. Review.
15. Eisenberg V., Kafri R. Should every woman after labor be offered pelvic floor physiotherapy? Harefuah. 2018;157(1):34–37.

**Сведения об авторах:** Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии; Нагиева Тамара Сафияр кызы — аспирант кафедры акушерства и гинекологии; Слободянюк Борис Александрович — к.м.н., врач акушер-гинеколог. ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1. **Контактная информация:** Нагиева Тамара Сафияр кызы, e-mail: kosolapyi2013@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.11.2018.**

**About the authors:** Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Tamara S.K. Nagieva — graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology; Boris A. Slobodyanyuk — MD, PhD, obstetrician-gynecologist. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Tamara S.K. Nagieva, e-mail: kosolapyi2013@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 02.11.2018.**





НОВИНКА

# ЭЛЕВИТ®



RU.77.99.88.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017

## Элевит® 1-й триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный<sup>1</sup> комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов<sup>2</sup> в форме «чистого» метафолина со 100%\* усвоением.



Уникальная<sup>1</sup> полная формула<sup>3</sup>, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

L.RU.MKT.CC.05.2018.2271

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Иммунотерапия как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза

К.м.н. Н.А. Уракова<sup>1</sup>, Т.В. Ипатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> БУЗ УР «Завьяловская РБ МЗ УР», Завьялово, Россия

## РЕЗЮМЕ

Проблема распространенности ограниченных воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин детородного возраста остается весьма актуальной. Установлено, что центральную роль в этиологии и патогенезе локальных ВЗОМТ у женщин играют патогенные микроорганизмы. Применение антимикробных и противовоспалительных препаратов зачастую не является достаточным для достижения устойчивого клинического эффекта. В последние годы показано, что возможность повышения эффективности стандартного лечения связана с применением иммунотерапии. Аминодигидрофталазиндион натрия относится к иммуномодуляторам с противовоспалительным действием, доказана его эффективность в лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний.

**Цель исследования:** оценить эффективность курсовой иммунотерапии аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) при включении в стандартное лечение локальных ВЗОМТ у женщин детородного возраста.

**Материал и методы:** проведено наблюдательное исследование с участием 140 женщин детородного возраста, имеющих локальные ВЗОМТ. Всем пациенткам проводилась терапия антимикробными препаратами и пробиотиками, в основной группе (n=70) был назначен Галавит®. Проведены клинические наблюдения за динамикой симптомов воспаления половых органов до и после лечения (через 3 мес.) в основной группе и в контрольной группе (n=70), получающей стандартную терапию.

**Результаты исследования:** курсовое применение Галавита повышает эффективность комплексного лечения ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста. Курс иммунотерапии препаратом Галавит® снижает болевые ощущения при пальпации, уменьшает гнойные и слизистые выделения, снижает диспареунию, зуд и жжение статистически значимо у большей доли пациенток в сравнении с контрольной группой.

**Заключение:** проведение комплексной терапии с использованием препарата Галавит® повышает эффективность лечения ВЗОМТ у женщин.

**Ключевые слова:** женщины, детородный возраст, локальные воспалительные заболевания органов малого таза, боль, выделения, антибактериальная терапия, иммунотерапия, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

**Для цитирования:** Уракова Н.А., Ипатова Т.В. Иммунотерапия как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):120–123.

## Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases

N.A. Urakova<sup>1</sup>, T.V. Ipatova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Zavyalovskaya District Hospital, Zavyalovo, Russian Federation

## ABSTRACT

The problem of the prevalence of limited pelvic inflammatory diseases in women of childbearing age remains highly relevant. It has been established that pathogenic microorganisms play a central role in the etiology and pathogenesis of localized pelvic inflammatory diseases in women. An application of antimicrobial and anti-inflammatory drugs is often not sufficient to achieve a stable clinical effect. In recent years, it has been shown that the possibility of increasing the effectiveness of standard treatment is associated with the use of immunotherapy. Aminodihydrophthalasindione sodium refers to immunomodulators with anti-inflammatory action; proved its effectiveness in the treatment of various infectious and inflammatory diseases.

**Aim:** to evaluate the effectiveness of a course of immunotherapy with aminodihydrophthalasindione sodium (Galavit®) when standard treatment of pelvic inflammatory diseases is included in women of childbearing age.

**Patients and Methods:** an observational study was conducted with 140 women of childbearing age with localized pelvic inflammatory diseases. All patients received antimicrobial and eubiotic therapy; in the main group (n=70) Galavit® was prescribed. Clinical observations were made of the symptoms dynamics of genital organs inflammation before and after treatment (after 3 months) in the main and control group (n=70) with standard therapy.

**Results:** it was shown that the course of Galavit® increases the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases in women of reproductive age. It was revealed that the course of immunotherapy with Galavit® reduces pain in women with palpation, reduces

*purulent and mucous discharge, reduces dyspareunia, itching, and burning, which is statistically significant in a larger proportion of patients compared with the control group.*

**Conclusion:** *comprehensive therapy with the application of Galavit® increases the effectiveness of treatment of pelvic inflammatory diseases in women.*

**Key words:** *women, childbearing age, localized pelvic inflammatory diseases, pain, discharge, antibacterial therapy, immunotherapy, aminodihydrophthalasindione sodium, Galavit.*

**For citation:** *Urakova N.A., Ipatova T.V. Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):120–123.*

## ВВЕДЕНИЕ

Главной задачей врача акушера-гинеколога в женской консультации является оказание высококвалифицированной профилактической и лечебной помощи, укрепление репродуктивного здоровья женщины. Более половины (65%) женщин, ежедневно обращающихся за амбулаторной помощью, — это пациентки с обострениями хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Высокая актуальность проблемы ВЗОМТ определяется неуклонным ростом частоты хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы и инфекций, передаваемых половым путем. При этом стандартная терапия ВЗОМТ недостаточно эффективна и зачастую приводит к нестойкой ремиссии воспалительных заболеваний, во многом из-за устойчивости возбудителей к противомикробным препаратам [1].

В этих условиях одним из перспективных способов повышения эффективности существующих стандартов лечения ВЗОМТ может стать дополнение их курсом иммунотерапии. Так, в последние годы в стандарты лечения ВЗОМТ включают иммуномодуляторы [1]. Показано, что применение **аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®)** позволяет нормализовать активность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Эти данные указывают на возможность применения аминодигидрофталазиндиона натрия в виде курсовой иммунотерапии с целью повышения эффективности стандартного лечения воспалительных заболеваний женских репродуктивных органов [2–8]. Однако схемы применения аминодигидрофталазиндиона натрия в курсовой иммунотерапии ВЗОМТ у женщин остаются не до конца разработанными.

**Цель исследования** — разработка схемы курсовой иммунотерапии с использованием отечественного лекарственного препарата Галавит® и оценка эффективности его применения в составе стандартной терапии локальных ВЗОМТ у женщин детородного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационное исследование были включены 140 пациенток, обратившихся в женскую консультацию в период с января по март 2018 г., с диагнозами: N70.1 — хронический сальпингит и оофорит, N70.0 — острый сальпингит и оофорит, N71.9 — воспалительные болезни матки неуточненные. Средний возраст пациенток составил  $28,59 \pm 4,16$  года (от 18 до 40 лет), из них 40% имели высшее образование, 60% — среднее специальное образование. Каждая 2-я женщина состояла в зарегистрированном браке. Вредные привычки имели четверть женщин (злоупотребление алкоголем — 10%, курение — 15%). По данным гинекологического анамнеза, 30% женщин прибегали ранее

к медицинскому аборт, 70% рожали, у 45% была неразвивающаяся беременность, у 25% беременностей не было. Ранее 2/3 пациенток болели ВЗОМТ, а у 55% прежде выявлялись *Chlamidia trachomatis* (30%), *Mycoplasma hominis* (35%), *Ureaplasma urealyticum* (35%), бактериальный вагиноз (30%).

Все пациентки были подвергнуты комплексному обследованию с уточнением этиологии и локализации воспалительного процесса, его субъективной и объективной оценкой. После назначения этиопатогенетической терапии проводили контроль коррекции микробиоценоза и оценку состояния здоровья пациентки. Оценку тяжести болевого синдрома проводили по модифицированному опроснику болевого синдрома Бибероглу и Бермана (mB&B). Окончательная эффективность лечения оценивалась через 3 мес. после его завершения. Для этого были проведены стандартные анализы крови и мочи; бактериоскопические исследования биологических материалов, полученных из цервикального канала, уретры и влагалища, и отделяемого из цервикального канала с определением состава флоры и ее чувствительности к антибиотикам; исследование для выявления *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis* путем полимеразной цепной реакции.

Все женщины получили стандартную комплексную терапию, включающую пероральные антибактериальные и антипротозойные препараты для интравагинального введения, назначенные исходя из выявленной чувствительности микроорганизмов, в средних терапевтических разовых и курсовых дозах.

Женщины были разделены на 2 равные группы методом случайной выборки. *Основную группу* составили 70 пациенток, которым стандартное лечение было дополнено курсом иммунотерапии с помощью отечественного иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®). *Контрольную группу* составили 70 пациенток, получавших стандартную терапию. В зависимости от тяжести течения ВЗОМТ препарат Галавит® применяли ректально и/или внутримышечно после завершения комплексного стандартного лечения. Пациентки с частыми рецидивами и тяжелым течением ВЗОМТ получали иммуномодулирующий препарат по следующей схеме: внутримышечно в дозе 200 мг, затем 3 дня по 100 мг ежедневно, далее — по 100 мг через день 5 инъекций (всего на курс 10 инъекций); затем переходили на ректальное введение препарата: по 100 мг (1 суппозиторий) через день (курс — 10 суппозитория). Пациентки с редкими обострениями или вялотекущими формами ВЗОМТ получали Галавит® по следующей схеме: 5 дней по 1 суппозиторию, затем по 1 суппозиторию через день (всего на курс 20 суппозитория). Данный режим применения препара-

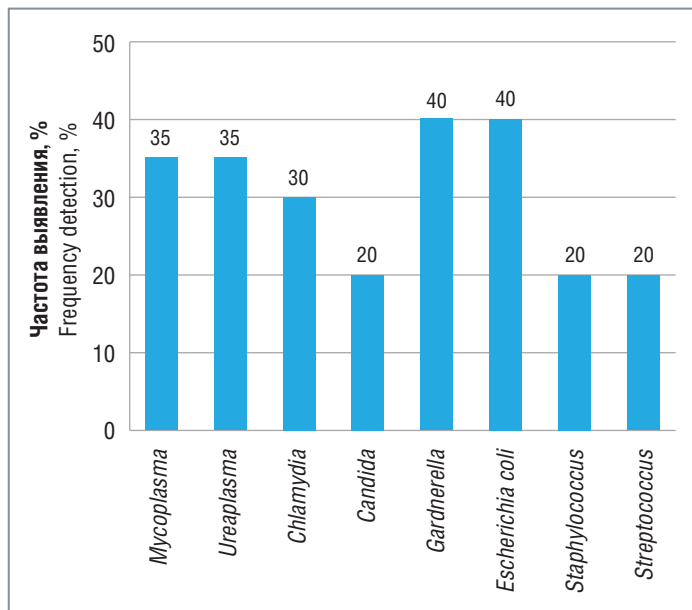
та был одобрен локальным этическим комитетом, в настоящее время проводится процедура внесения соответствующих изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата Галавит®.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При первичном приеме все женщины отмечали жалобы, указывающие на наличие у них локальных воспалительных процессов в органах малого таза. Так, 133 пациентки (95% женщин) предъявляли жалобы на боли внизу живота. При оценке болевого синдрома по модифицированному опроснику 25% пациенток описывали боли как интенсивные, 50% — как тянущие и ноющие с умеренной интенсивностью. Кроме этого, 112 пациенток (80%) жаловались на жжение в наружных половых органах, 119 (85%) — на зуд в них, 126 (90%) — на диспареунию, 84 пациентки (60%) отмечали гнойные выделения из половых путей. Реже пациентки жаловались на бели и слизистые выделения (соответственно 20 и 35%).

При объективном обследовании женщин были выявлены: болезненность внизу живота при пальпации и отечность — у 140 (100%), гиперемия слизистых оболочек влагалища, малоподвижность при пальпации органов малого таза — у 133 (95%), обильные гнойные выделения из цервикального канала и влагалища — у 98 (70%). У всех женщин были обнаружены возбудители воспалительного процесса: у 45% — абсолютные патогены как в моноварианте, так и в сочетании с другими возбудителями, у 55% — рост условно-патогенной аэробной и анаэробной флоры в посевах из цервикального канала (рис. 1). Чаще всего (у 40%) выявлялись такие возбудители, как *Gardnerella* и *Escherichia coli*, чуть реже (у 35%) — *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

При бактериоскопическом исследовании биологических материалов у 100% женщин было выявлено превышение норм лейкоцитов в мазках из цервикального канала и влагалища. При этом в 1/3 мазков было обнаружено



**Рис. 1.** Частота выявления определенных возбудителей ВЗОМТ у женщин при первичном обращении в женские консультации

**Fig. 1.** Frequency detection of specific pathogens of PID in women during initial consultation with antenatal clinics

абсолютное преобладание лейкоцитов (с указанием «сплошь» лейкоциты или «большое количество» лейкоцитов). У 20% пациенток лейкоцитоз был обнаружен и в мазках из уретры.

Всем 140 женщинам была назначена стандартная комплексная терапия, включавшая антимикробные и противовоспалительные препараты.

Пероральные антибактериальные препараты (доксикалин, амоксициллин, азитромицин или ципрофлоксацин), антипротозойные и противогрибковые средства для интравагинального введения назначались с учетом чувствительности к ним выявленных у пациенток возбудителей. Курс лечения завершился у всех женщин назначением про- и эубиотиков внутрь (перорально) и интравагинально. В зависимости от тяжести течения ВЗОМТ пациентки основной группы применяли препарат Галавит® ректально и/или внутримышечно после завершения комплексного стандартного лечения.

Повторный осмотр пациенток был проведен через 12 нед. после лечения. В контрольной группе после курса стандартной терапии 50% отмечали боли внизу живота (периодически возникающие, умеренные или слабые). В основной группе в конце курса лечения улучшение состояния здоровья отметили большинство пациенток, боли (слабые и редкие) наблюдались только у 30%. Все пациентки основной группы продемонстрировали высокую приверженность терапии и хорошую переносимость иммуномодулирующего препарата Галавит®.

Дополнительно к указанным жалобам на боль нами были изучены другие жалобы, беспокоящие пациенток: около 1/3 женщин в обеих группах отмечали тяжесть, зуд и диспареунию. Однако в основной группе после лечения эти жалобы встречались достоверно реже — на 15, 5 и 20% соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При объективном исследовании женщин было установлено, что у получавших дополнительно курс иммунотерапии достоверно реже встречались болезненность и малоподвижность при пальпации органов малого таза — на 10% ( $p < 0,05$ ), отечность тканей — на 20% ( $p < 0,001$ ),

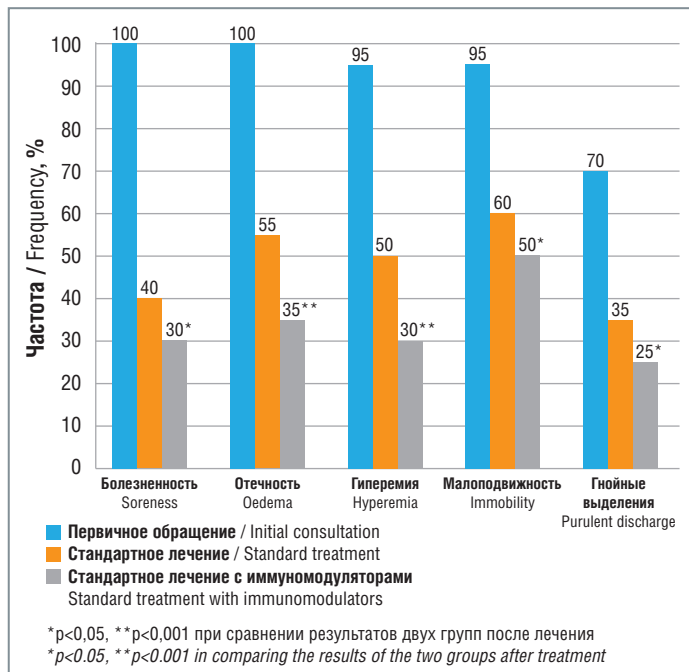
**Таблица 1.** Субъективные показатели состояния здоровья женщин с ВЗОМТ до и после стандартного лечения и при дополнении его курсом иммунотерапии с помощью препарата Галавит®

**Table 1.** Subjective indicators of the health status of women with PID before and after standard treatment and with a course of immunotherapy supplemented with Galavit®

Жалобы Complaints	Основная группа Main group (n=70)		Контрольная группа Control group (n=70)	
	Первичное обращение Initial consultation %	После лечения After treatment %	Первичное обращение Initial consultation %	После лечения After treatment %
<b>Боли / Pain</b>	95	30*	95	50
<b>Чувство тяжести / Sense of heaviness</b>	80	30*	80	45
<b>Зуд / Itching</b>	85	45*	85	50
<b>Диспареуния / Dyspareunia</b>	90	30*	90	50

\* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента.

\* The significance of differences compared with the control group at the level of  $p < 0.05$  (Student criterion)



**Рис. 2.** Объективные показатели состояния здоровья женщин с ВЗОМТ до и после проведенного стандартного лечения и при дополнении курсом иммунотерапии с помощью препарата Галавит®

**Fig. 2.** Objective indicators of the health status of women with PID before and after the standard treatment and with a course of immunotherapy supplemented with Galavit®

гиперемия тканей — на 20% ( $p < 0,001$ ), гнойное отделяемое из цервикального канала ( $p < 0,05$ ) — на 10% (рис. 2).

Как следует из приведенных результатов, применение аминоксидогидрофталазиндиона натрия (Галавит®) для курсовой иммунотерапии в дополнение к стандартной фармакотерапии антимикробными и противовоспалительными средствами способствует повышению эффективности лечения, уменьшает объективные и субъективные симптомы заболевания и снижает частоту рецидивов хронических заболеваний органов малого таза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты имеют практическую значимость и могут быть использованы для повышения эффективности стандартного курса антимикробной и противовоспалительной терапии локальных воспалений органов малого таза в условиях женских консультаций.

## Литература

1. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2011;20:1218–1222.
2. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения препарата Галавит у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2004;4(6):46–50.
3. Краснополский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004;5:26–29.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. и др. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2005;4(2):34–37.
5. Шуршалова А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006;1:36–38.

6. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;3:17–20.
7. Загртидинова Р.М., Боголюбовская А.Л., Димакова Е.В. Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин. Акушерство и гинекология. 2014;9:103–107.
8. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Медицинский совет. 2018;7:40–44.

## References

1. Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A. Immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. RMJ. 2011;20:1218–1222 (in Russ.).
2. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Peskova E.O., Nikogosyan S.D. Experience of using the drug Galavit in gynecological patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs. Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. 2004;4(6):46–50 (in Russ.).
3. Krasnopolsky V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. et al. Influence of infections on the reproductive system of women. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2004;5:26–29 (in Russ.).
4. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kagramanova Zh.A. Pathogenetic rationale for immunocorrective therapy in patients with acute inflammation of the uterus. Questions obstetrics, gynecology and perinatology. 2005;4(2):34–37 (in Russ.).
5. Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulating therapy for the rehabilitation of patients with chronic endometritis. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2006;1:36–38 (in Russ.).
6. Serov V.N., Tsaregorodtseva M.V., Koroleva A.V. The role of Galavit's immunocorrective effect in the treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs of chlamydial origin. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2011;3:17–20 (in Russ.).
7. Zagrtidinova R.M., Bogolyubskaya A.L., Dimakova E.V. Optimization of treatment of urogenital mycoplasma infection in women. Obstetrics and gynecology. 2014;9:103–107 (in Russ.).
8. Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgeryan A.N. Therapeutic aspects of inflammatory diseases of the pelvic organs. Medical advice. 2018;7:40–44 (in Russ.).

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Уракова Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; <sup>2</sup>Ипатова Татьяна Викторовна — акушер-гинеколог. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. 426034, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. <sup>2</sup>БУЗ УР «Завьяловская РБ МЗ УР». 427000, Россия, Удмуртская Республика, Завьяловский район, с. Завьялово, ул. Гольянская, д. 1б. **Контактная информация:** Уракова Наталья Александровна, e-mail: urakovanatal@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.12.2018.

**About the authors:** <sup>1</sup>Natalya A. Urakova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Tatyana V. Ipatova — obstetrician-gynecologist. <sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov str., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation. <sup>2</sup>Zavyalovskaya District Hospital, 1b, Golyanskaya str., Zavyalovo, Udmurt Republic, 427000, Russian Federation. **Contact information:** Natalya A. Urakova, e-mail: urakovanatal@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 04.12.2018.

## Острый гестационный цистит (особенности терапии)

Д.м.н. И.О. Боровиков, профессор И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина, Е.Э. Герасименко,  
К.м.н. С.К. Бетмен

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка клинического опыта различных вариантов ведения женщин с острым гестационным циститом.

**Материал и методы:** проведен анализ терапии 96 пациенток с острым гестационным циститом в сроке гестации 28–36 нед., у которых при посеве мочи выявлен рост уропатогенной микрофлоры  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Диагностика острого гестационного цистита проводилась на основании клиники (острое начало, дизурия, поллакиурия, внезапное появление позывов к мочеиспусканию, недержание и болезненность в нижней области таза, возможное появление гематурии) и лабораторной диагностики (экспресс-анализы для выявления бактериурии и лейкоцитурии, общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам). Оценка состояния микробиоты урогенитального тракта проводилась с помощью посева мочи. В зависимости от варианта терапии все беременные были разделены на 3 группы: I (n=32) — получавшие лечение препаратом фосфомицина трометамол; II (n=32) — цефуроксима аксетила; III (n=32) — амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой. Профилактика и лечение сопутствующего вульвовагинального кандидоза проводились интравагинальными аппликациями клотримазола (2% крем).

**Результаты исследования:** наиболее высокая клиническая и микробиологическая эффективность лечения острого гестационного цистита обнаружена у препарата, содержащего фосфомицина трометамол (94,5%), при лучшей комплаентности (среди нежелательных особенностей применения препаратов респондентами в первую очередь отмечалась необходимость двукратного применения цефуроксима аксетила и трехкратного — амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой в течение пяти дней, а также более высокая частота побочных эффектов при применении этих препаратов). Во II и III группах эффективность терапии составила соответственно 88,1 и 80,9%. В качестве сопутствующей антимикотической терапии доказало свою эффективность местное применение клотримазола в виде вагинального крема (2%).

**Заключение:** препарат фосфомицина трометамол (Фосфомицин Эспарма) показал высокую клиническую и микробиологическую эффективность лечения острого гестационного цистита во II и III триместрах беременности.

**Ключевые слова:** острый гестационный цистит, вульвовагинальный кандидоз, антибактериальная терапия, уросептики, антимикотики, фосфомицина трометамол.

**Для цитирования:** Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Острый гестационный цистит (особенности терапии). РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):124–130.

## Acute gestational cystitis (treatment characteristics)

I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, E.R. Rubinina, E.E. Gerasimenko, S.K. Betmen

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the clinical experience of different options for the management of women with acute gestational cystitis.

**Patients and Methods:** 96 female patients with acute gestational cystitis in the gestation period of 28–36 weeks, in whom uropathogenic microflora growth  $\geq 10^5$  CFU/ml was detected during urine culture, underwent a course of treatment, an analysis of which was conducted. Diagnosis of acute gestational cystitis was carried out on the basis of the clinical picture (acute onset, dysuria, pollakiuria, urinary urgency, incontinence and tenderness in the lower pelvic area, possible hematuria) and laboratory diagnostics (cito tests to detect bacteriuria and leukocyturia, clinical urine tests, Nechiporenko test, urine culture with flora and sensitivity to antibiotics). Assessment of a microbiota state of the urogenital tract was carried out using urine culture. Depending on the type of therapy, all pregnant women were divided into 3 groups: I (n=32) — treated with the drug fosfomycin trometamol; II (n=32) — cefuroxime axetil; III (n=32) — amoxicillin in combination with clavulanic acid. Prevention and treatment of concomitant vulvovaginal candidiasis was carried out by intravaginal applications of clotrimazole (2% cream).

**Results:** the highest clinical and microbiological efficacy of treatment of acute gestational cystitis was found in the preparation containing fosfomycin trometamol (94.5%), with better compliance (among the adverse effects of drugs administration, respondents first of all noted the need of administration of cefuroxime axetil bis in day and amoxicillin in combination with clavulanic acid three times for five days, as well as a higher incidence of adverse effects when during the intake of these drugs). In group II and III, the efficacy of therapy was, respectively, 88.1 and 80.9%. As a concomitant antimycotic therapy, topical application of clotrimazole in the form of a vaginal cream (2%) has proven its effectiveness.

**Conclusion:** fosfomycin trometamol (Fosfomycin Esparma) showed high clinical and microbiological efficacy in the treatment of acute gestational cystitis in the II and III trimester of pregnancy.

**Key words:** acute gestational cystitis, vulvovaginal candidiasis, antibacterial therapy, uroseptics, antimycotics, fosfomycin trometamol.

**For citation:** Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Acute gestational cystitis (treatment characteristics). Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):124–130.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в настоящее время являются мировой проблемой, что связано как со сложностью их терапии, так и с большими финансовыми затратами на оплату лечения и нетрудоспособности пациентов с данными заболеваниями. Считается, что около 60% женщин хотя бы раз в жизни болели неосложненными ИМП (чаще всего основным проявлением данного инфекционного процесса является цистит) [1, 2]. Одним из наиболее частых гестационных осложнений являются ИМП, начиная с бессимптомной бактериурии и цистита, которые при отсутствии своевременной и адекватной терапии в данный период могут привести к развитию гестационного пиелонефрита, уросепсиса, а также осложнить беременность невынашиванием и перинатальной заболеваемостью. Высоковирулентная уропатогенная микрофлора, сложности выбора антибактериальной терапии (АБТ) и возрастающая антибиотикорезистентность микробиоты мочеполового тракта создают трудности при гестационной санации мочевых путей. При этом гестационные физиологические изменения еще более существенно повышают риск развития ИМП и ее осложнений.

Наиболее часто ИМП обусловлены грамотрицательной флорой, т. к. подавляющее большинство микроорганизмов, способных патогенно влиять на мочеполовой тракт, обитают в кишечнике, преддверии влагалища и периуретральной области. Специфические вирулентные факторы, которыми обладает уропатогенная флора, способствуют широкому распространению и активизации ИМП. Основным возбудителем ИМП во время беременности является *Escherichia coli* (80–90%), кроме того, не теряет актуальности заселение мочеполового тракта такими возбудителями, как *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* (примерно в 10% случаев), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae*, передающиеся половым путем бактерии (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma*), грибы (*Candida albicans*) и паразиты (*Trichomonas vaginalis*) [3]. Вирулентные факторы *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* определяются синтезом аэробактерина и энтеробактерина (белки с высоким содержанием к железу, необходимому для размножения бактерий, образования гемолитина и экспрессии фимбрий), что приводит к их адгезии к уроэпителиальным клеткам с последующей инвазией в эпителий [4]. Для большинства таких пациенток с нормальной функцией мочевыводящих путей инфекция ограничивается локализацией в нижних отделах мочевыводящих путей и протекает в виде бессимптомной бактериурии (2–13%) или манифестирует клиникой острого цистита (2–8%) [4, 5]. Вместе с тем недооценка бактериурии (даже менее  $10^5$  КОЕ/мл, которая также может отражать начальный этап развития ИМП) и отсутствие ее адекватной терапии очень часто приводят к развитию цистита и пиелонефрита (30–80% случаев) [5, 6]. Также нелеченная бессимптомная бактериурия способствует преждевременным родам (8–14%), перинатальной заболеваемости (24–39%), внутриутробной патологии мочевыводящей системы плода (10–32%) [6, 7].

Адекватная и своевременная АБТ инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных в большинстве случаев позволяет предупреждать развитие гестационного пиелонефрита и снижает риск перинатальных осложнений [8, 9]. Но при этом она весьма ограничена возрастающей резистентностью к микробным агентам, повинным

в развитии ИМП [10]. А при беременности АБТ проводится с учетом ее токсического влияния на организм матери и плода, что также существенно ограничивает выбор препаратов. Рекомендуемая АБТ при лечении ИМП у беременных по классификации FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) относится к категории В и включает три группы: ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины и фосфомицин [11]. В настоящее время, по данным большинства исследований, доказано, что при неосложненных ИМП достаточно короткого курса АБТ (до 3 дней) [12, 13]. В современной клинической практике препаратом выбора терапии ИМП, который не затрагивает паренхиму почки, является природный антибиотик — **фосфомицина трометамол**, оказывающий бактерицидное действие (нарушение начальных этапов синтеза клеточной стенки бактериальных агентов в сочетании с антиадгезивным воздействием). При этом у данного антибактериального препарата нет перекрестной устойчивости с другими антибактериальными средствами, и он обладает наиболее широким спектром антибактериальной активности (например, в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90% (93,9%) обладает лишь фосфомицин) в сочетании со способностью создавать высокие концентрации в моче, длительно сохраняющиеся после однократного приема [14–17]. При этом отмечено, что фосфомицин обладает наименьшим количеством побочных эффектов по сравнению с таковым традиционных антибактериальных препаратов [19–21].

Исходя из вышеизложенного **целью** настоящей работы явилась оценка клинического опыта различных вариантов АБТ у пациенток с острым гестационным циститом (ОГЦ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период исследования с февраля 2017 г. по сентябрь 2018 г. проведена оценка эффективности терапии 96 беременных женщин в сроке гестации 28–36 нед. с клиникой ОГЦ, у которых при посеве мочи выявлен рост уропатогенной микрофлоры  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Исследования проводились на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, в женских консультациях г. Краснодара. Всем женщинам проведено обследование согласно приказу № 572н от 12.11.2012 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диагностика ОГЦ проводилась на основании клиники (острое начало, дизурия, поллакиурия, внезапное появление позывов к мочеиспусканию, недержание и болезненность в нижней области таза, возможное появление гематурии) и лабораторной диагностики (экспресс-анализы для выявления бактериурии и лейкоцитурии — тест на лейкоцитарную эстеразу / нитриты (качественный анализ мочи с помощью автоматизированного прибора для считывания тест-полосок Urisys 1800, с использованием тест-полосок Combur 10 Test M), общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам — стандартный диск-диффузионный метод Кирби — Бауэра на агаре Мюллера — Хинтона). При этом, по рекомендации комиссии ISKRA (Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance), достаточным критерием для диагностики острого неосложненного цистита являются клинические симптомы и наличие лейкоцитурии ( $>10$  лейкоцитов/ $\text{мм}^3$ ) [22].

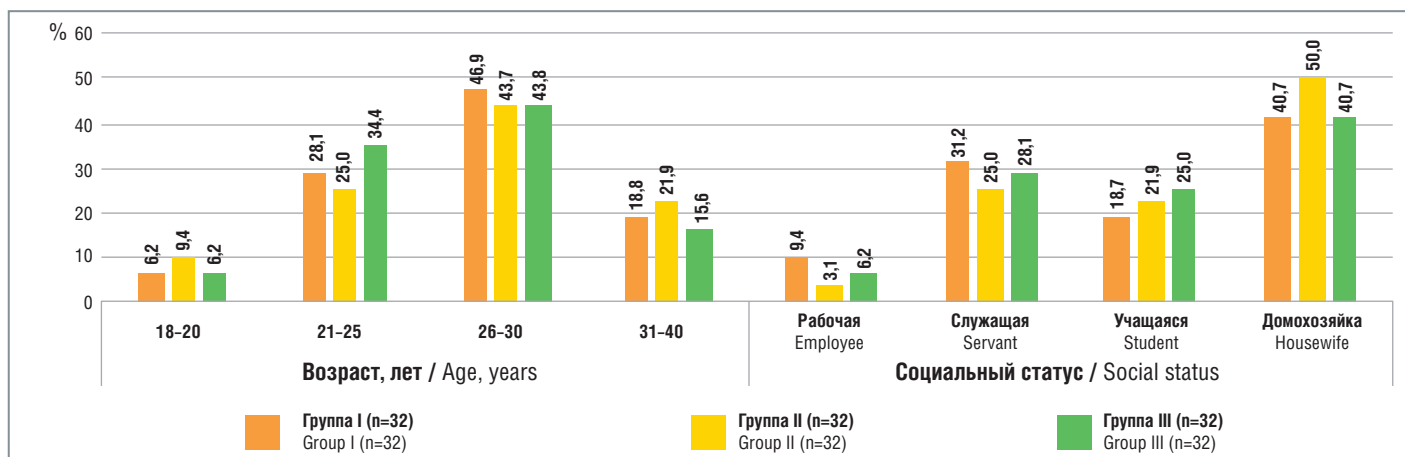


Рис. 1. Общая характеристика беременных (n=96)

Fig. 1. General characteristics of pregnant women (n=96)

Для оценки эффективности терапии методом случайной выборки все беременные были разделены на три репрезентативные группы: I группа (n=32) — получавшие терапию препаратом фосфомидина трометамола (Фосфомидин Эспарма, «Эспарма ГмбХ», Германия) — порошок, содержащий 3 г фосфомидина трометамола, растворить в 150–200 мл воды, принимать однократно, натощак, предварительно опорожнив мочевой пузырь); II группа (n=32) — получавшие терапию цефуроксима аксетилом (таблетки перорально в дозе 125 мг 2 р./сут в течение 5 дней); III группа (n=32) — получавшие терапию амоксициллином в сочетании с клавулановой кислотой (таблетки перорально в дозе 625 мг (500+125 мг) 3 р./сут в течение 5 дней).

О клинической эффективности лечения судили по динамике симптомов заболевания, лабораторных показателей, состояния микрофлоры мочи, наличию рецидивов заболевания при месячном мониторинге. Улучшение определяли как значительное (на  $\geq 50\%$ ) уменьшение тяжести исходных симптомов. Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась до начала терапии, через 5 дней после ее окончания. Контрольные посевы мочи проводили на 7-й и 30-й день после окончания лечения. Микробиологическая эффективность оценивалась по следующим критериям: выздоровление (стерильные посевы мочи) и персистенция инфекции (определение того же микроорганизма в концентрации  $10^3$  КОЕ/мл и более).

Профилактика и лечение проявлений вульвовагинального кандидоза на фоне АБТ проводилось местно — применяли интравагинально Клотримазол 2% крем вагинальный («Эспарма ГмбХ», Германия), аппликации 1 р./сут однократно (профилактика) или в течение 6 дней (лечение).

Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерия Стьюдента (t) для независимых групп. Анализ проводился с использованием программы Statistica 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 96 женщин в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст —  $26,3 \pm 4,8$  года). В ходе исследования не получено данных, свидетельствующих о прямой зависимости заболеваемости гестационным циститом от возраста, места работы и других социальных причин (рис. 1). В плане гинекологического анамнеза: средний возраст менархе в группах составил  $12,8 \pm 0,3$  года, полового дебюта —  $17,9 \pm 0,4$  года ( $p < 0,05$ ). Беременности в анамнезе имелись у 42,7% женщин (рождавшие — 29,6%, аборты (артифициальные/самопроизвольные) — 32,8%).

Также у беременных с ОГЦ был проведен анализ сопутствующих хронических соматических и гинекологических заболеваний как предрасполагающих факторов (рис. 2). Наи-

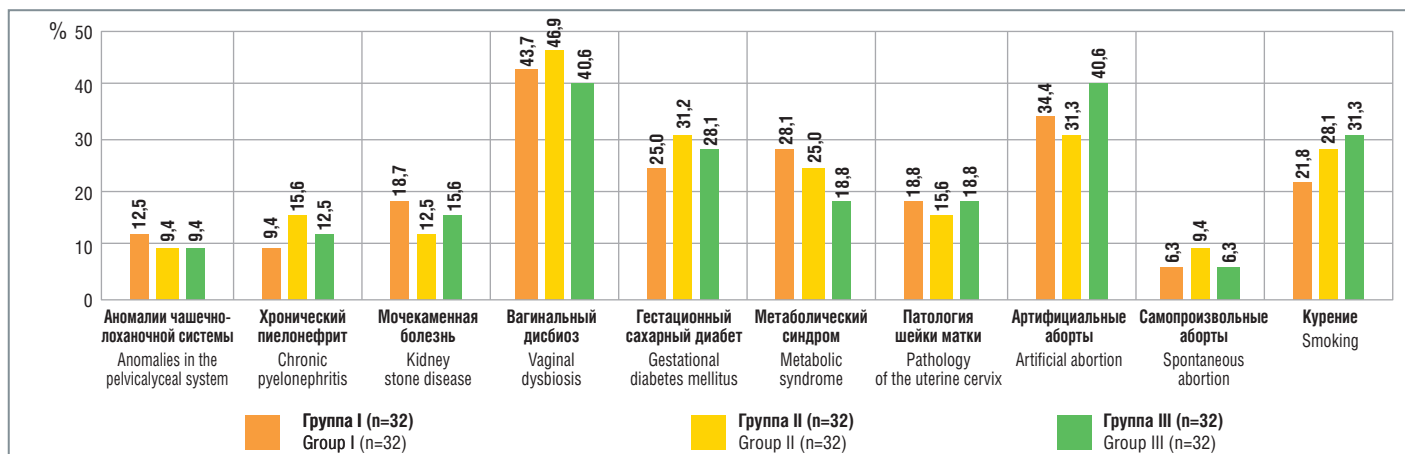


Рис. 2. Основные факторы, предрасполагающие к развитию ОГЦ

Fig. 2. Main predisposing factors of the AGC



более частыми факторами, способствующими развитию гестационного цистита в группах, были нарушения микробиоценоза влагалища (43,7±3,3%), наличие метаболических нарушений (24,0±5,8% — медиана (интерквартильный размах) индекса массы тела в общей группе составила 28,5 (24,8–33,4), что означает, что в среднем испытуемые имели избыточную массу тела), патология мочеполовой системы (в сумме 38,5±6,3%) и курение (27,1±5,2%) (p<0,05). Вышеперечисленные значения по группам не имели статистически значимых отличий (критерий Краскела — Уоллиса, p=0,129).

**Клиническая характеристика пациенток**

Основными жалобами у всех пациенток, включенных в исследование, были дизурия и поллакиурия (100%), болезненность и тяжесть в нижних отделах живота (87,5%), резкие позывы к мочеиспусканию и недержание мочи (77,1%), макрогематурия (42,7%). При этом в лабораторных исследованиях (тест на лейкоцитарную эстеразу / нитриты, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко) отмечались лейкоцитурия ≥10 лейкоцитов/мм<sup>3</sup> (100%), бактериурия — 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup> КОЕ/мл) бактерий в средней порции мочи (100%), эритроцитурия (84,4%) и нитриты в моче (53,1%), положительный тест на лейкоцитарную эстеразу (82,3%). Медиана лейкоцитурии (интерквартильный размах) составила 58 (30–90) л/мм<sup>3</sup> (табл. 1).

**Микробиологическая характеристика возбудителей цистита у пациенток**

Основным возбудителем гестационного цистита у обследованных беременных является *Escherichia coli*, она выявлена в посевах мочи у 70,8% пациенток, на втором месте по распространенности оказалась *Corynebacterium spp.* (9,4%), третьими и четвертыми по количеству выявляемых штаммов оказались *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* — 8,3 и 7,3% соответственно (рис. 3). При этом все выделенные штаммы были чувствительны к антибактериальным препаратам, применяемым в данном исследовании.

**Клинико-лабораторная эффективность терапии**

Через 5 дней после окончания АБТ в группах отмечено достоверное (p<0,005) и практически равноценное снижение симптоматики острого цистита (рис. 4).

Но при этом если в I группе, в которой беременные получали только АБТ препаратом фосфомицина трометамола, клиническое излечение (исчезновение симптоматики острого цистита) зарегистрировано у 90,5% пациенток, то во II и III группах (АБТ цефуроксима аксетилом и амоксициллином в сочетании с клавулановой кислотой) излечение отмечено соответственно у 87,2 и 79,5% пациенток. При этом установлено, что статистически значимой была только разница между I и III группами (критерий Манна — Уитни, p=0,018).

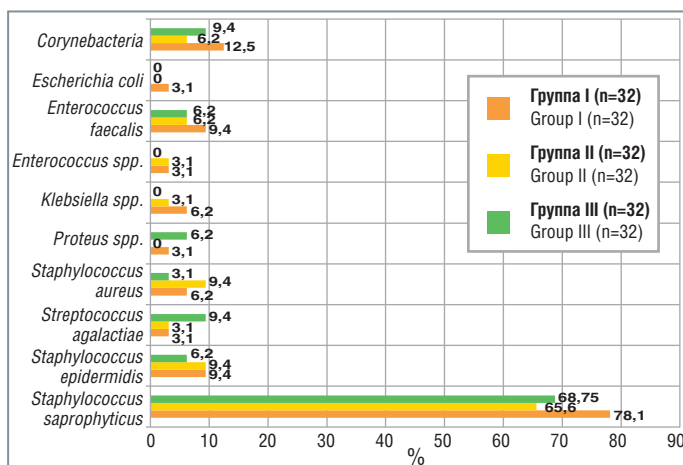
Количество лейкоцитов в анализах мочи в процессе терапии в I группе снизилось до нормальных значений у 90,6% беременных, при этом во II и III группах нормальное количество лейкоцитов в моче после лечения наблюдалось, соответственно, у 84,4 и 78,1% пациенток (рис. 5).

Аналогичная динамика лабораторных показателей прослеживалась для эритроцитов и нитритов. В процессе лечения отмечалась нормализация количества эритроцитов в моче (вплоть до полного исчезновения) у 96,9% пациенток I группы (во II и III группах таких пациенток было 90,6

**Таблица 1.** Лабораторная характеристика мочи в группах (n=96)

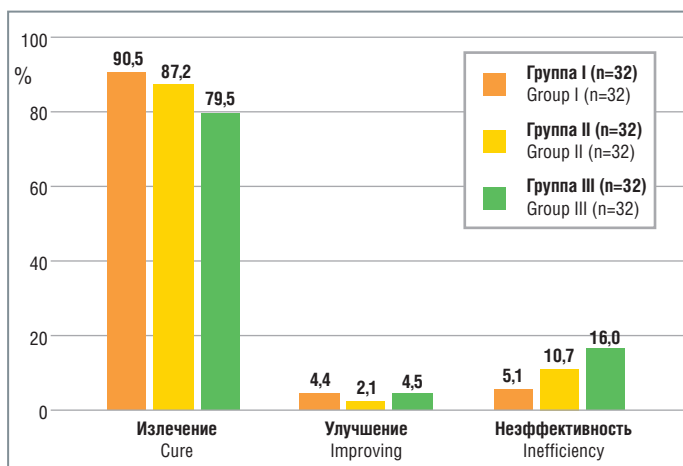
**Table 1.** Laboratory characteristics of urine in groups (n=96)

	Группа I Group I		Группа II Group II		Группа III Group III		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Лейкоциты / Leukocytes</b>							
0	—	—	—	—	—	—	0,877
1+	4	12,5	3	9,4	4	12,5	
2+	15	46,9	17	53,1	14	43,75	
3+	13	40,6	12	37,5	14	43,75	
<b>Эритроциты / Erythrocytes</b>							
0	5	15,6	4	12,5	6	18,75	0,823
1+	5	15,6	5	15,6	3	9,4	
2+	17	53,1	15	46,9	18	56,25	
3+	5	15,6	8	25	5	15,6	
<b>Нитриты / Nitrites</b>							
0	15	46,9	19	59,4	17	53,1	0,881
1+	7	21,9	8	25	8	25	
2+	6	18,7	3	9,4	5	15,6	
3+	4	12,5	2	6,2	2	6,2	



**Рис. 3.** Выделенные уропатогены

**Fig. 3.** Selected uropathogens



**Рис. 4.** Клиническая эффективность терапии

**Fig. 4.** Clinical efficacy of therapy

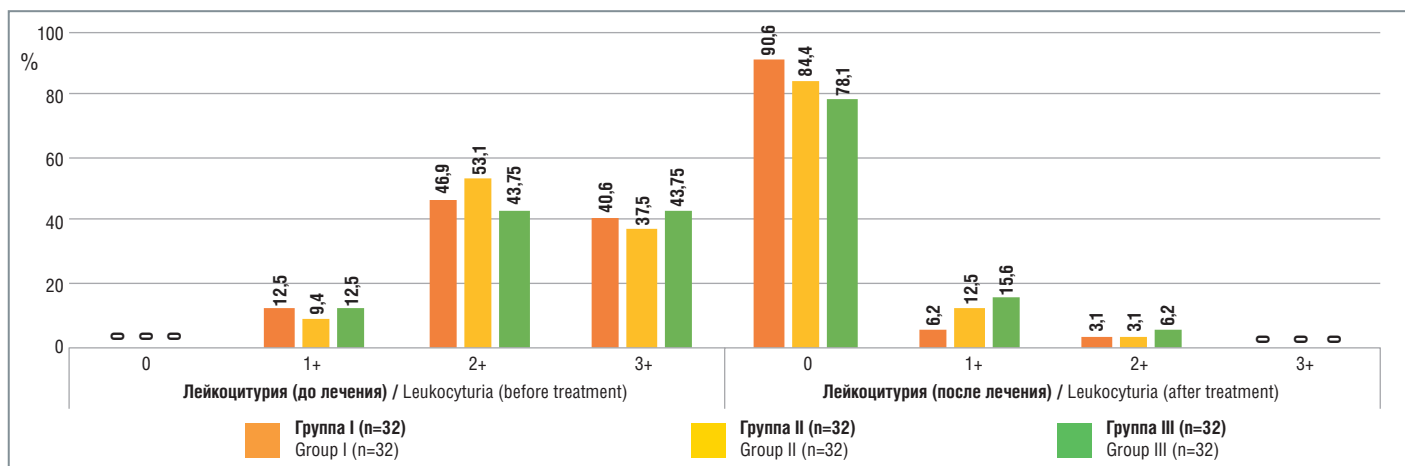


Рис. 5. Лейкоцитурия в процессе терапии

Fig. 5. Leukocyturia during therapy

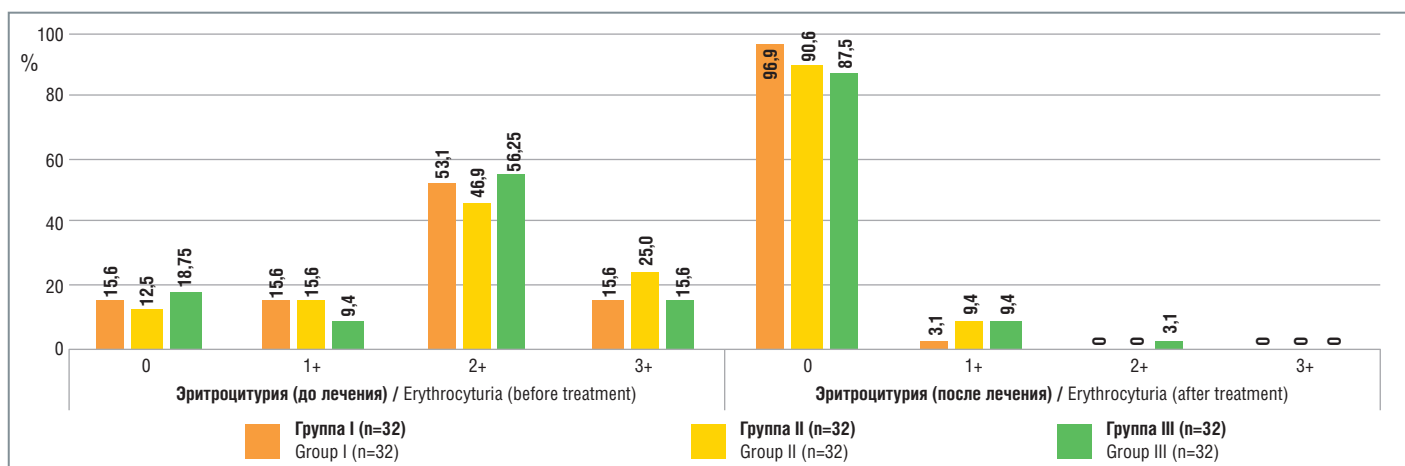


Рис. 6. Эритроцитурия в процессе терапии

Fig. 6. Erythrocyturia during therapy

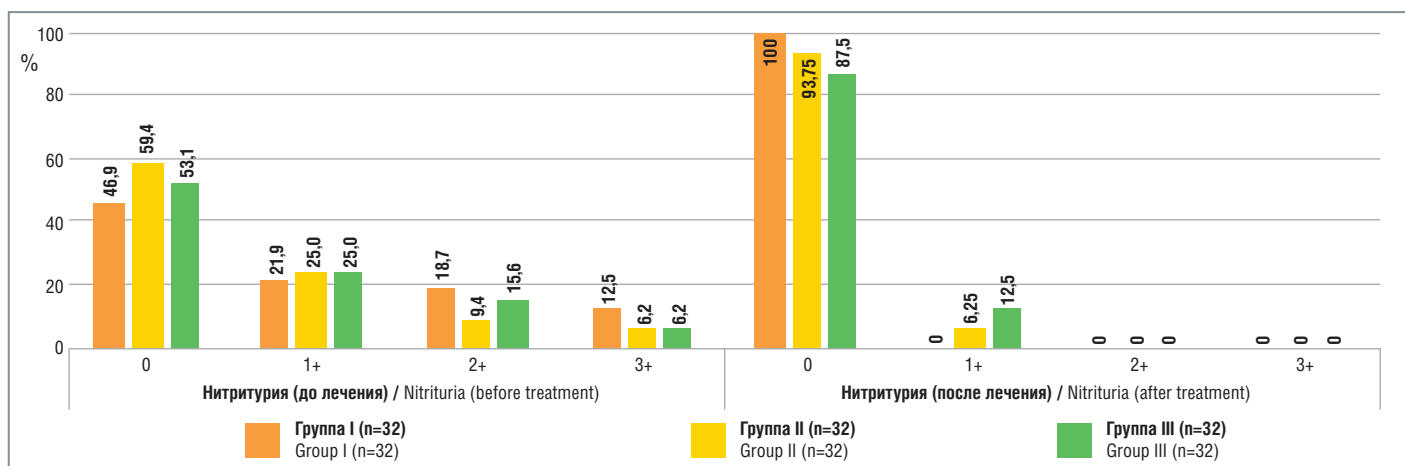


Рис. 7. Нитритурия в процессе терапии

Fig. 7. Nitrituria during therapy

и 87,5% соответственно) (рис. 6). Нитритурия исчезла после терапии у всех беременных I группы и у 93,75 и 87,5% пациенток II и III групп соответственно (рис. 7). Установлена статистическая значимость различия в наличии лейкоцитов (критерий Манна – Уитни,  $p=0,007$ ), эритроцитов (критерий Манна – Уитни,  $p=0,005$ ) и нитритов (критерий Манна – Уитни,  $p=0,007$ ) между I и контрольными (II и III) группами.

Таким образом, по клинической и лабораторной оценке отмечалась достоверно ( $p<0,05$ ) высокая эффективность терапии препаратом фосфомицина трометамола (94,5%), при этом эффективность лечения препаратами цефуроксима аксетила и амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой, хотя и была несколько ниже (89,0 и 83,15% соответственно), также была достаточно высокой.

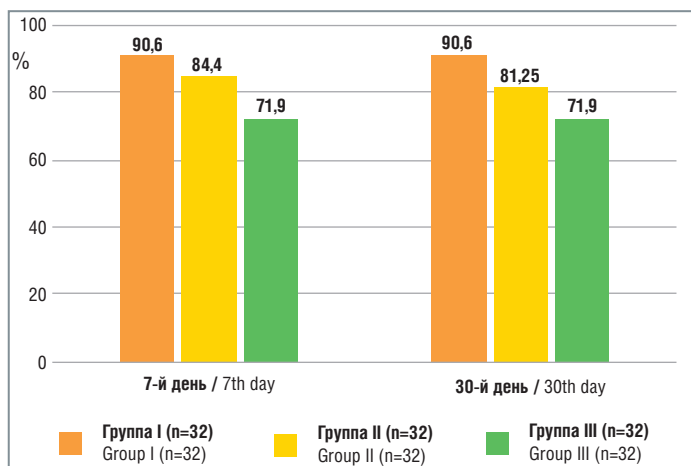


Рис. 8. Микробиологическая санация мочи

Fig. 8. Microbiological sanitation of urine

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Микробиологическое исследование мочи в группах было проведено на 7-й и 30-й день после окончания терапии (микроскопия и культуральный метод) (рис. 8). Выявлено, что в I группе микробиологическая санация (стерильные посевы мочи) выявлена у 90,6% беременных, во II и III группах результат составил 84,4 и 71,9% соответственно без существенного изменения в течение месячного мониторинга. Различие между I и II группами не имеет статистической значимости (критерий Манна — Уитни,  $p=0,118$ ), однако имеет статистическую значимость различие между I и III группами (критерий Манна — Уитни,  $p<0,001$ ).

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ

После проведенной терапии побочные эффекты в I группе (фосфомицина трометамол) были отмечены у 21,9% беременных, во II группе (цефуроксима аксетил) — у 34,4%, в III группе (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой) — у 40,6% (рис. 9). С помощью критерия хи-квадрат установлено, что в I группе было статистически значимо меньше побочных эффектов, чем у пациенток II и III групп ( $p<0,001$ ).

При оценке комплаентности (клинико-психологическая тестовая методика, предназначенная для скринингового выявления недостаточно комплаентных больных, —

шкала Мориски — Грин) 4 баллам (полная комплаентность) соответствовали 87,5% пациенток I группы, 75,0% — II группы, 68,75% — III группы. Среди нежелательных особенностей применения препаратов респондентами в первую очередь отмечались необходимость двухкратного применения цефуроксима аксетила и трехкратного — амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой в течение 5 дней, а также более высокая частота побочных эффектов при применении этих препаратов.

Наиболее распространенным побочным эффектом АБТ является нарушение микробиоценоза, что у женщин, особенно во время беременности, в первую очередь отражается на вульвовагинальной зоне и приводит к росту альтернативной микрофлоры. Особенно это касается грибов рода *Candida spp.*, о чем свидетельствует появление вагинального зуда. В связи с этим является целесообразным включение в терапию острого цистита профилактического или лечебного применения антимикотиков. В нашем исследовании в качестве антимикотической терапии применялся препарат Клотримазол 2% крем вагинальный («Эспарма ГмбХ», Германия) в виде интравагинальных аппликаций 1 р./сут в течение 6 дней (разрешен к применению во II и III триместрах беременности). Через 10 дней от начала терапии количество жалоб на вульвовагинальный зуд уменьшилось во всех группах в среднем на  $88,6\pm 3,1\%$ , что свидетельствует о правильности выбора препарата.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат фосфомицина трометамол (Фосфомицин Эспарма) показал высокую клиническую и микробиологическую эффективность лечения ОГЦ во II и III триместрах беременности, что наряду с меньшим количеством побочных эффектов и высоким уровнем комплаентности позволяет рекомендовать его в качестве базовой терапии данного заболевания. А с учетом того, что основным побочным эффектом АБТ острого цистита являются клинические проявления вульвовагинального кандидоза, в качестве профилактической, так и лечебной терапии рекомендуется локальное интравагинальное применение клотримазола, обладающего высокой терапевтической эффективностью и разрешенного к применению во время беременности.

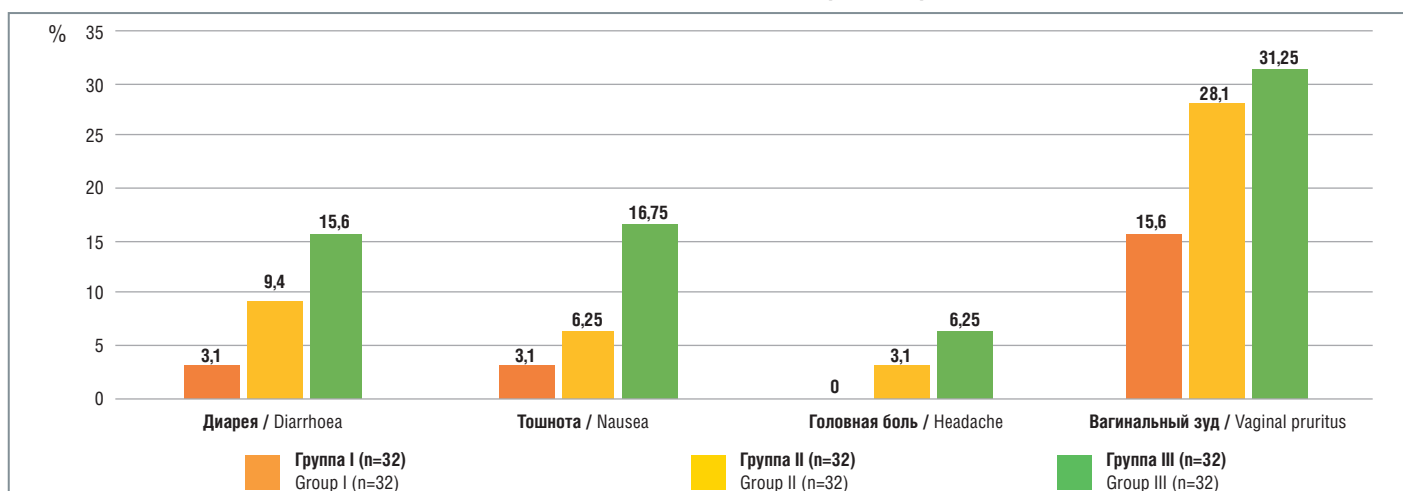


Рис. 9. Побочные эффекты терапии

Fig. 9. Side effects of therapy

## Литература

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2012;113(1):5–13.
2. Мозговая Е.В., Патрухина Н.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: эффективность применения фосфомицина. *Фарматека.* 2014;4:23–27.
3. Bower J., Eto D., Mulvey M. Convert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic.* 2015;6(1):18–31.
4. Antão E., Wieler L., Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2009;10:1–22.
5. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011;17:279–282.
6. Kass E. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 2016;10(5):194–198.
7. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей (ИМП). *Нефрология и диализ.* 2012;2(4):340–347.
8. Guay D. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008;68:1169–1205.
9. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капильный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. *Гинекология.* 2007;1:28–34.
10. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2013;17:457–471.
11. Gagliotti C., Buttazzi R., Sforza S. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *J. Infect.* 2008;57:179–184.
12. Rubin R., Shapiro E., Andriole V. et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin. Infect. Dis.* 2009;15(1):216–227.
13. Smaill F., Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;(2):CD000490.
14. Vazquez J., Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(3):CD002256.
15. Roussos N., Karageorgopoulos D., Samonis G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009;34:506–515.
16. Многоцентровое исследование динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов ДАРМИС. Смоленск, 2011;118.
17. Guinto V., De Guia B., Festin M., Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;8:CD007855.
18. Estebanez A., Pascual R., Gil V. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;28:1457–1464.
19. Bayrak O., Cimentepe E., Inegol I. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2017;18:525–529.
20. Falagas M., Vouloumanou E., Togiias A. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob. Chemother.* 2010;65:1862–1877.
21. Reeves D. Clinical efficacy and safety of fosfomycin trometamol in the prevention and treatment of urinary tract infection. *Rev Contemp Pharmacother.* 2015;6:71–83.
22. Škerk V., Tambić Andrašević A., Andrašević S. et al. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustavahrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn.* 2009;131:105–118.

## References

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2012;113(1):5–13.
2. Mozgovaya E.V., Patokhina N.A. Urinary tract infections in pregnant women: the effectiveness of the use of Fosfomitsina. *The Farmatek.* 2014;4:277–281 (in Russ.).
3. Bower J., Eto D., Mulvey M. Convert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic.* 2015;6(1):18–31.
4. Antão E., Wieler L., Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2009;10:1–22.
5. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011;17:279–282.
6. Kass E. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 2016;10(5):194–198.
7. Franz M., Horl U. The most common mistakes in the diagnosis and management of infection urinary tract (UTI). *Nephrology and dialysis.* 2012;2(4):340–347.
8. Guay D. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008;68:1169–1205.
9. Nikonov A.P., Ascaturova O. R., Kapelyni V.A. Urinary tract infections and pregnancy. *Gynecology.* 2007;1:28–34 (in Russ.).
10. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2013;17:457–471.
11. Gagliotti C., Buttazzi R., Sforza S. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *J. Infect.* 2008;57:179–184.
12. Rubin R., Shapiro E., Andriole V. et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin. Infect. Dis.* 2009;15(1):216–227.

13. Smaill F., Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;(2):CD000490.
14. Vazquez J., Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(3):CD002256.
15. Roussos N., Karageorgopoulos D., Samonis G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009;34:506–515.
16. Multicentre Study of the dynamics of antibiotic resistance of urinary tract infections in various subpopulations of patients DARMIS. *Smolensk, 2011;118 (in Russ.).*
17. Guinto V., De Guia B., Festin M., Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;8:CD007855.
18. Estebanez A., Pascual R., Gil V. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;28:1457–1464.
19. Bayrak O., Cimentepe E., Inegol I. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2017;18:525–529.
20. Falagas M., Vouloumanou E., Togiias A. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob. Chemother.* 2010;65:1862–1877.
21. Reeves D. Clinical efficacy and safety of fosfomycin trometamol in the prevention and treatment of urinary tract infection. *Rev Contemp Pharmacother.* 2015;6:71–83.
22. Škerk V., Tambić Andrašević A., Andrašević S. et al. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustavahrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn.* 2009;131:105–118.

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; <sup>1</sup>Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии; <sup>1</sup>Рубинина Эдита Рубеновна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; <sup>1</sup>Герасименко Евгения Эдуардовна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; <sup>1</sup>Бетмен Саида Казбековна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, д. 4. **Контактная информация:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 16.11.2018.**

**About the authors:** <sup>1</sup>Igor O. Borovikov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; <sup>1</sup>Irina I. Kutsenko — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; <sup>1</sup>Edita R. Rubinina — graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; <sup>1</sup>Evgeniya E. Gerasimenko — clinical resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; <sup>1</sup>Saida K. Betmen — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. <sup>1</sup>Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. **Contact information:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 16.11.2018.**

*В Новый год  
возьмите самое лучшее.*

*Ваш*

**www.rmj.ru**



Сохраняйте надежду, любовь и счастье  
в закладке «Жизнь» после регистрации  
в наступившем 2019 году!

## Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс

Профессор. М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, Е.В. Суслова<sup>1</sup>, М.С. Флорова<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Молотков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Существующая медикаментозная терапия генитального эндометриоза, включая использование прогестинов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона или оральных контрацептивов, только частично эффективна и сопровождается различными побочными эффектами. Это является основанием для поиска новых патогенетически обоснованных препаратов. Воздействуя на рецепторы дофамина в очагах эндометриоза, агонисты дофамина снижают выработку сосудистого эндотелиального фактора роста, приводя к нарушению локального неоангиогенеза, без которого невозможен рост имеющихся и формирование новых эндометриоидных гетеротопий. Помимо этого, каберголин непосредственно снижает уровень пролактина, также обладающего проангиогенным эффектом. Таким образом, применение агонистов дофамина представляется перспективным направлением антиангиогенной терапии эндометриоза.

**Цель исследования:** определить влияние агониста дофамина каберголина на эндометриоидные гетеротопии на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс.

**Материал и методы:** в настоящем проспективном рандомизированном экспериментальном исследовании хирургическая индукция эндометриоза проводилась методом аутотрансплантации у 20 взрослых самок крыс линии Вистар. Формирование эндометриоза было подтверждено лапароскопией через 2 нед. После рандомизации были сформированы 2 исследовательские группы в соответствии с их режимами лечения: основная группа (каберголин, n=9) и группа контроля (n=11). Крысы из основной группы получали каберголин в дозировке 0,1 мг/кг/сут перорально. Через 3 нед. лечения были проведены измерение средней площади поверхности эндометриоидных имплантатов, оценка динамики изменения размеров и сравнение их между группами. Формирование эндометриоидных гетеротопий было подтверждено гистологическим исследованием.

**Результаты исследования:** через 3 нед. лечения средняя площадь эндометриоидных имплантатов в основной группе была достоверно меньше, чем в группе контроля. При применении каберголина в 22% случаев была отмечена полная резорбция имплантатов, в остальных случаях средняя площадь эндометриоидных гетеротопий достоверно уменьшилась на 64±11%.

**Заключение:** настоящее исследование демонстрирует высокую эффективность применения каберголина для уменьшения размера эндометриоидных имплантатов в экспериментальной модели.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз, неоангиогенез, дофамин, агонист дофамина, пролактин, экспериментальная модель, крысы.

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Суслова Е.В., Флорова М.С., Молотков А.С. Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(00):132–136.

## The use of the dopamine agonist cabergoline in the therapy of surgically induced endometriosis in rats

M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, E.V. Suslova<sup>1</sup>, M.S. Florova<sup>1</sup>, A.S. Molotkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute Of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The existing therapy of genital endometriosis, which includes the use of progestins, gonadotropin-releasing hormone agonists or oral contraceptives, is only partially effective and has plenty of side effects. This is the basis for the search for new pathogenetically justified drugs. Affecting the dopamine receptors in the foci of endometriosis, dopamine agonists reduce the production of vasculoendothelial growth factor, leading to a disruption of local neoangiogenesis, without which the growth of existing and the formation of new endometrioid heterotopies is impossible. In addition, cabergoline directly reduces the level of prolactin, which also has a pro-angiogenic effect. Thus, the use of dopamine agonists appears to be a promising area of anti-angiogenic therapy for endometriosis.

**Aim:** to determine the effect of agonist dopamine cabergoline on the endometrioid heterotopia through a surgically induced model of endometriosis in rats.

**Patients and Methods:** in this prospective, randomized, experimental study of surgical induction of endometriosis, autotransplantation was performed in 20 adult female Wistar rats. Development of endometriosis was confirmed 2 weeks later by laparoscopy. After randomization, two study groups were formed in accordance with their treatment regimens: the main group (cabergoline, n=9) and control group (n=11). The rats of the main group received cabergoline at a dosage of 0.1 mg/kg/day orally. After three weeks of treatment, the average surface area of

*the endometrioid implants was measured, the dynamics of the changes were measured by comparing them between groups. The formation of endometrioid heterotopies was confirmed by histological examination.*

**Results:** *after three weeks of treatment, the average area of endometriotic implants in the main group was significantly lower in comparison with the control group. With the use of cabergoline, complete resorption of the implants was noted in 22% of cases, in the remaining cases, the average area of the endometrioid heterotopy significantly decreased by  $64 \pm 11\%$ .*

**Conclusion:** *this study demonstrates high efficacy of using cabergoline for reducing the size of endometrioid implants in the experimental model.*

**Key words:** *external genital endometriosis, endometriosis, neoangiogenesis, dopamine, dopamine agonist, prolactin, experimental model, rats.*

**For citation:** *Yarmolinskaya M.I., Suslova E.V., Florova M.S., Molotkov A.S. The use of the dopamine agonist cabergoline in the therapy of surgically induced endometriosis in rats. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(00):132–136.*

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — распространенное среди женщин репродуктивного возраста гинекологическое заболевание, частота встречаемости которого, по некоторым данным, достигает 10% [1]. Основу патофизиологии данного заболевания составляют воспалительная реакция, сниженный апоптоз, пролиферация и адгезия клеток, а также инвазия эктопического эндометрия в подлежащие ткани и неоангиогенез [2]. Следует отметить, что неоангиогенез играет ключевую роль в развитии и росте эндометриозных гетеротопий. Известно, что экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) значительно повышена в эндометриозных гетеротопиях красного цвета, а также при глубоком инфильтративном эндометриозе [3, 4].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что современные методы терапии эндометриоза не всегда обеспечивают достижение стойких клинических эффектов и гарантированно положительных результатов. Несмотря на высокую частоту бесплодия у больных эндометриозом, большинство схем специфической терапии заболевания несовместимы с планированием беременности. В связи с наличием побочных эффектов различной степени выраженности у существующих препаратов остается нерешенным вопрос о возможности назначения терапии для длительного непрерывного приема в качестве противорецидивного лечения.

Вышеказанное подчеркивает актуальность поиска новых направлений в медикаментозной терапии эндометриоза, но исследования включают этические ограничения на проведение повторных операций для оценки эффективности терапии и использование экспериментальных препаратов. Моделирование эндометриоза на животных позволяет в определенной степени решить эти проблемы. Помимо этого, такие модели позволяют ставить эксперименты, исключая внешние влияния: индивидуальную вариабельность в возрасте, стадии менструального цикла, использование дополнительных препаратов, разнообразную пищу и воздействие окружающей среды.

Первые успешные попытки моделирования эндометриоза были проведены в 1920 г. V. Jacobson на кроликах и приматах [5]. С этого момента было разработано множество хирургических методов для индукции эндометриоза у разных видов животных. Наиболее сопоставимой с развитием заболевания у человека является модель эндометриоза у приматов, многие виды которых имеют циклический характер менструации, более того, только у них возможно спонтанное развитие эндометриоза с появлением эктопических поражений, гистологически идентичных человеческим и возникающих в аналогичных областях. Тем не менее частота спонтанного эндометриоза в популяции приматов

невелика, что побуждает исследователей индуцировать эндометриоз путем увеличения объема ретроградной менструации или внутрибрюшинной инъекции эндометрия.

Этические соображения и высокая стоимость проведения экспериментов с использованием приматов ограничивают применение этой модели в исследовании эндометриоза, поэтому в основном экспериментальные модели эндометриоза разрабатываются на мелких лабораторных животных, чаще всего на грызунах. Такие модели разделяют на два типа: гомологичные и гетерологичные в зависимости от происхождения прививаемой ткани [2].

В гомологичной модели ткань эндометрия получают из матки животного и трансплантируют или диспергируют в брюшную полость иммунокомпетентных животных. В гетерологичной модели эксплантаты эндометрия человека прививают внутрибрюшинно или подкожно мышам с иммунодефицитом или иммуносупрессией.

В настоящее время большинство экспериментальных моделей эндометриоза выполняется с использованием крыс. Методом выбора для индукции эндометриоза в этой модели является аутооттрансплантация участков маточной ткани в брюшную полость. Маточную ткань получают при удалении одного из двух рогов матки. Крысы имеют бикорнеальную матку, состоящую из двух равных частей, что позволяет сравнить эндометриозные имплантаты с оставшейся маточной тканью.

Данная модель обладает рядом преимуществ. Для лабораторных крыс характерен 4–5-дневный эстральный цикл, следовательно, за год можно наблюдать 70–80 репродуктивных циклов по сравнению с 12 циклами у приматов. Репродуктивный цикл хорошо охарактеризован и может контролироваться путем забора и анализа мазков из влагалища. Половое созревание крысы происходит в течение 2 мес. после родов, а продолжительность жизни составляет около 2 лет. Репродуктивная эндокринная картина крысы аналогична человеческой, но характеризуется более короткой лютеиновой фазой. Хирургическая индукция эндометриоза у крыс достаточно хорошо отработана и в большинстве случаев позволяет сформировать эндометриозные гетеротопии.

Недостатки использования крысы в качестве модели эндометриоза включают широкий межвидовой разрыв между крысами и людьми. Эндометрий крыс не подвергается расщеплению тканей, поэтому в эстральной фазе цикла, аналогичной менструальной реакции у человека, у крыс не наблюдается кровотечения, что обуславливает иной вид хирургически сформированных эндометриозных гетеротопий. Однако пересаженная маточная ткань у крысы растет и ведет себя аналогично эндометриозным гетеротопиям у человека, она реагирует на лечение

стероидами и содержит эндометриальные железы и строму, что подтверждается данными гистологического исследования. Было отмечено, что эндометриодоподобные имплантаты у крысы демонстрируют регрессию эпителиальных клеток и стромальную фибробластную трансформацию, аналогичную гистологическим данным в эндометриодных поражениях человека.

В настоящее время доказана эффективность применения агониста дофамина каберголина в профилактике синдрома гиперстимуляции яичников как у животных, так и у людей посредством блокирования неоангиогенеза и сосудистой проницаемости за счет нарушения связывания VEGF с рецептором VEGF2 [6–8].

Проведенное в 2009 г. исследование позволило оценить антиангиогенный эффект каберголина в эндометриодных имплантатах в экспериментальной модели эндометриоза у мышей и уточнить молекулярные механизмы, с помощью которых каберголин оказывает свое действие [9]. Лабораторным животным моделировали эндометриоз, подсаживая на брюшину эндометриодные гетеротопии, полученные при операциях у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Мышам с хирургически индуцированным эндометриозом брюшины проводили лечение каберголином (перорально) в дозе 0,5 мг/кг и 0,1 мг/кг ежедневно в течение 14 дней. Группу контроля составили животные, получавшие плацебо. После лечения оценивались размеры поражений, клеточная пролиферация на основании маркера Ki67, ангиогенез и фосфорилирование VEGFR, а также экспрессия генов ангиогенеза. Было получено значительное снижение доли активных эндометриодных поражений в группе животных, получавших лечение каберголином. Также был значительно снижен неоангиогенез и выявлены изменения в экспрессии генов ангиогенеза [10]. Степень фосфорилирования VEGFR-2 была достоверно ниже у животных, получавших каберголин, чем в контрольной группе.

В исследовании, проведенном в 2011 г., была оценена эффективность применения эрголиновых (каберголина) и неэрголиновых (хинаголида) агонистов дофамина в экспериментальной модели эндометриоза у мышей. Модель эндометриоза была аналогична описанной ранее. Животных поделили на группы в зависимости от препаратов, используемых в качестве терапии: получавшие перорально 0,5 мг/сут каберголина и получавшие хинаголид в дозе 50 мкг/сут и 200 мкг/сут в течение 14 дней. Как и в предыдущем исследовании 2009 г., оценивались такие показатели, как размеры гетеротопий, маркер клеточной пролиферации, ангиогенез и фосфорилирование VEGFR, а также экспрессия генов ангиогенеза. Следует отметить, что неэрголиновые агонисты дофамина показали такую же эффективность, как и эрголиновые, что говорит о возможности применения обеих групп препаратов для лечения НГЭ [12].

В 2014 г. была предпринята попытка сравнения эффективности различных препаратов (лейпрорелин, бромкриптин, каберголин) у крыс с хирургически индуцированным эндометриозом (метод индукции эндометриоза — аутоотрансплантация эндометрия на брюшину). Для подтверждения наличия эндометриоза у грызунов была проведена повторная лапаротомия через 30 дней. Далее в течение 30 дней крысы получали терапию соответствующими препаратами. В работе была показана схожая эффективность агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов и агонистов дофамина в уменьшении размеров эндометриодных гетеротопий [13].

**Цель исследования:** определить влияние агониста дофамина каберголина на эндометриодные гетеротопии на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе эксперименты выполнены на 20 крысах-самках линии Вистар массой 200±50 г. Все лабораторные животные были выведены в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» при соблюдении всех правил содержания лабораторных животных (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения «день/ночь»). Уход за животными и проведение экспериментов осуществлялись согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 № 708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

**Подготовка.** Для оценки репродуктивной функции у крыс исследовали длительность эстрального цикла и его фаз. С этой целью у крыс в утренние часы в течение 7 и более дней перед операцией проводили забор влагалищных мазков, которые оценивали после окраски метиленовым синим.

**Первый этап — создание модели.** Первое оперативное вмешательство проводилось в фазу эструса, аналогичную менструальной реакции у человека.

С целью анестезии при операции использовался золазепам гидрохлорид 100 в дозировке 30 мг/кг, после операции проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутримышечного введения цефтриаксона, обезболивание выполнялось 2% раствором кеторолака внутримышечно.

**Ход операции:** после обработки передней брюшной стенки проводили послойный срединный разрез, затем выполняли ревизию брюшной полости. После выделения левого рога матки проводились перевязка на уровне бифуркации маточных рогов и удаление левого рога и левого яичника, после этого выполнялась овариоэктомия справа. Затем удаленный рог матки рассекали продольно и из полученного участка вырезали 2 фрагмента размером 3×3 мм. Вырезанные фрагменты подшивали справа и слева на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки, на область бифуркации сосудов с ориентацией эндометрия к сосуду, а миометрия — в брюшную полость. В качестве шовного материала был использован викрил марки Ethicon.

Остаток маточной ткани фиксировали в 10% растворе формалина и направляли на гистологическое исследование.

С целью создания сопоставимого эстрогенного фона все крысы дважды в неделю получали масляный раствор эстрадиола внутримышечно с момента овариоэктомии до конца исследования. Контроль эффективности заместительной гормональной терапии также осуществлялся путем анализа влагалищных мазков.



Также на первом этапе была проведена рандомизация крыс в основную и контрольную группы.

*Второй этап — оценка результатов моделирования.* Через  $14 \pm 2$  дня после операции у крыс проводили лапароскопию, визуализировали и измеряли сформировавшиеся эндометриоидноподобные очаги.

Схема анестезии и антибактериальной терапии была аналогична таковой при первой операции.

На следующий день после лапароскопии крысы из основной группы получали каберголин в дозировке  $0,1 \text{ мг/кг/сут}$  перорально. Продолжительность введения препарата составила  $21 \pm 3$  дня.

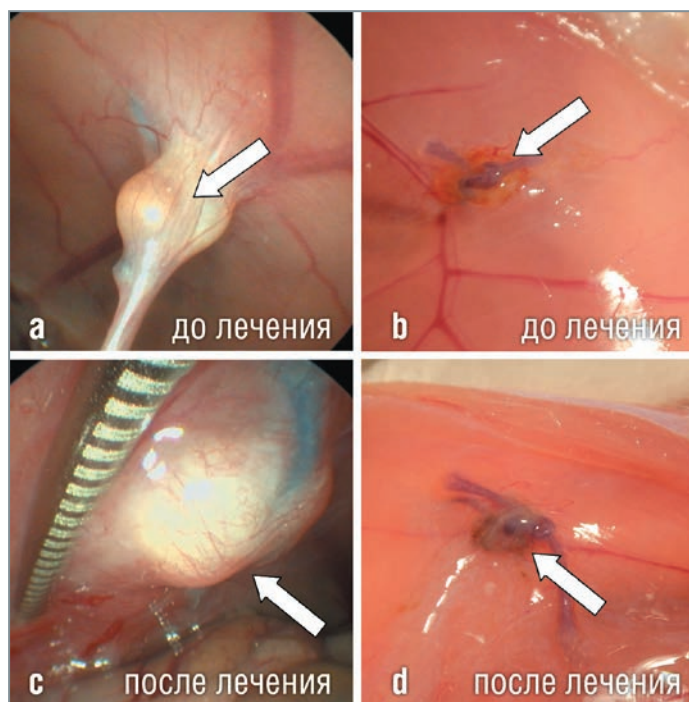
*Третий этап — оценка эффективности терапии.* В конце животные выводились из эксперимента, выполнялись аутопсия, оценка и измерение эндометриоидных очагов. При сохранении эндометриоидной гетеротопии проводились ее иссечение и фиксация в нейтральном формалине для последующего гистологического исследования. Также для гистологического исследования удалялся оставшийся рог матки.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием статистических методов (стандартное отклонение, критерий Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 83% случаев при моделировании заболевания были сформированы эндометриоидные имплантаты. В одном случае при лапароскопии была обнаружена полная редукция имплантата с одной стороны, в одном — измерения имплантата были невозможны в связи со спаечным процессом. В начале лечения средние площади поверхности эндометриоидных имплантатов были сопоставимы в обеих группах —  $13,6 \pm 4,5 \text{ мм}^2$  в группе контроля и  $16,3 \pm 2,3 \text{ мм}^2$  в основной группе. В основной группе после 3 нед. применения каберголина в 22% случаев была обнаружена полная резорбция эндометриоидных гетеротопий (рис. 1). В одном случае отмечались инфекционные осложнения с образованием инкапсулированного абсцесса на месте имплантата. Во всех остальных случаях наблюдалось достоверное уменьшение площади гетеротопии на  $64 \pm 11\%$ . В контрольной группе было отмечено увеличение размеров очагов эндометриоза на  $26 \pm 7\%$ . Средняя площадь эндометриоидных гетеротопий после терапии каберголином в основной группе составила  $7,8 \pm 1,9 \text{ мм}^2$  и была достоверно меньше, чем в группе контроля ( $18,3 \pm 5,2 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ).

Аутоперитонеализация маточных фрагментов в перитонеальную полость является хорошо известным методом индукции эндометриоза у крыс, и эти имплантаты подобны человеческим эндометриоидным гетеротопиям. Они реагируют аналогично эндометриоидным очагам и клеткам в изолированных клеточных культурах. Поэтому представленная в нашей работе экспериментальная модель позволяет оценивать эффективность новых терапевтических подходов в терапии эндометриоза. Большинство традиционных медикаментозных методов лечения эндометриоза направлены на снижение эндогенного производства стероидов. Хотя они эффективны в уменьшении размеров эндометриоидных поражений и интенсивности болевого синдрома, их неблагоприятные эффекты ограничивают их долгосрочное



**Рис. 1.** Полная резорбция эндометриоидных имплантатов после применения каберголина, справа (а — до лечения; б — после лечения) и слева (с — до лечения; д — после лечения) у одного экспериментального животного. Стрелками указаны эндометриоидные имплантаты

**Fig. 1.** Complete resorption of endometrioid implants in one experimental animal after cabergoline treatment, right (a — before treatment, b — after treatment) and left (c — before treatment, d — after treatment). Arrows indicate endometrioid implants

использование, а частота рецидивов после прекращения терапии достаточно высока. Кроме того, существующие препараты не позволяют совмещать эффективную терапию эндометриоза с планированием беременности, т. к. для эффективного лечения эндометриоза необходимо антигонадотропное влияние препарата и, следовательно, подавление овуляции. По этим причинам лечение эндометриоза требует новых подходов, которые могут быть эффективны в отношении различных патогенетических механизмов. Неоангиогенез является одним из основополагающих звеньев патогенеза многих заболеваний, таких как рак, атеросклероз и эндометриоз. Доказано, что эндометриоидные поражения характеризуются повышенной васкуляризацией, и признано, что ангиогенез является необходимым для их возникновения и роста в экстраклеточных сайтах [2]. Таким образом, подавление развития кровеносных сосудов путем ингибирования VEGF может быть новым терапевтическим подходом к лечению эндометриоза. В исследовании С. Becker et al. было установлено, что лечение эндометриоидных поражений антиангиогенными препаратами не влияет на фертильность (эстральный цикл, образование желтого тела, уровни гормонов в сыворотке и время спаривания), а также на беременность экспериментального животного (продолжительность беременности, количество плодов, их жизнеспособность и фертильность) [14]. Влияние ангиостатических агентов на эндометриоидные имплантаты было также продемонстрировано М. Hull et al. Авторы пришли к выводу, что антиангиогенные аген-

ты ингибируют рост имплантатов, уменьшая объем поступающей крови [3], показали, что блокировка рецептора VEGF у обезьян приводила к подавлению очагов эндометриоза [15]. Кроме того, Ö. Moraloglu et al. продемонстрировали, что антиангиогенный агент уменьшает образование и адгезионную способность очагов, в связи с чем можно сделать вывод, что антиангиогенные агенты могут благотворно влиять на фертильность, устраняя бесплодие [16]. В нашем исследовании была отмечена достоверная регрессия, а в ряде случаев — полная резорбция эндометриозидных имплантатов на фоне применения каберголина в экспериментальной модели эндометриоза у крыс, что обосновывает целесообразность применения данной медикаментозной терапии в клинической практике у пациенток с эндометриозом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашей работе результаты демонстрируют высокую эффективность каберголина, что свидетельствует о необходимости продолжения экспериментальных исследований в данном направлении для уточнения наиболее эффективных дозировок и длительности терапии и является важным шагом на пути разработки клинических рекомендаций по применению каберголина в лечении эндометриоза. В нашей работе мы оценивали эффективность проводимой терапии на основании уменьшения площади гетеротопий, однако для уточнения механизма действия данной терапии необходима оценка маркеров пролиферации, ангиогенеза, апоптоза, что и планируется в наших последующих исследованиях.

## Литература / References

- Giudice L. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362 (25):2389–2398. DOI:10.1056/NEJMcp1000274.
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017:615. [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E.K. Genital endometriosis. Different aspects of the problem. SPb.: Eko-Vektor, 2017:615 (in Russ.).]
- Hull M., Charnock-Jones D., Chan C. et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(6):2889–2899. DOI:10.1210/jc.2002-021912.
- Soares S., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2012;98 (3):529–555. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120.
- Jacobson V. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Archives of Surgery*. 1922;5(2):281. DOI:10.1001/archsurg.1922.01110140067002.
- Jacobson V. The intraperitoneal transplantation of endometrial tissue: an experimental study. *Arch Pathol Lab Med*. 1926:169–174. DOI:10.1016/S0002-9378 (28) 90689-4.
- Basu S., Dasgupta P. Response to the paper entitled “Dopamine mobilizes mesenchymal progenitor cells through D2-class receptors and their PI3K/AKT pathway” by Mirones et al., 2014. *Stemcells*. 2014;32(12):3285–3286. DOI:10.1002/stem.1830.
- Nagy J. VEGF-A164/165 and PlGF roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2003;13(5):169–175. DOI:10.1016/s1050-1738 (03) 00056-2.
- Gonzalez-Pacheco F. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H2O2. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(3):1395–1401. DOI:10.1152/ajpheart.01277.2005.
- Novella-Maestre E., Carda C., Noguera I. et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009;64(10):667–669. DOI:10.1097/01.ogx.0000359267.83853.0f.
- Ben-Jonathan N. Extrapancreatic prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Reviews*. 1996;17 (6):639–669. DOI:10.1210/er.17.6.639.
- Delgado-Rosas F., Gomez R., Ferrero H. et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011;142(5):745–755. DOI:10.1530/rep-11-0223.

- Ercan C., Kayaalp O., Cengiz M. et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;291(5):1103–1111. DOI:10.1007/s00404-014-3524-x.
- Becker C., Sampson D., Rupnick M. et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertility and Sterility*. 2005;84:1144–1155. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.04.040.
- Park A., Chang P., Ferin M. et al. Inhibition of endometriosis development in rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: A novel treatment for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004;82:71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.07.181.
- Moraloglu Ö., Işık H., Kılıç S. et al. Effect of bevacizumab on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model and the correlation with vascular endothelial growth factor and Ki-67 immunopositivity. *Fertility and Sterility*. 2011;95(8):2638–2641. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.02.005.

**Сведения об авторах:** <sup>1,2</sup>Ярмолинская Мария Игоревна — д.м.н., профессор, руководитель отделения эндокринологии и репродукции, профессор кафедры акушерства и гинекологии; <sup>1</sup>Суслова Елена Владимировна — аспирант; <sup>1</sup>Флорова Маргарита Сергеевна — аспирант; <sup>1</sup>Молотков Арсений Сергеевич — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологии и репродукции. <sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. **Контактная информация:** Флорова Маргарита Сергеевна, e-mail: [fm.sergeevna@gmail.com](mailto:fm.sergeevna@gmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.07.2018.

**About the authors:** <sup>1,2</sup>Mariya I. Yarmolinskaya — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Reproduction, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; <sup>1</sup>Elena V. Suslova — graduate student; <sup>1</sup>Margarita S. Florova — graduate student; <sup>1</sup>Arseniy S. Molotkov — MD, PhD, Researcher of the Department of Endocrinology and Reproduction. <sup>1</sup>Research Institute Of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott. 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation. <sup>2</sup>North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. **Contact information:** Margarita S. Florova, e-mail: [fm.sergeevna@gmail.com](mailto:fm.sergeevna@gmail.com). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 09.07.2018.

# Дисфункция эндотелия как угроза развития гепатостеатоза у детей

Н.Н. Варламова, к.м.н. И.В. Солодкова, профессор Е.В. Синельникова, профессор В.Г. Часнык

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

В данной статье обсуждаются механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. Эндотелиальная дисфункция связана с механизмом развития инсулинорезистентности (ИР), которая играет ведущую роль в патогенезе НАЖБП. В статье описаны взаимосвязи эндотелиальной дисфункции (ЭД) с массой тела при рождении и клинические последствия в дальнейшей жизни.

**Цель исследования:** исследовать функцию эндотелия у детей с НАЖБП и оценить риск развития тяжелых форм гепатостеатоза.

**Материал и методы:** в отделении эндокринологии клиники СПбГПМУ было обследовано 140 подростков с НАЖБП. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от массы тела при рождении: I группа — 42 пациента с малым весом, II группа — 50 пациентов с избыточным весом и III группа — 48 человек с нормальным весом при рождении. Всем больным проводилось УЗИ печени. Изучение ЭД проводилось неинвазивным методом тестирования реактивности плечевой артерии (ПА) с применением УЗИ-сканера GE Logiq S8 путем измерения эндотелий-зависимой опосредованной вазодилатации (ЭЗВД) в ПА. Также учитывались биохимические показатели крови.

**Результаты исследования:** исходные диаметры ПА в двух группах достоверных отклонений от нормальных значений не имели. У пациентов I группы в возрасте 8–11 лет было выявлено более выраженное нарушение вазодилатации в сравнении с параметрами детей того же возраста в группах II ( $4,5 \pm 3,1$  против  $10,5 \pm 2,5$ ,  $p < 0,001$ ) и III ( $4,5 \pm 3,1$  против  $18,1 \pm 2,1$ ,  $p < 0,001$ ). Дети 12–15 лет в I и II группах наряду с наличием ЭД имели более тяжелую форму НАЖБП — стеатогепатит.

**Выводы:** прогнозирование развития НАЖБП по оценке ЭД, а значит, и проведение профилактических мероприятий возможно с использованием ультразвуковой диагностики у детей группы риска по данной нозологии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гепатостеатоз, дисфункция эндотелия, задержка внутриутробного развития.

**Для цитирования:** Варламова Н.Н., Солодкова И.В., Синельникова Е.В., Часнык В.Г. Дисфункция эндотелия как угроза развития гепатостеатоза у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):137–140.

## Endothelial dysfunction as a threat of the hepatic steatosis development in children

N.N. Varlamova, I.V. Solodkova, E.V. Sinelnikova, V.G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

This article discusses the mechanisms of formation of endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. Endothelial dysfunction is associated with the development of insulin resistance (IR), which plays a leading role in the pathogenesis of NAFLD. The article describes the relationship of endothelial dysfunction (ED) with birth weight and clinical consequences in the future.

**Aim:** to study endothelial function in children with NAFLD and assess the risk of developing severe forms of hepatic steatosis.

**Patients and Methods:** 140 adolescents with NAFLD were examined in the Department of Endocrinology of the St. Petersburg State Pediatric Medical University Clinic. Patients were divided into 3 groups depending on birth weight: group I — 42 patients with low weight, group II — 50 patients with overweight, and group III — 48 people with normal birth weight. All patients underwent an ultrasound of liver. The study of ED was performed by a non-invasive method for testing the brachial artery (BA) reactivity using the GE Logiq S8 ultrasound scanner by measuring the endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in the BA. Biochemical parameters of blood were also taken into account.

**Results:** the initial diameters of BA in two groups did not have significant deviations from normal values. In patients of group I at the age of 8–11 years, a more pronounced violation of vasodilation was detected in comparison with the parameters of children of the same age in groups II ( $4.5 \pm 3.1$  vs.  $10.5 \pm 2.5$ ,  $p < 0.001$ ) and III ( $4.5 \pm 3.1$  vs.  $18.1 \pm 2.1$ ,  $p < 0.001$ ). Children of 12–15 years old in groups I and II, along with the presence of ED, had a more severe form of NAFLD — steatohepatitis.

**Conclusion:** prognosis of the NAFLD development for the assessment of ED, and hence, an implementation of preventive measures is possible with the use of ultrasound diagnostics in risk group children for this nosology.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, endothelial dysfunction, intrauterine growth retardation.

**For citation:** Varlamova N.N., Solodkova I.V., Sinelnikova E.V., Chasnyk V.G. Endothelial dysfunction as a threat of the hepatic steatosis development in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):137–140.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Здоровье и качество жизни являются ключевыми приоритетами в XXI в. Охватывающий все этапы жизни подход к здоровью и благополучию строится на взаимодействии множества благоприятных и защитных факторов и факторов риска на протяжении всей жизни человека. Принцип охвата всех этапов жизни — это вложение в здоровье и благополучие [1].

Маленький к сроку гестации вес и быстрый постнатальный догоняющий рост в возрасте 0–3 лет ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и ожирением [2–4]. Стимуляция или задержка в критические периоды жизни имеют долгосрочные эффекты — метаболическое программирование.

Разработка стратегий по сокращению долгосрочной заболеваемости и выявлению рисков сердечно-сосудистых и метаболических расстройств среди выживших новорожденных является одной из важных задач педиатрии [5, 6]. По результатам последних научных данных установлено, что взрослые, рожденные с низкой массой тела, хоть и догоняют своих сверстников по весу к 6 мес., имеют серьезные отдаленные последствия, одним из которых является корреляция с высокой частотой формирования тяжелых форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в последующем [7].

НАЖБП (синонимы: гепатостеатоз, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени) в наше время является одной из наиболее распространенных и важнейших форм поражения гепатобилиарной системы во всем мире. Среди взрослого населения данной нозологией страдают 25,2% во всем мире [8], в т. ч. в 20–46% случаев это бессимптомные пациенты [9, 10]. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, в т. ч. 17% — у подростков и 40–70% — у детей с ожирением [11]. В настоящее время считается, что гепатостеатоз не имеет существенных гендерных различий [12].

НАЖБП объединяет две клинико-морфологические формы с различным прогнозом: жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с вариабельным прогнозом, включая фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [13].

Для понимания патогенеза НАЖБП большинство исследователей сосредоточились на синдроме ИР, приводящем к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции (ЭД), хроническому воспалению и изменению секреции адипоцитокинов [14, 15].

Механизм развития ИР связан с дисфункцией эндотелия и играет ведущую роль и в патогенезе НАЖБП. ИР развивается внутриутробно, является компенсаторно-приспособительной и сохраняется в последующие периоды. Один из механизмов развития ИР у детей с массой при рождении  $\leq 2500$  г связан с ЭД и снижением синтеза эндотелием фактора релаксации или оксида азота (NO), который считается базовым фактором антиатерогенеза. В результате транспорт инсулина нарушается, развивается состояние ИР [16–18].

Обзор литературных данных свидетельствует о том, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных роли ЭД у детей с гепатостеатозом, ряд вопросов патогенеза НАЖБП остаются открытыми. Однозначно не определены конкретные механизмы формирования нарушений функций эндотелия и диагностические критерии

ЭД. В настоящее время проблема детализации механизмов формирования причинно-следственных связей ИР и ЭД у детей, рожденных с низкой массой тела, остается актуальной. Дальнейшее изучение проблемы ЭД и ИР у детей позволит уточнить клинические особенности, что важно для терапевтических и профилактических подходов.

**Цель:** изучение роли массы тела при рождении с прогнозом формирования гепатостеатоза через эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии (ПА) у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был разработан способ прогнозирования тяжести гепатостеатоза у детей (патент РФ № 2634035) [19].

Было обследовано 140 подростков в возрасте 8–15 лет с избыточной массой тела (ИЗМТ) (индекс массы тела (ИМТ) 85–95 центиль для данного пола и возраста) и ожирением (ИМТ более 95 центиля для данного пола и возраста). Из них 42 ребенка имели массу тела при рождении  $< 2500$  г ( $2050,0 \pm 170,0$  г,  $p < 0,01$ ), 50 детей имели массу тела при рождении  $> 4000$  г ( $4170 \pm 105,0$  г,  $p < 0,01$ ); 48 человек были рождены со средней массой ( $2790,5 - 3350 \pm 150,5$  г,  $p < 0,01$ ).

Оценка физического развития выполнялась согласно нормативам ВОЗ [20]. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела к двойному произведению роста ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), оценивался по перцентильным таблицам с расчетом показателей сигмальных отклонений (SD) [21].

Выделение подгруппы детей 8–11 лет для исследования обусловлено тем, что это период догормональной перестройки организма, который является донозологическим этапом и, следовательно, носит обратимый характер.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на УЗ-сканере GE Logiq S8 (конвексный датчик 6,0–8,0 МГц и линейный датчик 10,0–14,0 МГц). Для сопоставимости получаемых результатов измерения показателей проводились при одинаковой настройке аппарата: глубина сканирования — 5 см, Gain — 66, Dynamic Range — 72.

Степень выраженности жировой дистрофии оценивалась по классификации С.С. Бацкова (1995) [22].

Изучение ЭД проводилось неинвазивным методом тестирования реактивности ПА [23] в модификации О.В. Ивановой (1997) [24] и О.А. Погореловой (2000) [25], с применением УЗ-сканера GE Logiq S8, путем стандартной оценки функции эндотелия по параметрам эндотелий-зависимой опосредованной вазодилатации (ЭЗВД) в ПА. Исследование осуществляется по стандартам Руководства по исследованию функции, опубликованным Международной рабочей группой по изучению реактивности ПА [26].

Пиковый диаметр ПА измерялся в течение 30–60 с с момента сдувания манжетки. ЭЗВД выражалась в процентных изменениях диаметра при гиперемии от исходного диаметра. За норму нами была принята дилатация ПА на фоне реактивной гиперемии более 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию мы считали патологической.

При биохимическом исследовании крови проводилась оценка уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, липидограмма, индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — индекс инсулинорезистентности).

**Таблица 1.** Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с тяжестью гепатостеатоза  
**Table 1.** The relationship of endothelial dysfunction with the severity of hepatic steatosis

Показатель Parameter	I группа group I (n=42; 30%)		II группа group II (n=50; 36%)		III группа group III (n=48; 34%)	
	8-11 лет 8-11 years (n=19; 45%)	12-15 лет 12-15 years (n=23; 54%)	8-11 лет 8-11 years (n=24; 49%)	12-15 лет 12-15 years (n=26; 51%)	8-11 лет 8-11 years (n=25; 52%)	12-15 лет 12-15 years (n=23; 48%)
I степень стеатоза I degree of steatosis	15	2	3	5	13	11
II степень стеатоза II degree of steatosis	4	13	12	10	12	12
III степень стеатоза III degree of steatosis	0	8	9	11	0	0
ЭЗВД (% прироста диаметра ПА) EDFMV (% of increase in BA diameter)	4,5±3,1	6,5±2,6	10,5±2,5	6,2±3,1	18,1±1,8	19,3±2,1
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	35,6±1,9	55,3±3,8	29,7±2,2	53,5±2,9	20,1±1,9	24,5±2,5

**Примечание.** ЭЗВД – эндотелий-зависимая опосредованная вазодилатация; ПА – плечевая артерия; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

**Note.** EDFMV – endothelium-dependent flow-mediated vasodilation; BA – brachial artery; ALT – alanine aminotransferase.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов отмечались по данным УЗИ увеличение размеров печени, диффузные изменения паренхимы печени в виде повышения эхогенности, обеднения сосудистого рисунка, визуализация диафрагмы и стенок ветвей воротной вены различной степени выраженности.

По степени тяжести стеатоза пациенты распределились следующим образом: стеатоз I степени имели 49 (35%) человек, II степень регистрировалась у 63 (45%) пациентов, 28 (20%) детей имели III степень стеатоза. Стеатоз IV степени не регистрировался ни у одного пациента.

У 49 детей (35%) отмечалось повышение уровня АЛТ менее 3 норм, что позволило установить диагноз НАСГ, остальные показатели оставались в пределах нормы.

У пациентов I, II, III групп нами выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ЭЗВД ПА (табл. 1).

Мы спрогнозировали тяжесть гепатостеатоза с ЭЗВД ПА. Между этими переменными выявлена обратная корреляционная связь ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,048$ ).

## Выводы

Анализ результатов показал, что среди детей, рожденных с низкой массой тела, в возрасте 8–11 лет достоверно чаще регистрировалась ЭД с минимальными проявлениями гепатостеатоза.

В возрасте 12–15 лет выявлена равнозначная ассоциативная связь у детей как с низкой массой тела при рождении, так и с крупной массой тела при рождении и наличием ЭД, при этом имелась и средняя, и тяжелая степень стеатоза.

У детей с НАЖБП и нормальной массой тела при рождении дисфункция эндотелия не выявлена.

Таким образом, прогнозирование развития НАЖБП по оценке ЭД, а значит, проведение профилактических мероприятий возможно с использованием ультразвуковой диагностики у детей группы риска по данной патологии.

## Литература

1. Европейская министерская конференция ВОЗ «Охват всех этапов жизни в контексте политики «Здоровье — 2020», Минск, 21–22 октября 2015 г. Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. 2015;4:4–7.
2. Barker D.J. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 (Suppl. 3):2–7. DOI: 10.1159/000089311.
3. Soto N., Bazaes R.A., Pena V. et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age one year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):3645–3650. DOI: 10.1210/jc.2002-030031.
4. Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M. et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007;115(2):213–220.
5. Saigal S., Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261–269.
6. David J.P., Barker F.R.S., Osmond C. et al. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160.
7. Михалева Е.В., Саприна Т.В., Рафикова Ю.С. и др. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз. Красноярск: Город, 2016:124.
8. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
10. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38–45.
11. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078–8093.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Клиническая гепатология. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2017:64.
13. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology.* 2015;61(5):1462–1464. DOI: 10.1002/hep.27680.
14. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011;6:36–43
15. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038–1048.
16. Кошкарбаева А.К., Афанасьев С.Н. Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа. Архив внутренней медицины. 2013;(5):35–39. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-5-35-39.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001;2:88–92.
18. Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. Влияние лептина на клиничко-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности. Мать и дитя в Кузбассе. 2008;1(32):17–22.
19. Варламова Н.Н., Синельникова Е.В., Часнык В.Г. Способ диагностики тяжести гепатостеатоза у детей. Патент РФ № 2634035, 23.10.2017.

20. Wethington H.R., Sherry B., Polhamus B. Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:80. DOI: 10.1186/1471-2296-12-80.

21. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311. Февраль 2018 г. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 15.10.2018).

22. Бацков С.С. Гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие / под ред. С.С. Алексанина. Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-сервис. 2014:260.

23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-1115.

24. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология.* 1997;7:41-46.

25. Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных воздействий. Визуализация в клинике. 2000;6:11-16.

26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):257-265.

22. Backov S.S. Gastroenterology and Hepatology: study guide / edited by S.S. Aleksanina. All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A.M. Nikiforova EMERCOM of Russia. SPb.: Polytechnic service. 2014: 260 (in Russ.).

23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-1115.

24. Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. et al. Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in hypertensive patients, assessed using high-resolution ultrasound. *Cardiology.* 1997;7:41-46 (in Russ.).

25. Pogorelova O.A. Duplex scanning in the assessment of endothelial function on the background of drug effects. Visualization in the clinic. 2000;6:11-16 (in Russ.).

26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):257-265.

## References

1. WHO European Ministerial Conference "Coverage of all stages of life in the context of the Health 2020 policy", Minsk, October 21-22, 2015, Questions of organization and health informatization. 2015;4:4-7 (in Russ.).

2. Barker D.J. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 (Suppl. 3):2-7. DOI: 10.1159/000089311.

3. Soto N., Bazaes R.A., Pena V. et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age one year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):3645-3650. DOI: 10.1210/jc.2002-030031.

4. Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M. et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007;115(2):213-220.

5. Saigal S., Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261-269.

6. David J.P., Barker F.R.S., Osmond C. et al. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160.

7. Mikhalev E.V., Saprina T.V., Rafikova Yu.S. et al. Premature babies: causes, consequences, prognosis. Krasnoyarsk: Gorod, 2016:124 (in Russ.).

8. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.

9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-285.

10. Lazo M., Hernaiz R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45.

11. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078-8093.

12. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Clinical Hepatology. Non-alcoholic fatty liver disease: a guide for doctors. M.: Prima Print, 2017:64 (in Russ.).

13. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology.* 2015;61(5):1462-1464. DOI: 10.1002/hep.27680.

14. Zinovyeva E.N., Mehtiyev S.N., Sokolovsky S.V. Endothelial dysfunction as a factor in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology.* 2011;6:36-43 (in Russ.).

15. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-1048.

16. Koshkarbaeva A.K., Afanas'ev S.N. Insulinorezistentnost' kak vedushchij faktor riska ishemicheskoy bolezni serdca pri saharom diabete 2 tipa. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2013;(5):35-39 (in Russ.). DOI:10.20514/2226-6704-2013-0-5-35-39.

17. Shestakova M.V. Endothelial dysfunction — the cause or consequence of the metabolic syndrome? *RMJ.* 2001;2:88-92 (in Russ.).

18. Sundukova E.L., Minyilova N.N., Rovda Yu.I. The effect of leptin on the clinical and metabolic processes of the body, the development of obesity and the syndrome of insulin resistance. *Mother and Child in the Kuzbass.* 2008;1(32):17-22 (in Russ.).

19. Varlamova N.N., Sinelnikova E.V., Chasnyk V.G. A method for diagnosing the severity of hepato-steatosis in children. The patent of the Russian Federation № 2634035. 10.23.2017 (in Russ.).

20. Wethington H.R., Sherry B., Polhamus B. Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:80. DOI: 10.1186/1471-2296-12-80.

21. Obesity and overweight. WHO. Newsletter number 311. February 2018 (Electronic resource). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (access date: 10/15/2018) (in Russ.).

**Сведения об авторах:** Варламова Наталья Николаевна — аспирант; Солодкова Ирина Владимировна — к.м.н., доцент; Синельникова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО; Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. **Контактная информация:** Варламова Наталья Николаевна, e-mail: [topsi2005@mail.ru](mailto:topsi2005@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.10.2018.

**About the authors:** Natalia N. Varlamova — graduate student; Irina V. Solodkova — MD, PhD, Associate Professor; Elena V. Sinelnikova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Biomedical Imaging of Postgraduate Education Division and Continuing Professional Education; Viacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. **Contact information:** Natalia N. Varlamova, e-mail: [topsi2005@mail.ru](mailto:topsi2005@mail.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.10.2018.

# Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы

Профессор В.Г. Беспалов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье рассматриваются взаимосвязь этиологии и факторов риска мастопатии и рака молочной железы (РМЖ), патогенез мастопатии в связи с повышением риска РМЖ, оценка риска РМЖ у больных мастопатией; патогенетическое лечение мастопатии, направленное на профилактику РМЖ; применение лекарственного препарата Мамоклам® для лечения мастопатии и профилактики РМЖ. Мастопатия и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для мастопатии и РМЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочной железы (МЖ), что приводит к развитию мастопатии, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов мастопатия повышает риск РМЖ. Решающим в оценке степени риска РМЖ у больных мастопатией является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах мастопатии и существенно повышается при пролиферативной мастопатии и предраковых изменениях, таких как атипичная гиперплазия и карцинома *in situ*. Мамоклам® — негормональный лекарственный препарат, действующим веществом которого является органически связанный йод. Мамоклам® — эффективный и безопасный препарат для патогенетического лечения мастопатии, при длительном применении снижающий риск развития РМЖ.

**Ключевые слова:** мастопатия, рак молочной железы, факторы риска, этиология, патогенез, предраковые изменения, профилактика, лечение мастопатии, Мамоклам.

**Для цитирования:** Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):141–147.

## Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer

V.G. Bepalov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

The review article discusses the relationship between an etiology and risk factors for benign breast disease (BBD) and breast cancer (BC), the pathogenesis of BBD due to an increased risk of BC, a risk assessment of BC in patients with BBD; pathogenetic treatment of BBD, aimed at preventing BC; an application of the drug Mamoclam® for the treatment of BBD and prevention of BC. BBD and BC have a common etiology and most risk factors are the same for both pathologies. Multiple risk factors disrupt the hormonal balance in a woman's body, cause hyperestrogenism and epithelium hyperproliferation in the mammary tissue, which leads to the development of BBD, and in the presence of congenital or acquired gene damage, BBD increases the risk of BC. Crucial in assessing the risk degree of BC in patients with BBD is a morphological study of the mammary tissue obtained by biopsy. The risk of BC does not increase or is minimal with non-proliferative forms of BBD and increases significantly with proliferative BBD and precancerous lesions, such as atypical hyperplasia and carcinoma *in situ*. Mamoclam® is a non-hormonal drug containing organically bound iodine as an active substance. Mamoclam® is effective and safe drug for the pathogenetic treatment of BBD, with prolonged use reduces the risk of BC.

**Key words:** benign breast disease, breast cancer, risk factors, etiology, pathogenesis, precancerous lesions, prevention, treatment of benign breast disease, Mamoclam.

**For citation:** Bepalov V.G. Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):141–147.

## ВВЕДЕНИЕ

Мастопатия — наиболее частое женское заболевание. По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность мастопатии во многих странах в женской популяции составляет 50–60%. Частота данной патологии имеет возрастные эпидемиологические особенности:

в возрасте 13–20 лет мастопатия встречается редко, в 20–30 лет — у 20–30% женщин, в 30–40 лет — у 50–60%, в 41–50 лет — у 70–80%, в менопаузе — до 20% [1–3]. Частым симптомом мастопатии является циклическая масталгия, с которой в своей жизни сталкиваются 60–70% женщин [4]. В России в своей жизни испытывают масталгию около

25 млн женщин [1]. Мастопатии обычно подвержены женщины в репродуктивном возрасте, пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [5].

Хотя до настоящего времени отсутствует общепринятая терминология, единые принципы диагностики и лечения данной патологии, обычно к мастопатии относят все доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ) [3, 5–7]. В отечественной и зарубежной литературе для определения данной патологии применяются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «фиброзно-кистозная мастопатия», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия МЖ», «доброкачественная дисплазия МЖ». В Национальном руководстве по маммологии выделяют диффузную мастопатию в виде 4 типов — с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента и смешанную; диффузно-узловую мастопатию; узловую мастопатию; доброкачественные узловые образования — фиброаденомы, кисты, липомы, листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартомы, сосудистые опухоли, галактоцеле [8].

Клинически мастопатия характеризуется масталгией, предменструальным напряжением и отеком МЖ, появлением диффузных и узловых уплотнений в ткани МЖ, патологическими выделениями из сосков. Как правило, масталгия, величина и консистенция уплотнений, отек связаны с менструальным циклом и усиливаются в предменструальный период. При маммографическом и эхографическом исследовании в МЖ выявляются уплотнения, дуктэктазии, кисты. При гистологическом исследовании в ткани МЖ находят гиперплазию, атипичную гиперплазию эпителиальной ткани в протоковых и дольковых структурах, гиперплазию соединительной ткани. При клиническом исследовании проявления мастопатии обнаруживаются у 20% женщин; при маммографическом, эхографическом и гистологическом исследовании — у 50% [6–8].

Мастопатия — обширная неоднородная группа доброкачественной патологии МЖ, различающаяся по своим клиническим, маммографическим, морфологическим проявлениям, а самое главное — по степени риска рака МЖ (РМЖ). Своевременная диагностика и лечение мастопатии чрезвычайно важны, т. к. борьба с данной патологией не только улучшает качество жизни, но и направлена на профилактику РМЖ.

## Мастопатия и рак молочной железы

Мастопатию и РМЖ можно отнести к так называемым болезням цивилизации. Стандартизованная заболеваемость РМЖ на 100 тыс. женщин в Северной Америке, Северной Европе, Западной Европе и Австралии составляет соответственно 84,8, 90,1, 92,6 и 94,2, тогда как в Южно-Центральной Азии, Средней Африке, Центральной Америке и Восточной Азии — соответственно 25,9, 27,9, 38,3 и 39,2 [9]. В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ более высока и распространенность мастопатии. В России РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, заболеваемость РМЖ неуклонно растет. В 2017 г. в России зарегистрировано 70 569 новых случаев РМЖ, что составило 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женщин; стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ составил 51,95 на 100 тыс. женщин, за 10 лет данный показатель вырос на 22,68% (рост на 2,02% в год) [10]. При этом масто-

патия имеется у 50–60% российских женщин [1]. Главной причиной столь широкой распространенности мастопатии и РМЖ в экономически развитых странах является изменение акушерского портрета женщины. Если до середины XX в. менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин — в 40 лет, то сейчас — соответственно в 12–14 и 50–52 года. Если ранее женщины часто рожали и длительно кормили грудью, то сегодня большинство женщин рожают 1–2 детей. В результате период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза — в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза — в среднем со 100 до 400; современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов [11].

Существуют 4 группы доказательств связи мастопатии с РМЖ:

- у мастопатии и РМЖ общие факторы риска;
- патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играют гиперэстрогения и гиперпролиферация протокового и долькового эпителия МЖ;
- при мастэктомии по поводу РМЖ в окружающей ткани часто обнаруживаются морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения;
- в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ доказана связь с предшествующей мастопатией [12].

## Общее в этиологии и патогенезе мастопатии и рака молочной железы

РМЖ — полиэтиологическое заболевание, к настоящему времени идентифицировано более 100 факторов риска РМЖ [8, 13–15], которые можно разделить на 8 групп (табл. 1). Мастопатия — также полиэтиологическое заболевание, ее факторы риска [2, 3, 16, 17] можно разделить на те же 8 групп. Основные факторы риска мастопатии и РМЖ приведены в таблице 1, и большинство факторов риска развития этих заболеваний совпадают.

Хроническая гиперэстрогения, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона на уровне ткани МЖ лежат в основе патогенеза как мастопатии, так и РМЖ; в результате эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ [2, 6, 7]. Морфологические изменения при мастопатии постепенно прогрессируют. Гиперпролиферация эпителия протоков и долек приводит к диффузным уплотнениям, дуктэктазии, образованию кист, а разрастание соединительной ткани вызывает фиброз стромы; затем появляются очаговые узлы на фоне диффузной патологии; на следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки [18]. К основным формам предраковых изменений МЖ относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*; дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*, склерозирующий аденоз, радиальный рубец, плоскую эпителиальную атипию [19].

При пролиферативных формах мастопатии в ткани МЖ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью пролиферации и апоптоза клеток; наблюдаются увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, А- и В-проге-



**Таблица 1. Факторы риска мастопатии и рака молочной железы**  
**Table 1. Risk factors of benign breast disease and breast cancer**

Факторы риска Risk factors	Мастопатия Benign breast disease	Рак молочной железы Breast cancer
<b>Половые, возрастные</b> Sex, age-related	Женский пол; пик заболеваемости — в 35–50 лет <i>Female: peak incidence at 35–50 years old</i>	Женский пол; пик заболеваемости — в 50–75 лет <i>Female: peak incidence at 50–75 years old</i>
<b>Генетические</b> Genetic	У кровных родственников, больных PMЖ, мастопатия чаще; у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще пролиферативные формы мастопатии, выше маммографическая плотность; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов <i>In blood relatives with BC, BBD is more often; in carriers of mutant genes BRCA1 and BRCA2, proliferative forms of BBD are more often, mammographic density is higher; gene polymorphism of biosynthesis of sex hormones</i>	Кровные родственники больных PMЖ; семейный PMЖ: генетические мутации в умеренно и низкопенетрантных генах; наследственный PMЖ: 5 генетических синдромов, мутации в 6 генах с высокой пенетрантностью: наиболее значим наследственный синдром PMЖ и рака яичников при мутациях в генах BRCA1 и BRCA2; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов <i>Blood relatives with BC; familial BC; genetic mutations in the moderate- and low-penetrant genes; hereditary BC: 5 genetic syndromes, mutations in 6 genes with high penetrance: the most significant is hereditary syndrome of BC and ovarian cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes; gene polymorphism of biosynthesis of sex hormones</i>
<b>Репродуктивные</b> Reproductive	Раннее менархе, отсутствие беременностей, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, искусственные аборты, не кормившие или мало кормившие грудью <i>Early menarche, absence of pregnancies, low incidence of childbirth, low incidence of the first pregnancy ending in act of delivery, dilation and evacuation, not breastfeeding or breastfeeding short period</i>	Раннее менархе, отсутствие беременностей, низкая частота родов, поздние первые роды, не кормившие и мало кормившие грудью, искусственные аборты, поздняя менопауза; высокая маммографическая плотность в позднем репродуктивном и постменопаузальном возрасте <i>Early menarche, absence of pregnancies, low incidence of childbirth, late first act of delivery, not breastfeeding or breastfeeding short period, dilation and evacuation, late menopause, high mammographic density in late reproductive and postmenopausal age</i>
<b>Гормональные</b> Hormonal	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз <i>Hyperestrogenism, local hyperestrogenism, progesterone deficiency in the luteal phase, hyperprolactinemia, subclinical and clinical hypothyroidism</i>	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста <i>Hyperestrogenism, local hyperestrogenism, progesterone deficiency in the luteal phase, hyperprolactinemia, subclinical and clinical hypothyroidism, high insulin-like growth factor</i>
<b>Гинекологическая патология</b> Gynecological pathology	Нарушения менструального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, синдром поликистозных яичников <i>Menstrual disorder, uterine fibroid, endometriosis, endometrial hyperplasia, cysts and ovarian tumors, polycystic ovary syndrome</i>	Аднекситы, кисты яичников, миома матки, эндометриоз <i>Adnexitis, ovarian cysts, uterine fibroid, endometriosis</i>
<b>Экстрагенитальная патология</b> Extragenital pathology	Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников <i>Obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, liver diseases, thyroid diseases, congenital adrenal hyperplasia</i>	Ожирение (особенно в постменопаузальном возрасте), метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы <i>Obesity (especially in postmenopausal age), metabolic syndrome, diabetes mellitus, liver diseases, thyroid diseases</i>
<b>Внешней среды и стиля жизни</b> External environment and lifestyle	Нарушения питания: избыток жиров, калорий, животных белков, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены, гиподинамия, хронические стрессы; фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность положением в обществе, конфликты, сексуальная неудовлетворенность <i>Eating disorders: excess of fats, calories, animal proteins; lack of vegetables and fruits, dietary fibers; depression, sleep disorders, night work, hypodynamia, chronic stress; frustrating situations: unsatisfaction with the situation in society, conflicts, sexual frustration</i>	Нарушения питания: избыток жиров, калорий, животных белков, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; злоупотребление алкоголем, курение, депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены, гиподинамия <i>Eating disorders: excess of fats, calories, animal proteins; lack of vegetables and fruits, dietary fibers; alcohol abuse, smoking, depression, sleep disorders, night work, hypodynamia</i>
<b>Медицинские воздействия</b> Medical influence	Облучение грудной клетки <i>Thoracic radiation</i>	Менопаузальная гормональная терапия, облучение грудной клетки <i>Menopausal hormone therapy, thoracic radiation</i>

стероновых рецепторов; повышается чувствительность эпителия к эстрадиолу; активируется комплекс циклин-зависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста; усиливается пролиферативная активность эпителия; нарушаются процессы апоптоза; усиливается васкуляризация паренхимы. Все данные патологические механизмы повышают риск PMЖ [20].

Независимым и сильным фактором риска PMЖ является высокая маммографическая плотность в позднем репро-

дуктивном и постменопаузальном возрасте, увеличивающая риск развития PMЖ в 3–6 раз, что существенно больше, чем значимость многих других факторов риска. Высокая маммографическая плотность уступает по степени повышения риска лишь возрасту, носительству мутантных генов BRCA и наличию предраковых изменений в ткани МЖ. Повышенная маммографическая плотность ассоциируется также с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений в ткани МЖ [21].

## Мастопатия и риск рака молочной железы

Мастопатия сама по себе является самостоятельным фактором риска РМЖ [8]. Даже один из симптомов мастопатии — длительная циклическая масталгия — независимо повышал риск РМЖ в 5,3 раза по сравнению с общепопуляционным риском [22]. Однако риск РМЖ при различных формах мастопатии сильно различается и зависит прежде всего от наличия гиперпролиферации эпителия и предраковых изменений в ткани МЖ. Был проведен метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи мастопатии с риском РМЖ. Средний возраст пациенток в период выявления мастопатии при биопсии составил 46,1 года, средний возраст диагноза РМЖ — 55,9 года, средний срок наблюдения — 12,8 года (3,3–20,6); относительный риск РМЖ при непролиферативных формах мастопатии статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах без атипии — статистически достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах с атипией — до 3,93. Авторы делают заключение, что пролиферативные формы мастопатии как без атипии, так и с атипией значимо повышают риск РМЖ [23]. По данным R.J. Santen и R. Mansel, риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах мастопатии, при пролиферативной мастопатии риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной мастопатии с атипией — в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ* [7]. Среди всей доброкачественной патологии МЖ непролиферативные формы мастопатии составляют примерно 70%, пролиферативные без атипии — около 30%, пролиферативные с атипией — 4–5% [16, 24].

Таким образом, мастопатию можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию мастопатии, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов мастопатия повышает риск РМЖ. Всех женщин, страдающих мастопатией, нельзя относить к группе повышенного риска РМЖ. В группу повышенного онкологического риска женщины, страдающие мастопатией, могут быть включены после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа тканей МЖ.

## Лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы

Общепринятых стандартов лечения мастопатии на сегодняшний день нет. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [16, 25, 26]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную

задачу — профилактику РМЖ. С учетом характера данной патологии средства для лечения мастопатии должны быть эффективными, безопасными, подходящими для длительного применения, направленными на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии относят к первичной профилактике РМЖ [27, 28].

В настоящее время для патогенетического лечения мастопатии существуют лишь единичные препараты. Лекарственный препарат **Мамоклам**<sup>®</sup> открывает новые перспективы в лечении мастопатии и профилактике РМЖ. Главное действующее вещество Мамоклама — йод в органической форме — влияет на основные патогенетические сдвиги при мастопатии. Йод накапливается в ткани МЖ при приеме в супрафизиологических дозах, нормализует процессы клеточной пролиферации в МЖ, снижает чувствительность эпителия МЖ к пролиферативным сигналам эстрогенов, оказывает антиоксидантное действие, снижает отечную готовность ткани МЖ, нормализует гормональный баланс [29, 30]. По данным эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований йод снижает риск РМЖ [31–34].

Высокая эффективность Мамоклама доказана в мультицентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Клинике женского здоровья — диагностическом центре г. Москвы [35–37]. Всего до конца исследований в трех клиниках были прослежены 95 больных. Все пациентки были позднего репродуктивного или пременопаузального возраста. У всех пациенток на момент включения в исследование был сохранен менструальный цикл. Всем больным на основании клинического, эхографического и маммографического обследования МЖ был поставлен основной диагноз — диффузная мастопатия. Среди клинко-рентгенологических форм диффузной мастопатии наиболее частой была смешанная, затем по частоте встречаемости у больных расположились формы с преобладанием кистозного компонента, железистого компонента и фиброзного компонента. У единичных больных на фоне диффузной мастопатии выявлено узловое образование или фиброаденома. Кроме мастопатии у всех пациенток были и другие факторы риска РМЖ, как правило, несколько у одной больной: генетические — РМЖ у кровных родственников; репродуктивные — раннее менархе, аборт, отсутствие родов, поздние первые роды, отсутствие кормления грудью; гормональные и обменные — нарушения менструального цикла в анамнезе; гинекологические заболевания в момент включения в исследование или в анамнезе: бесплодие, миомы матки, воспалительные заболевания придатков и матки, кисты яичников, эндометриоз, железистая гиперплазия эндометрия; ожирение, диффузный зоб, болезни печени.

Оценивали клиническую симптоматику мастопатии, характер менструального цикла, пальпаторные, эхографические и маммографические изменения в МЖ. Мамоклам<sup>®</sup> назначали по 2 таблетки 3 р./сут до еды в течение 3 мес. Сравнивали данные обследований до и после лечения. Все обследования проводили в первой половине менструального цикла. До начала лечения и ежемесячно оценивали клиническую симптоматику и характер менструального цикла, пальпаторные признаки мастопатии. По специально разработанной количественной шкале проводили оцен-

ку масталгии, предменструального напряжения МЖ, альгоменореи. При пальпации МЖ по специально разработанной шкале проводили количественную оценку уплотнений, определение степени распространения по квадрантам, выраженности уплотнений в каждом квадранте, болезненности при пальпации, выделений из сосков. Эхография выполнялась на аппаратах типа «ССД-650» механическим секторным датчиком 10 МГц. Маммография выполнялась на маммографах типа «Вертикс-М». Делались 4 снимка в прямой и боковой проекциях. Статистическую обработку результатов проводили стандартными статистическими методами с использованием точного метода Фишера.

Суммарные результаты изучения Мамоклама в трех клиниках представлены в таблице 2. В качестве контрольных цифр служили показатели частоты патологических симптомов в группе больных до проведения лечения. В графе «после лечения» приводится количество больных, у которых не наблюдали регрессию патологического симптома.

До лечения у большинства больных были жалобы на масталгию и предменструальное напряжение МЖ. В результате лечения Мамоклам® уменьшал проявления масталгии и предменструального синдрома соответственно у 88 и 92% пациенток. При этом более чем у половины больных наблюдали полную регрессию масталгии и предменструального синдрома. До лечения проявления дисменореи (продолжительность оварийных циклов более 28 дней и/или продолжительность менструаций более 5 дней, обильные менструации) были у 46 больных. Мамоклам® оказывал лечебное действие на проявления дисменореи у 67% пациенток, что выражалось в укорочении оварийных циклов, уменьшении продолжительности менструаций и ослаблении их обильности. До лечения явления альгоменореи отмечались у 49 больных. Мамоклам® приводил к полной или значительной регрессии альгоменореи у 88% пациенток. До лечения пальпаторные признаки мастопатии (уплотнения и отек в различных квадрантах) выявлены у всех больных, болезненность при пальпации МЖ — у 79. В результате лечения Мамокламом регрессия пальпаторных признаков мастопатии и полное или значительное исчезновение болезненности при пальпации наблюдались соответственно у 77 и 72% пациенток. При эхографическом исследовании до лечения у 80 больных выявлены кисты в МЖ. В результате лечения Мамокламом у 66% больных наблюдали полную или частичную регрессию одной или всех измеренных кист в МЖ. Все вышеназванные лечебные эффекты были статистически достоверны по сравнению с контролем. В результате лечения Мамокламом общий лечебный эффект наблюдался у 92% больных (табл. 2). У 7 пациенток, которым по показаниям провели повторное маммографическое исследование через 6 мес. от начала лечения Мамокламом, отмечено снижение маммографической плотности. Ни у одной больной не было общего ухудшения субъективных и объективных симптомов мастопатии. Во всех трех клиниках у Мамоклама не зарегистрированы клинически значимые побочные и токсические эффекты. Лишь у единичных больных отмечены симптомы индивидуальной непереносимости препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастопатия и РМЖ имеют общие факторы риска. Патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, клю-

**Таблица 2.** Влияние препарата Мамоклам® на патологические проявления у 95 больных мастопатией  
**Table 2.** Mamoclam® effect on pathological sings in 95 patients with benign breast disease

Симптомы Symptoms	Количество больных Patient quantity		Лечебный эффект (%) Therapeutic effect
	до лечения before therapy	после лечения after therapy	
Масталгия Breast pain (mastalgia)	86 (91%)	10 (11%)*	88
Предменструальный синдром Premenstrual syndrome	75 (79%)	6 (6%)*	92
Дисменорея Dysmenorrhea	46 (48%)	15 (16%)*	68
Альгоменорея Algomenorrhea	49 (52%)	6 (6%)	88
Пальпаторные признаки мастопатии Palpable signs of benign breast disease	95 (100%)	22 (23%)*	77
Болезненность при пальпации МЖ Soreness to palpation of the mamma	79 (83%)	22 (23%)*	72
Кисты в МЖ, обнаруженные при УЗИ Cysts in the mamma found by ultrasound	80 (84%)	27 (28%)*	66
Патология при маммографии Mammography pathology	95 (100%)	88 (93%)	7
Лечебный эффект по итоговой оценке The therapeutic effect of the final assessment	—	87 (92%)	92

\* Разница с контролем статистически достоверна.

\*The difference with control is statistically significant.

чевую роль играет гиперпролиферация протокового и долькового эпителия в результате гиперэстрогении. Метаанализ эпидемиологических исследований показал, что у пациенток с пролиферативными формами мастопатии и предраковыми изменениями существенно повышается риск РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии снижает риск РМЖ. Мамоклам® — лекарственный препарат для патогенетического лечения мастопатии с клинической эффективностью более 90%. Это негормональный препарат растительного происхождения, имеет благоприятный профиль безопасности, может применяться в течение длительного времени, подавляет гиперпролиферацию эпителия МЖ, приводит к регрессии кист в ткани МЖ, уменьшает маммографическую плотность и, следовательно, не только улучшает качество жизни больных мастопатией, но и снижает риск РМЖ.

## Литература

1. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброчаственные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2016:24.
2. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2010:32.
3. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3):459–473.
4. Kataria K., Dhar A., Srivastava A. et al. A Systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg.* 2014;76(3):217–222.
5. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию — не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2016:24.
6. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435–449.
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005;353(3):275–285.

8. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:496.
9. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 (Электронный ресурс). URL: <http://globocan.iarc.fr>. (дата обращения: 19.11.2018 г.).
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2018:250.
11. Беспалов В.Г. Новое в лечении мастопатии. Лечащий врач. 2007;(3): 92–93.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006:6–60.
13. Cintolo-Gonzalez J.A., Braun D., Blackford A.L. et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):263–284.
14. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014:352.
15. Kaminska M., Ciszewski T., Lopacka-Szatan K. et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196–202.
16. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:272.
17. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):747–758.
18. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: Фолиант, 2003:137–166.
19. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):227–238.
20. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(4):58–70.
21. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;13(2):33–41.
22. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1229–1231.
23. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569–575.
24. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015;119(1):135–140.
25. Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(2):45–52.
26. Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(3):53–57.
27. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008;(2):48–54.
28. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы / под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011:53–83.
29. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10(2):189–196.
30. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid.* 2013;23(8):938–946.
31. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid.* 2001;11(5):483–486.
32. Shrivastava A., Tiwari M., Sinha R.A. et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem.* 2006;281(28):19762–19771.
33. Anguiano B., Garcia-Solis P., Delgado G. et al. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid.* 2007;17(9):851–859.
34. Iodine Monograph. *Alternat. Med. Rev.* 2010;15(3):273–278.
35. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Изучение лекарственного препарата Мамоклам для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез. Вопросы онкологии. 2005;51(2):241–246.
36. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. СПб.: Игра света, 2008:68.
37. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. *Медлайн экспресс.* 2008;(5):10–18.
1. Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Benign breast dysplasia: a pathogenetic vector of treatment. Review of the research, clinical recommendations: Information bulletin. Moscow: Editorial Office of the Journal StatusPraesens, 2016:24 (in Russ.).
2. Kogan I.Yu., Myasnikova M.O. Diagnosis and Treatment of Mastopathy. St. Petersburg: Acad. I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 2010:32 (in Russ.).
3. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3):459–473.
4. Kataria K., Dhar A., Srivastava A. et al. A Systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg.* 2014;76(3): 217–222.
5. Hamoshina M.B., Parenkova I.A. Do not ignore mastopathy — do not tolerate cancer. New vector of tactics in mastopathy: active cancer prevention: Information letter. Moscow: Editorial Office of the Journal StatusPraesens, 2016:24 (in Russ.).
6. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435–449.
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005;353(3):275–285.
8. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: Национальное Руководство. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:496 (in Russ.).
9. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 (Electronic resource). URL: <http://globocan.iarc.fr>. (access date: 19.11.2018 г.).
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncologic Institute of the Russian Ministry of Health, 2018:250 (in Russ.).
11. Беспалов В.Г. What is new in treatment of mastopathy. *Attending Physician.* 2007;(3):92–93 (in Russ.).
12. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel A.E. Noninvasive and Invasive Breast Tumors. St. Petersburg, 2006:6–60 (in Russ.).
13. Cintolo-Gonzalez J.A., Braun D., Blackford A.L. et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):263–284.
14. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast Cancer: Biology, Local and Systemic Treatment. Moscow: СИМК, 2014: 352 (in Russ.).
15. Kaminska M., Ciszewski T., Lopacka-Szatan K. et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196–202.
16. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Benign Diseases of the Breast Moscow: GEOTAR-Media, 2018:272 (in Russ.).
17. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):747–758.
18. Neishtadt E.L., Vorobyeva O.A. Pathology of the Breast. St. Petersburg: Foliant, 2003:137–166 (in Russ.).
19. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4): 227–238.
20. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature). *Tumors of Woman,s Reproductive System.* 2015;11(4):58–70 (in Russ.).
21. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Mammographic density as a criterion of the efficiency of treatment of benign breast disease and reducing risk of breast cancer. *Tumors of Woman,s Reproductive System.* 2015;11(4):58–70 (in Russ.).
22. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1229–1231.
23. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(3):569–575.
24. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2015;119(1):135–140.
25. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim Ye.A., Levkina N.V. Practical guidelines for drug correction of diffuse dyshormonal dysplasia of the breast. *Tumors of Woman,s Reproductive System.* 2014;(2):45–52 (in Russ.).
26. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormone therapy for diffuse mastopathy. *Tumors of Woman,s Reproductive System* 2014;(3):53–57 (in Russ.).
27. Rozhkova N.I., Meskikh E.V., Burdina L.M. et al. Medicinal pathogenetic correction of benign breast disease. *Tumors of Woman,s Reproductive System.* 2008;(2):48–54 (in Russ.).
28. Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Tumors of the Female Reproductive System. Ed. by S.S. Chistyakov. Moscow: Medical Information Agency, 2011:53–83 (in Russ.).
29. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10(2): 189–196.
30. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid.* 2013;23(8):938–946.
31. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid.* 2001;11(5):483–486.

## References

32. Shrivastava A., Tiwari M., Sinha R.A. et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem.* 2006;281(28):19762–19771.  
 33. Anguiano B., Garcia-Solis P., Delgado G. et al. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid.* 2007;17(9):851–859.  
 34. Iodine. *Monograph. Altern. Med. Rev.* 2010;15(3):273–278.

35. Bepalov V.G., Barash N.Yu., Ivanova O.A. et al. Study of pharmaceutical drug mamoclam for the treatment of patients with benign breast disease. *Problems in Oncology.* 2005;51(2):241–246 (in Russ.).  
 36. Bepalov V.G. Mastopathy and Pharmaceutical Drug Mamoclam. St. Petersburg: Play of Light, 2008:68 (in Russ.).  
 37. Prilepyska V.N., Tagieva T.T. Fibrocystic disease of the mammary gland and possibilities of its non-hormonal treatment // *Medline Express* 2008;(5):10–18 (in Russ.).

**Сведения об авторе:** Беспалов Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. **Контактная информация:** Беспалов Владимир Григорьевич, e-mail: [bepalov\\_niio@mail.ru](mailto:bepalov_niio@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.11.2018.

**About the author:** Vladimir G. Bepalov — MD, PhD, Professor, Head of the Research Laboratory for Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health. 68, Leningradskaya str., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. **Contact information:** Vladimir G. Bepalov, e-mail: [bepalov\\_niio@mail.ru](mailto:bepalov_niio@mail.ru). **Financial Disclosure:** author have no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.11.2018.



## МАМОКЛАМ® НОВОЕ СЛОВО В БОРЬБЕ С МАСТОПАТИЕЙ



## Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы

К.х.н. И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, профессор О.А. Громова<sup>1</sup>, к.м.н. А.Г. Калачёва<sup>2</sup>, профессор Н.К. Тетруашвили<sup>3</sup>, к.м.н. В.И. Демидов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Мио-инозитол необходим для синтеза сигнальных молекул инозитолфосфатов, участвующих в реализации эффектов репродуктивных гормонов. Недостаточная обеспеченность мио-инозитолом ассоциирована с нарушениями менструального цикла, бесплодием, поликистозом яичников и врожденными пороками плода. Дотации мио-инозитола улучшают формирование овуляторных циклов, зрелых ооцитов, повышают вероятность беременности, снижают риск фолат-резистентных пороков развития, гестационного диабета, макросомии плода. Мио-инозитол благоприятно воздействует на липидный профиль крови; препятствует избыточному набору веса при беременности, противодействует формированию глюкозотолерантности и инсулинорезистентности у женщин с нарушениями менструального цикла, снижает хроническое воспаление при атерогенном профиле крови. Мио-инозитол поддерживает антитуморный иммунитет. Уровень мио-инозитола в организме снижается при употреблении нефротоксичных лекарственных средств. Потребность в мио-инозитоле повышается при патологии почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, нефропатия беременных, почечная форма артериальной гипертензии и др.), при гипергликемическом типе питания.

**Ключевые слова:** мио-инозитол, овуляция, гормональные рецепторы, поликистоз яичников, фолат-резистентные пороки развития, Миоферт.

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачёва А.Г. и др. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):148–155.

## Myo-inositol: micronutrient for “fine tuning” of the female reproductive sphere

I.Yu. Torshin<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>1</sup>, A.G. Kalacheva<sup>2</sup>, N.K. Tetrushvili<sup>3</sup>, V.I. Demidov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

<sup>3</sup> V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Myo-inositol is necessary for the synthesis of signal molecules of inositol phosphates involved in effect mediation of reproductive hormones. Insufficiency of myo-inositol is associated with menstrual irregularities, infertility, polycystic ovaries and congenital malformations of the fetus. Myo-inositol supplement improves the formation of ovulatory cycles, mature oocytes, the probability of pregnancy; reduce the risk of folate-resistant malformations, gestational diabetes, and fetal macrosomia. Myo-inositol favorably affects the lipid profile of the blood; prevents excessive weight gain during pregnancy, counteracts the formation of glucose tolerance and insulin resistance in women with menstrual irregularities, reduces chronic inflammation in the atherogenic profile of the blood. Myo-inositol supports antitumor immunity. The level of myo-inositol in the body decreases with the use of nephrotoxic medicinal products. Myo-inositol dependence increases with kidney pathology (pyelonephritis, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, nephropathy of pregnancy, renal form of hypertension, etc.), with hyperglycaemic type of nutrition.

**Key words:** myo-inositol, ovulation, hormonal receptors, polycystic ovary, folate-resistant developmental defects, Miofert.

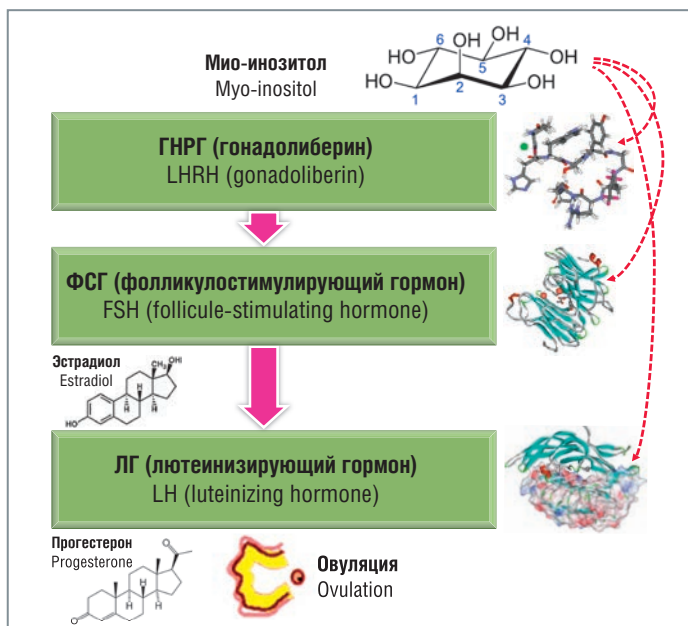
**For citation:** Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G. et al. Myo-inositol: micronutrient for “fine tuning” of the female reproductive sphere. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):148–155.

### ВВЕДЕНИЕ

При гормональных формах бесплодия у пациенток отмечаются нарушения менструального цикла, ановуляция, синдром поликистоза яичников (СПКЯ), хроническое воспаление, избыточная масса тела и атерогенный профиль крови. Попытки преодоления бесплодия только на основе использования технологий гормональной стимуляции, без устранения вышеперечисленных фоновых патологий зачастую малорезультативны, а в случае зачатия могут приводить к форми-

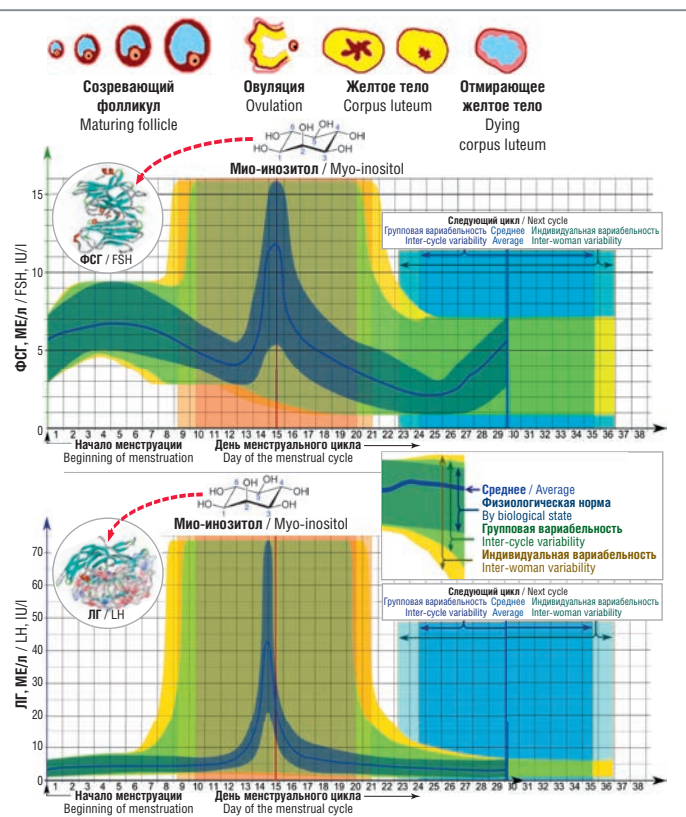
рованию пороков развития плода. Одной из основополагающих причин коморбидности бесплодия и фоновых патологий является недостаточная обеспеченность микронутриентами (фолаты, мио-инозитол и др.) [1]. Поэтому индивидуально подобранная микронутриентная поддержка является основным инструментом для «тонкой настройки» репродуктивной функции, в т. ч. с целью формирования овуляторных циклов, зрелых ооцитов и профилактики пороков развития плода.

Мио-инозитол — эндогенный метаболит, необходимый для синтеза более 50 инозитолфосфатных производ-



**Рис. 1.** Воздействие мио-инозитола на передачу сигнала от гонадотропина-рилизинг гормона (ГНРГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

**Fig. 1.** The effect of myo-inositol on the transmission of a signal from gonadoliberin (LHRH), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH)



ных, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона (ГНРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина и др. [2]. Принципиальным условием синтеза достаточного количества мио-инозитола (2–3 г/сут) является совершенное здоровье почек. Их заболевания (пиелонефрит, гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, почечная форма гипертензии и др.) и лекарственная нагрузка на этот орган резко снижают синтез мио-инозитола в почках. Соответственно, при любой патологии почек у пациентки возникает недостаточность мио-инозитола, для коррекции которой необходим прием данного микронутриента, в т. ч. с целью поддержки функционирования репродуктивной системы.

Для принятия врачом осознанного решения о необходимости назначения пациентке мио-инозитола необходимо понимание всего спектра его молекулярно-физиологических воздействий на репродуктивную сферу. В настоящей работе представлен анализ результатов исследований, в которых изучались эффекты мио-инозитола, проведенный посредством компьютерного анализа массива из 44 тыс. статей в рецензируемых научных журналах, опубликованных к 2018 г., на основе современных методов интеллектуального анализа данных [3].

Анализ показал, что десятки разновидностей рецепторов (например, рецепторы ГНРГ, ФСГ, ЛГ, гистаминовые, ГАМК и т. д.), будучи активированными, задействуют специальные сигнальные белки фосфоинозитолкиназы (в т. ч. PI3K), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикула клетки в цитозоль [2]. Кальций, диацилглицерол, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и различные фосфат-производные мио-инозитола (фосфатидилинозитол и пр.) являются эссенциальными «вторичными сигналами» (англ. «secondary messenger»), участвующими в регуляции каскадных механизмов, выполняющих биологические роли соответствующих рецепторов.

В нашей предыдущей статье показано, что нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, ГНРГ/ФСГ/ЛГ-резистентности клеток, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов (рис. 1) и ускоряют формирование поликистозных яичников [4]. В настоящей статье мы рассмотрим влияние мио-инозитола на репродукцию, иммунитет, лечение бесплодия, синергизм с фолатами и другими витаминами/минералами и профилактику врожденных пороков развития (ВПР).

## МИО-ИНОЗИТОЛ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Мио-инозитол и его производные необходимы для реализации эффектов гонадотропина, ЛГ и ФСГ — тем самым осуществляется значительное влияние на функционирование репродуктивной системы и фертильность (инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты). Следует также отметить, что мио-инозитол, воздействуя на соединительную ткань, не только влияет на состояние костей, кожи и ранозаживление, но и имеет принципиальное значение для физиологического развития эмбриона [5].

Как известно, СПКЯ является основной причиной бесплодия вследствие метаболических, гормональных дисфункций яичников. Поликистоз яичников сочетается с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. Комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушений обмена углеводов и жиров у пациенток с избыточной массой тела; положительно влияет на состояние гормональной регуляции и функции яичников [6].

Эффекты мио-инозитола в сочетании с фолиевой кислотой (ФК) были изучены в систематическом анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у женщин с СПКЯ (n=617). Результаты анализа позволяют рекомендовать использование комбинации мио-инозитол (2–4 г/сут) + ФК (200–400 мкг/сут) в течение 8–12 нед.

для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ [7]. Кроме того, прием мио-инозитола способствует улучшению показателей уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления [8].

Проспективное РКИ показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, которым проводились циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ). В группе, состоявшей из 70 женщин 18–35 лет, 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут ФК и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 нед., а другие 35 пациенток — плацебо. После 24 нед. только 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе такой цикл отмечался у 14 из 35 пациенток, что соответствовало 4-кратному снижению риска возникновения ановуляторного цикла: отношение шансов (ОШ) 0,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,08–0,80,  $p=0,016$  [9].

## ИММУНИТЕТ И МИО-ИНОЗИТОЛ

Мио-инозитол необходим для функционирования Т-клеток и В-клеток, НК-лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, гранулоцитов, системы комплемента, интерферонов. Например, секреция провоспалительных факторов простагландина E2 (PGE2) и лейкотриена B4 (LTB4) мононуклеарными клетками периферической крови снижается при добавлении 600 мкмоль/л мио-инозитола в культуру [10]. Мио-инозитол ингибирует киназы Akt и ERK, вовлеченные в онкопролиферативные процессы, приводит к регрессии поражений бронхов при курении. Исследовались 206 биоптатов бронхов от курильщиков с большим стажем курения ( $n=21$ , возраст — 40–74 года, индекс курильщика  $>30$  пачка/лет). В результате лечения мио-инозитолом отмечено снижение фосфорилирования Akt ( $p<0,01$ ) и ERK ( $p<0,05$ ) [11]. Таким образом, для поддержки укрепления противоопухолевого иммунитета необходим прием мио-инозитола.

## МИО-ИНОЗИТОЛ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

Состояние репродуктивной системы женщины напрямую зависит от эффективности функционирования печени и почек. Мио-инозитол оказывает значительное воздействие на функционирование печени, способствуя реализации биологических эффектов фактора роста гепатоцитов, стимулирует секрецию желчи, профилаксирует развитие стеатогепатита и цирроза печени. Мио-инозитол поддерживает функции почечных канальцев, осуществляющих реабсорбцию необходимых организму макро- и микронутриентов из первичной мочи. При диабете отмечается ускоренная элиминация мио-инозитола: его средний уровень в моче у здоровых лиц составляет 5,6 мкг/мл, а у больных с почечной недостаточностью — 29 мкг/мл. Клиренс мио-инозитола у здоровых лиц составляет 2,8 мл/мин (при уровне реабсорбции 97%), а у пациенток с почечной недостаточностью может достигать 17 мл/мин, что свидетельствует о повышении его выведения с мочой [12]. Поэтому женщины с патологией печени и почек, в т. ч. в анамнезе, должны быть информированы о значении мио-инозитола для поддержки соматического и репродуктивного здоровья.

## МИО-ИНОЗИТОЛ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

В настоящее время отмечается рост числа случаев беременности в позднем возрасте, на фоне хронической патологии печени и почек, беременности в результате применения технологий ЭКО/ИКСИ; возрастает нагрузка токсикантами, антибиотиками, эстрогеновыми и другими «антивитаминными» препаратами. Как следствие, создается почва для формирования патологий беременности, ВПР и отклонений развития плода. Профилактика ВПР фолатами не всегда эффективна, т. к. фолаты — не единственный микронутриент, необходимый для физиологического развития плода. Например, нарушения нейруляции связаны с недостатком не только фолатов, но и витаминов A, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, цинка и мио-инозитола, причем только 70% дефектов нервной трубки (ДНТ) являются фолат-зависимыми [13]. В то же время повторные случаи формирования плодов с ДНТ, несмотря на дотации ФК беременным, указывают на существование фолат-резистентных ДНТ.

Важность применения мио-инозитола для профилактики ДНТ, в особенности фолат-резистентных, обусловлена тем, что производные мио-инозитола принимают комплексное участие в функционировании репродуктивной системы (формировании овуляторных циклов, зрелых ооцитов, эмбриогенезе и развитии плода [14]), применяются для профилактики экстрагенитальной патологии у беременной. Участие мио-инозитола и его производных в обеспечении функционирования рецепторов инсулина, гонадолиберина, ФСГ, ЛГ, факторов роста нервной ткани и др. обеспечивает не только нормальный ход эмбриогенеза и развития плода, но и функционирование сердечно-сосудистой, нервной систем, печени и почек [2]. Особым преимуществом профилактики ВПР мио-инозитолом является его высокий уровень безопасности — даже в дозе 12 г/сут он вызывает легкие побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, метеоризм, диарея) у отдельных пациенток [15]. В то же время в реальной клинической практике препараты мио-инозитола принимаются в дозах от 0,5 до 4,0 г/сут.

В экспериментальных и клинических работах показана эффективность приема мио-инозитола для профилактики пороков развития. Так, дотации мио-инозитола позволяют предупреждать ВПР, связанные с инсулинорезистентностью и гипергликемией, характерными для пациенток с избыточной массой тела и СПКЯ. Фосфат-производные мио-инозитола участвуют в процессах передачи сигнала от инсулинового рецептора [2], и поэтому его низкие концентрации в тканях эмбриона на этапе органогенеза могут индуцировать эмбриопатии, связанные с гипергликемией.

В эксперименте на моделях стрептозоцинового диабета у беременных крыс было показано, что содержание мио-инозитола в эмбрионах было ниже на 36% по сравнению с таковым в контрольной группе без диабета ( $p=0,01$ ), ассоциировалось с задержкой развития эмбриона (его длина в основной группе —  $3,37\pm 0,04$  мм, в контрольной —  $3,87\pm 0,03$  мм,  $p=0,01$ ); пониженным числом сомитов (в основной группе —  $27,5\pm 0,2$ , в контрольной —  $29,1\pm 0,2$ ,  $p=0,01$ ) и повышенной частотой патологий нервной системы (в основной группе — 17,6%, в контрольной — 1,9%,  $p<0,001$ ) [16]. Прием мио-инозитола при стрептозоциновом диабете приводил к значительному снижению частоты развития ДНТ (в основной группе — 9,5%, в контрольной — 0,5%,  $p=0,01$ ).



**Таблица 1.** Гены, мутации которых приводят к ДНТ в эксперименте, а соответствующие белки-ферменты нуждаются в определенных микронутриентных кофакторах (МНК)

**Table 1.** Genes, whose mutations lead to neural tube defect in the experiment and corresponding enzyme proteins in need of certain micronutrient cofactors (MNCs)

Ген Gene	МНК MNC	Функция белка Protein function
<b>Микронутриенты, специализирующиеся на защите генов развития плода / Micronutrients, specializing in the protection of fetation genes</b>		
DNMT3B	B <sub>9</sub> , Zn	Метилирование ДНК во время роста эмбриона / DNA methylation during embryo growth
JMJ	B <sub>9</sub>	Эмбриональное развитие сердца, печени и нервной трубки / Embryonic development of the heart, liver and neural tube
GRHL3	B <sub>9</sub>	Нейруляция, линия мышей «закрученный хвост» / Neurulation, the line of curly-tail mice
Tcfap2a	A	Развитие нервной трубки, глаз, лица / Development of the neural tube, eyes, face
BRCA1	Zn	Ремонт ДНК в ответ на повреждение ДНК / DNA repair in response to DNA damage
Dbf4	Zn	Репликация ДНК во время размножения клеток / DNA replication during cell growth
GLI3	Zn	Рост хондроцитов, формирование черепа и конечностей / Chondrocyte growth, skull and limbs formation
<b>Микронутриенты, специализирующиеся на защите генов развития клеток / Micronutrients, specializing in the protection of cell development</b>		
FOG1	Zn	Дифференцировка мегакариоцитов / Differentiation of megakaryocytes
Trp53	Zn	Регулировка роста/апоптоза клеток / Cell growth/apoptosis regulation
ITGA6	Ca	Интегрин, рецептор ламинина / Integrin, laminin receptor
MLP	Ca	Движение клетки за счет актинового цитоскелета / Cell movement due to the actin cytoskeleton
RARA	A	Рецептор ретиноевой кислоты, который необходим для роста клеток / The retinoic acid receptor is necessary for cell growth

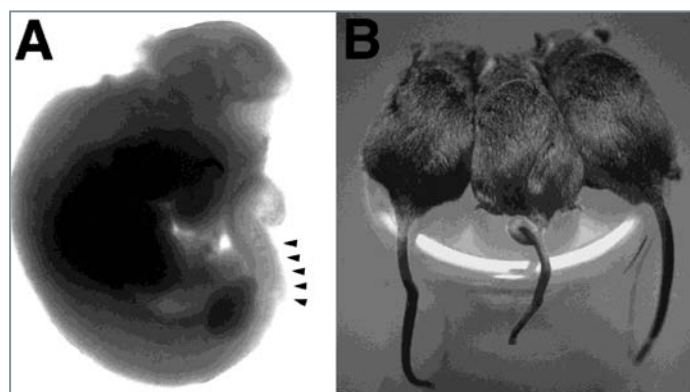
ной — 20,4%,  $p < 0,05$ ) [17]. Достоверное снижение частоты встречаемости ДНТ наблюдалось при использовании мио-инозитола в дозе 0,08 г/кг/сут, в то время как увеличение дозы до 0,16 г/кг/сут и даже до 0,5 г/кг/сут не приводило к существенному улучшению результата профилактики ДНТ [18].

Клинические наблюдения за группами пациенток с гестационным диабетом (ГД) подтверждают результаты экспериментальных исследований. Прием мио-инозитола снижает риск возникновения ГД даже у женщин с семейной историей диабета 2-го типа. Например, в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании группа пациенток получала 4 г/сут мио-инозитола и 400 мкг/сут ФК, разделенные на 2 приема в сутки ( $n=110$ ), начиная с конца I триместра. Пациентки в группе плацебо ( $n=110$ ) получали только 400 мкг/сут ФК. Заболеваемость ГД была значительно ниже при приеме мио-инозитола — 6%, в то время как в контрольной группе — 15,3% (ОШ=0,35,  $p=0,04$ ). При приеме мио-инозитола также были отмечены статистически значимое снижение частоты макросомии (масса плода >4000 г) и уменьшение средней массы плода в сторону середины интервала нормы [19].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях были определены гены, опосредующие взаимосвязь риска ДНТ, дефицитов мио-инозитола и других микронутриентов, а также существование фолат-чувствительных и фолат-резистентных моделей ДНТ [20]. В экспериментах по делеции генов было установлено более 60 генов, инактивация которых приводит к формированию линий мышей с ДНТ. Эти гены встречаются и у человека. Анализ экспериментального материала с использованием метода анализа функциональных взаимосвязей [21, 22] показал, что не менее 19 из 60 генов кодируют белки и ферменты, активность или уровни которых существенно зависят от наличия определенных микронутриентных кофакторов (табл. 1) [23].

К микронутриентам, необходимым для профилактики ДНТ, относятся цинк, мио-инозитол, фолаты, магний, кальций и витамин А. Дефицит каждого из этих микронутриентов имитирует делецию соответствующего гена (т. к. активность соответствующего белка резко снизится при отсутствии кофактора). Первичная профилактика ДНТ ФК, мио-инозитолом, цинком и витамином А была продемонстрирована и в экспериментальных и в клинических исследованиях [24].

Нарушения нейруляции в линии мышей «закрученный хвост» (англ. curly tail, ген *Ct/GRHL3*) более, чем другие мутантные линии, напоминают ДНТ, наблюдаемые в акушерской практике. Данная линия (рис. 2) является фолат-резистентной, и эффективная профилактика ДНТ в этой линии может быть достигнута дотациями



**Рис. 2.** Мыши линии «закрученный хвост». **А.** Эмбрион с экзэнцефалией, миеломенингоцеле (см. стрелки) и закрученным хвостом. **В.** Взрослые представители линии с различной степенью дефекта хвоста при одинаковой генетической предрасположенности к ДНТ

**Fig. 2.** Curly tail mice line. **A.** An embryo with exencephaly, myelomeningocele (see arrows), and swirling tail. **B.** Adult representatives of the lines with different degree of the tail defect with the same genetic predisposition to neural tube defect

**Таблица 2.** Мио-инозитол-зависимые белки человека, участвующие в процессах эмбрионального развития  
**Table 2.** Myo-inositol-dependent proteins of human, involved in the processes of embryonic development

Ген Gene	Белок Protein	Функция Function
AKT2	<b>РАС-протеинкиназа</b> RAC-protein kinase	<b>Деление клеток, рост тканей, ангиогенез, правильное позиционирование нейронов</b> Cell division, tissue growth, angiogenesis, correct positioning of neurons
ERBB4	<b>Рецептор ERB</b> ERB receptor	<b>Дифференциация миокарда и миграция нейронов во время эмбрионального развития</b> Differentiation of the myocardium and migration of neurons during embryonic development
ERN1,2	<b>Сигналы эндоплазма-ядро</b> Signals endoplasm-core	<b>Mg-зависимый белок, регулировка апоптоза</b> Mg-dependent protein, apoptosis regulation
FLNA,B,C	<b>Филамины</b> Filamins	<b>Структура нейробласта, миогенез</b> Neuroblast structure, myogenesis
MET	<b>Рецептор фактора роста гепатоцитов</b> The receptor of hepatocyte growth factor	<b>Гастрюляция, развитие и миграция предшественников нейронов, ангиогенез и формирование почек</b> Gastrulation, development and migration of neuronal precursors, angiogenesis and kidney formation
PDGFRA	<b>Рецептор PDGF</b> PDGF receptor	<b>Развитие скелета, закрытие нервной трубки</b> The development of the skeleton, occlusion of the neural tube
PIP5K1C	<b>Фосфатидилинозитолкиназа</b> Phosphatidylinositol kinase	<b>Формирование нервной трубки</b> Neural tube formation
PLEKH01	<b>Плекстрин O1</b> Pleckstrin O1	<b>Дифференциация мышц, остеокластов</b> Differentiation of muscles, osteoclasts
POU1F1	<b>Гипофизарный фактор транскрипции 1</b> Pituitary transcription factor 1	<b>Формирование передней доли гипофиза</b> Anterior pituitary formation
PRKD1	<b>Киназа D1</b> D1 kinase	<b>Mg-зависимый белок, ветвление дендритов, ангиогенез, дифференцировка остеобластов</b> Mg-dependent protein, the branching of dendrites, angiogenesis, differentiation of osteoblasts

мио-инозитола [25]. Другими важными микронутриентами для профилактики ДНТ в линии «закрученный хвост» являются ретиноевая кислота, витамины В<sub>2</sub>, С и D. В то же время профилактика ДНТ посредством фолатов, пиридоксина, витамина В<sub>12</sub> или цинка не имела эффекта [26].

В эксперименте было показано, что ФК в сочетании с мио-инозитолом эффективно снижает риск врожденных дефектов через эпигенетические эффекты (метилирование ДНК) и сигнальный путь Wnt/катенин. В частности, сочетание ФК с мио-инозитолом предотвращает нарушение активности каскада Wnt алкоголем и способствует нормальной активации генов во время кардиогенеза. Например, впрыскивание 25% этанола в перепелиные яйца приводило к формированию аномалий сердечных клапанов у 68% эмбрионов, и только у 32% наблюдалось нормальное развитие. Совместное впрыскивание этанола и ФК (10 мкг/мл) приводило к нормальному кардиогенезу у 51% эмбрионов, а совместное применение ФК и мио-инозитола — у 62% эмбрионов, что близко к значению в 67% в контрольной группе [27].

Мио-инозитол существенно уменьшает частоту встречаемости ДНТ, даже при отсутствии дотаций фолатов. Эмбриопротекторные эффекты мио-инозитола проявляются в увеличении метаболизма липидов, стимулировании основного сигнального белка протеинкиназы С и повышении экспрессии рецепторов ретиноевой кислоты, таким образом, закрытие задней части нервной трубки происходит без задержки [28].

Молекулярно-биологические исследования позволили очертить круг мио-инозитол-зависимых белков, посредством которых и осуществляется эмбриопротекция мио-инозитолом (протеинкиназа С, рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата, ферменты инозитол-1,3,4-три-

фосфат-5/6-киназа, инозитол полифосфат-5-фосфатаза, фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа и рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа) [23]. Например, рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата обеспечивают эффекты производных мио-инозитола и необходимы для развития пула стволовых клеток сердца в висцеральной мезодерме. Аномальное развитие данного ростка приводит к целому спектру дефектов выносящих сосудов сердца. Делеции генов инозитол-1,4,5-трифосфат рецепторов в эксперименте приводили к выраженной гипоплазии выносящего тракта сердца, правого желудочка и избыточному апоптозу клеток мезодермы [29]. Мутации гена IP3R1, найденные в человеческих популяциях, снижают активность фермента и приводят к врожденной спиноцеребральной атаксии 15-го и 29-го типов (номер по ОМИМ 147265) [30].

Систематический биоинформационный анализ мио-инозитол-зависимых белков человека, участвующих в процессах эмбрионального развития (табл. 2), позволил получить результаты, сопоставимые с результатами систематизированных ранее экспериментальных и молекулярно-биологических исследований [2]. В частности, в результате анализа были установлены обсуждавшиеся ранее гены PIP5K1C (кодирующий фермент фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназу, необходимый для синтеза внутриклеточной сигнальной молекулы фосфатидилинозитол дифосфата) и PDGFRA (рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа, играющего важную роль в эмбриональном развитии, делении и миграции клеток сомита). Кроме того, в результате биоинформационного анализа были выявлены другие перспективные гены для дальнейших экспериментальных и клинических исследований пороков развития (см. табл. 2).

## Оценка клинической эффективности мио-инозитола для поддержки репродуктивного здоровья

Наиболее ярко клиническая эффективность мио-инозитола для решения проблем репродукции была продемонстрирована у пациенток с СПКЯ. Участие мио-инозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов основных репродуктивных гормонов обеспечивает более полное вызревание ооцитов [31]. Например, в РКИ при прохождении циклов ИКСИ пациентки со СПКЯ и хроническим ановуляторным бесплодием получали комплекс мио-инозитола 4 г/сут и ФК 400 мкг/сут либо только ФК 400 мкг/сут в течение 3 мес. По сравнению с приемом только ФК сочетанное применение мио-инозитола и ФК обеспечивало достоверное увеличение числа фолликулов диаметром более 15 мм, рост числа активных ооцитов на фоне существенного снижения среднего числа незрелых ооцитов и повышения среднего числа эмбрионов хорошего качества (по шкале S1) [32].

Важно отметить, что добавление мио-инозитола к ФК у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы ИКСИ, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного ФСГ (рФСГ) без уменьшения числа клинических беременностей. В группе женщин без СПКЯ и с базальным уровнем ФСГ <10 МЕ/мл (n=100, <40 лет) пациентки получали рФСГ (начальная доза — 150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 мес. до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение 4 г/сут мио-инозитола и 400 мкг/сут ФК (n=50) или только ФК 400 мкг/сут (n=50). Совместное использование мио-инозитола и ФК позволило снизить общее количество гонадотропинов, необходимое для достижения вызревания ооцитов, в среднем на 400 МЕ (p=0,05) [33].

В сравнительном многоцентровом исследовании была оценена эффективность мио-инозитола и ФК для улучшения качества ооцитов/эмбрионов и результатов цикла ЭКО у пациенток без СПКЯ. Пациентки опытной группы (n=133) получали мио-инозитол 1000 мг/сут и ФК 0,1 мг/сут, а пациентки контрольной группы (n=137) — плацебо. Общее количество зрелых ооцитов было значительно выше в группе мио-инозитол + ФК (12; 95% ДИ: 1–37), чем в группе плацебо (всего 8; 95% ДИ: 0–24) (p<0,001) [34].

В другом проспективном РКИ с участием женщин с СПКЯ, проходящих ЭКО, было также показано, что дотации мио-инозитол + ФК приводят к улучшению показателей оплодотворения и улучшению качества эмбрионов. За 2 мес. до ЭКО группа участниц была рандомизирована на группу плацебо (n=15) и группу «мио-инозитол + ФК» (4000 мг/сут мио-инозитола, 400 мкг/сут ФК, n=14). Из 233 ооцитов, отобранных в группе «мио-инозитол + ФК», оплодотворялись 136 (58,4%), тогда как только 128 из 300 отобранных ооцитов (42,7%) оплодотворились в группе плацебо. Продолжительность стимуляции составила 9,7±3,3 дня в группе «мио-инозитол + ФК» и 11,2±1,8 дня — в группе плацебо (p<0,05). Количество используемых единиц гормона рФСГ было ниже в группе «мио-инозитол + ФК» (1750 ед., плацебо — 1850 ед.) [35].

Метаанализ 6 РКИ (n=935) подтвердил, что прием комбинации «мио-инозитол + ФК» за 3 мес. до проведения ИКСИ способствовал повышению частоты клинической беременности у бесплодных женщин, проходящих

индукцию овуляции для ИКСИ или трансплантацию эмбриона *in vitro*. Пациентки контрольной группы принимали только ФК. Дотации комбинации мио-инозитол + ФК были ассоциированы со значительно повышенной частотой клинической беременности (p=0,03), более низкой частотой невынашивания (95% ДИ: 0,08–0,50, p=0,0006). Шансы получения эмбриона 1-й степени были выше (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,10–2,74, p=0,02), а риск формирования выродившихся ооцитов — ниже (ОШ 0,5; 95% ДИ: 0,11–0,86, p=0,02) на фоне дотаций мио-инозитол + ФК. Прием комбинации мио-инозитол + ФК так же способствовал снижению суммарной дозы гормона рФСГ, необходимого для стимуляции овуляции (-334 ед., 95% ДИ: -591...-210 ед., p=0,001) [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ исследований свидетельствует о наличии важных резервов нормализации менструального цикла, восстановления чувствительности яичников к гормонам, поддержки противоопухолевого иммунитета, повышения качества ооцитов, вероятности наступления беременности. Очевидно, что в условиях выраженного полигиповитаминоза [37], повсеместного использования «антивитаминных» препаратов [38] и гипергликемического питания поддержка мио-инозитолом приобретает исключительную важность. Мио-инозитол позволяет не только преодолевать резистентность клеток к инсулину и глюкозе, но и поддерживать ряд сигнальных каскадов (рецепторов ГНРГ, ЛГ, ФСГ и др.), важных для овуляции, вызревания ооцитов, а также обеспечивать профилактику пороков развития (в т. ч. фоллат-резистентных). Повысить обеспеченность мио-инозитолом можно, например, посредством приема препарата **Миоферт** (произведен по технологии GMP, содержит 1000 мг инозита (в виде мио-инозитола) и 200 мкг ФК в 1 пакетике-стике) в виде водного раствора. Для приготовления раствора для питья следует использовать только чистую питьевую воду комнатной температуры, растворение в молоке, соках, киселе недопустимо (т. к. это снизит биодоступность мио-инозитола из препарата).

*Работа выполнена при участии гранта РФФИ 15-07-04143 в рамках диссертационного исследования А.Г. Калачёвой.*

*This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant 15-07-04143 under thesis research by Alla G. Kalacheva.*

## Литература

1. Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харидой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: Издательство МЦНМО, 2013:693
2. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;28:32–41
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:800
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в репродуктивном здоровье женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):88–95.
5. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю. и др. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. Гинекология. 2014;16(1):58–65

6. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;16(5):575–581.
7. Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):509–515. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660.
8. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
9. Ventrella R., Mocciano R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol.* 2012;64(3):239–243.
10. Rysz J., Bartnicki P., Blaszczak R. et al. Anti-inflammatory action of myo-inositol in renal insufficiency. *Pol Merkur Lekarski.* 2006;20(116):180–183.
11. Han W., Gills J.J., Memmott R.M. et al. The chemopreventive agent myo-inositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(4):370–376. DOI: 10.1158/1940-6207.
12. Melmed S., Lewin L.M., Bank H. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function. *Am J Med Sci.* 1977;274(1):55–59.
13. Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(11):962–965. DOI: 10.1002/bdra.22853.
14. Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002;60(3):80–87.
15. Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(8):931–936.
16. Akashi M., Akazawa S., Akazawa M. et al. Effects of insulin and myo-inositol on embryo growth and development during early organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 1991;40(12):1574–1579.
17. Khandelwal M., Reece E.A., Wu Y.K., Borenstein M. Dietary myo-inositol therapy in hyperglycemia-induced embryopathy. *Teratology.* 1998;57(2):79–84.
18. Reece E.A., Khandelwal M., Wu Y.K., Borenstein M. Dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring of diabetic rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):536–539.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. *Гинекология.* 2010;12(5): 56–64.
20. Copp A.J., Greene N.D. Neural tube defects: prevention by folic acid and other vitamins. *Indian J Pediatr.* 2000;67(12):915–921.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний. *Трудный пациент.* 2008;6(2-3):15–19.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза. *Трудный пациент.* 2008;6(4):5–11.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;51:12–23.
24. Greene N.D., Copp A.J. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135(1):31–41.
25. Manning S.M., Jennings R., Madsen J.R. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(1):6–14.
26. Seller M.J. Vitamins, folic acid and the cause and prevention of neural tube defects. *Ciba Found Symp.* 1994;181:161–173; 173–179.
27. Serrano M., Han M., Brinez P., Linask K.K. Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):75.e7-75.e15.
28. Greene N.D., Copp A.J. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat Med.* 1997;3(1):60–66.
29. Nakazawa M., Uchida K., Aramaki M. et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors are essential for the development of the second heart field. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(1):58–66.
30. Synofzik M., Beetz C., Bauer C. et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. *J Med Genet.* 2011;48(6):407–412.
31. Серов В.Н., Торшин И.Ю., Громова О.А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод. *Гинекология.* 2010;12(6):24–34.
32. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509–514.
33. Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52.
34. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(sup1):8–11. DOI: 10.1080/09513590.2017.1399699.
35. Lesoine B., Regidor P.A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myo-inositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4378507.
36. Zheng X., Lin D., Zhang Y. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8842. DOI: 10.1097/MD.00000000000008842.
37. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микро-нутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):5–15.
38. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013;7(3):35–50.

## References

- Gromova O.A., Torshin I. Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. M.: Publishing house of MCNMO, 2013:693 (in Russ.).
- Limanova O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. A systematic analysis of the molecular-physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective pharmacotherapy.* 2013; 28:32–41 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and «diseases of civilization». M.: GEOTAR-Media, 2018: 800 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetrushvili N.K. The role of myo-inositol in the reproductive health of women. Increase the effectiveness of in vitro fertilization technologies. *RMJ. Mother and child.* 2018;1(1):88–95 (in Russ.).
- Gromova O.A., Goncharova E.A., Torshin I.Yu. et al. Prospects for the use of myo-inositol in pre-gravity training of women with polycystic ovary and insulin resistance. *Gynecology.* 2014; 16 (1):58–65 (in Russ.).
- Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;16(5):575–581.
- Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):509–515. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660.
- Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
- Ventrella R., Mocciano R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol.* 2012;64(3):239–243.
- Rysz J., Bartnicki P., Blaszczak R. et al. Anti-inflammatory action of myo-inositol in renal insufficiency. *Pol Merkur Lekarski.* 2006;20(116):180–183.
- Han W., Gills J.J., Memmott R.M. et al. The chemopreventive agent myo-inositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(4):370–376. DOI: 10.1158/1940-6207.
- Melmed S., Lewin L.M., Bank H. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function. *Am J Med Sci.* 1977;274(1):55–59.
- Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(11):962–965. DOI: 10.1002/bdra.22853.
- Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002;60(3):80–87.
- Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(8):931–936.
- Akashi M., Akazawa S., Akazawa M. et al. Effects of insulin and myo-inositol on embryo growth and development during early organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 1991;40(12):1574–1579.
- Khandelwal M., Reece E.A., Wu Y.K., Borenstein M. Dietary myo-inositol therapy in hyperglycemia-induced embryopathy. *Teratology.* 1998;57(2):79–84.
- Reece E.A., Khandelwal M., Wu Y.K., Borenstein M. Dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring of diabetic rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):536–539.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K., Sidelnikova V.M. Nutritional approach to the prevention of overweight of newborns. *Gynecology.* 2010;12 (5):56–64 (in Russ.).
- Copp A.J., Greene N.D. Neural tube defects: prevention by folic acid and other vitamins. *Indian J Pediatr.* 2000;67(12):915–921.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Vascular diseases of the heart, brain and molecular genes. Associative research and pathophysiology of vascular diseases. *Difficult patient.* 2008; 6(2-3): 15–19 (in Russ.).
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Vascular diseases of the heart, brain and molecular genes. Part 2: the role of molecular genes in the system of hemostasis and the formation of atherosclerosis. *Difficult patient.* 2008; 6(4):5–11 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Prospects of using myo-inositol in women with polycystic ovary and insulin resistance in programs of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effective pharmacotherapy.* 2013;51:12–23 (in Russ.).

24. Greene N.D., Copp A.J. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135(1):31–41.
25. Manning S.M., Jennings R., Madsen J.R. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(1):6–14.
26. Seller M.J. Vitamins, folic acid and the cause and prevention of neural tube defects. *Ciba Found Symp.* 1994;181:161–173; 173–179.
27. Serrano M., Han M., Brinez P., Linask K.K. Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):75.e7-75.e15.
28. Greene N.D., Copp A.J. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat Med.* 1997;3(1):60–66.
29. Nakazawa M., Uchida K., Aramaki M. et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors are essential for the development of the second heart field. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(1):58–66.
30. Synofzik M., Beetz C., Bauer C. et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. *J Med Genet.* 2011;48(6):407–412.
31. Serov V.N., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Postmenstrual approach to the appointment of vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of the biological importance of vitamins and trace elements in the mother-placenta-fetus system. *Gynecology.* 2010;12(6):24–34 (in Russ.).
32. Ciotta L., Stracquandano M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509–514.
33. Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52.
34. Vartanyan E.V., Tsururova K.A., Devyatova E.A. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(sup1):8–11. DOI: 10.1080/09513590.2017.1399699.
35. Lesoine B., Regidor P.A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4378507.
36. Zheng X., Lin D., Zhang Y. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8842. DOI: 10.1097/MD.0000000000008842.
37. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. and others. Micronutrient supply and women's health: an intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2014;13(2):5–15 (in Russ.).
38. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical studies as a rationale for the need for the combined use of estrogen-containing drugs with magnesium and pyridoxine preparations. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013;7(3):35–50 (in Russ.).

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Торшин Иван Юрьевич — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакоинформатики; <sup>2</sup>Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., про-

фессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель института фармакоинформатики; <sup>3</sup>Калачёва Алла Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии; <sup>4</sup>Тетруашвили Нана Картлосовна — д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии беременных; <sup>5</sup>Демидов Вадим Игоревич — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии. <sup>1</sup>ФИЦ ИУ РАН. 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2. <sup>2</sup>ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8. <sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. **Контактная информация:** Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.09.2018.

**About the authors:** <sup>1</sup>Ivan Yu. Torshin — PhD in Chemistry, Senior Researcher of the Laboratory of Pharmacoinformatics; <sup>2</sup>Olga A. Gromova — MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics; <sup>3</sup>Alla G. Kalacheva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology; <sup>4</sup>Nana K. Tetruashvili — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy; <sup>5</sup>Vadim I. Demidov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy. <sup>1</sup>Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. 44, bld. 2, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation. <sup>2</sup>Ivanovo State Medical Academy. 8, Sheremetevsky ave., Ivanovo, 153000, Russian Federation. <sup>3</sup>V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. **Received:** 18.09.2018.

# МИОФЕРТ

## MIOFERT

Изготовитель: Компания "СОКИМ Интернешнл С.п.А.", Италия.  
По заказу и под контролем: "Аргументум Холдинг АГ", Швейцария.

Инозит 1000 мг

+

Фолиевая кислота 0,2 мг

## НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ!

МИОФЕРТ СПОСОБСТВУЕТ

Улучшению функции яичников, метаболических и гормональных показателей



Восстановлению естественной овуляции



Улучшению результатов индукции овуляции



Улучшению функционального состояния и качества яйцеклеток



Снижению риска гиперстимуляции и гестационного диабета



Вместе мы можем больше! [www.miofert.ru](http://www.miofert.ru)

## Влияние повидон-йода на эрадикацию высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с поражением шейки матки

Профессор С.О. Дубровина<sup>1</sup>, к.м.н. Л.В. Красильникова<sup>2</sup>, О.А. Ардинцева<sup>1</sup>, М.В. Варичева<sup>3</sup>, Н.С. Циркунова<sup>4</sup>, О.А. Африкян<sup>1</sup>, П.Н. Афанасова<sup>1</sup>, Н.Б. Гаджибекова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ООО «ДАВИНЧИ ГРУПП», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup> МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>4</sup> МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>5</sup> МБУЗ «ГБСМП», Таганрог, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается актуальная проблема ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. Рак шейки матки (РШМ) является третьим по распространенности гинекологическим раком. В настоящее время прослеживается тенденция к его «омоложению». Ежегодно около 500 тыс. новых случаев РШМ выявляется во всем мире, 90% из которых приходится на развивающиеся страны. По данным ВОЗ, в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев РШМ. От прогрессирования злокачественного процесса данной локализации в 2015 г. умерло 6628 пациенток. Показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения. На сегодняшний день в женском репродуктивном тракте идентифицировано более 100 генотипов ВПЧ. 13 типов ВПЧ признаны высокоонкогенными (13HR), вызывающими рак. С учетом роста заболеваемости РШМ рассмотрены варианты тактики ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией. Проведен анализ эффективности повидон-йода в комплексном лечении папилломавирусного поражения слизистой влагалища и шейки матки. Показано, что повидон-йод, широко используемый в клинической практике в качестве антисептического средства, обладает цитотоксическими эффектами. Кроме того, повидон-йод значимо подавляет пролиферацию клеток в низкой концентрации, соответствующей 20 мкМ I<sub>2</sub>. Эксперименты со свежими образцами человеческой крови показали, что антипролиферативная активность повидон-йода сохраняется в плазме крови в высокой степени. Эти данные указывают, что повидон-йод может быть мощным агентом для использования при разработке противоопухолевых стратегий.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, противовирусный эффект, повидон-йод, Бетадин.

**Для цитирования:** Дубровина С.О., Красильникова Л.В., Ардинцева О.А. и др. Влияние повидон-йода на эрадикацию высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с поражением шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):156–161.

## Povidone-iodine effect on the eradication of highly oncogenic HPV types in women with lesions in the uterine cervix

S.O. Dubovina<sup>1</sup>, L.V. Krasilnikova<sup>2</sup>, O.A. Ardintseva<sup>1</sup>, M.V. Varicheva<sup>3</sup>, N.S. Tsircunova<sup>4</sup>, O.A. Afrikyan<sup>1</sup>, P.N. Afanasova<sup>1</sup>, N.B. Gadzhibekova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC «DAVINCI GROUP», Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Rostov-on-Don City Hospital No. 20, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>4</sup> Rostov-on-Don City Hospital No. 6, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>5</sup> City Emergency Hospital, Taganrog, Russian Federation

### ABSTRACT

The article discusses the actual problem associated with human papillomavirus (HPV) of diseases of the uterine cervix in the reproductive age. Cervical cancer (CC) is the third most common gynecological cancer. At the present, there is a tendency to its rejuvenation. Each year, about 500,000 new cases of cervical cancer are detected worldwide, 90% of which occurs in developing countries. According to the WHO, in 2015 in Russia, 16710 new cases of cervical cancer were registered. 6,628 patients died from the progression of the malignant process of this localization in 2015. The incidence rate in 2015 was 15.1 per 100 thousand population. More than 100 HPV genotypes have been identified in the female reproductive tract. 13 types of HPV are recognized as high oncogenic (13HR), causing cancer. Considering the increase in the incidence of CC, options for management of patients with papilloma viral infection are observed. An analysis of the effectiveness of povidone-iodine in the comprehensive treatment of papilloma viral lesions of the mucous membrane of the vagina and uterine cervix was carried out. Povidone-iodine, widely used in clinical practice as an antiseptic, has been shown to have cytotoxic effects. Besides, povidone-iodine significantly suppresses cell proliferation at a low concentration corresponding to 20 μM I<sub>2</sub>. Experiments with fresh samples of human blood have shown that the antiproliferative activity of povidone-iodine is preserved in a high degree of blood plasma. These data indicate that povidone-iodine can be a potent agent for use in the development of anti-tumor tactics.

**Key words:** cervical cancer, papilloma viral infection, antiviral effect, povidone-iodine, Betadine.

**For citation:** Dubovina S.O., Krasilnikova L.V., Ardintseva O.A. et al. Povidone-iodine effect on the eradication of highly oncogenic HPV types in women with lesions in the uterine cervix. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):156–161.

## Актуальность

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) и других аногенитальных раков. ВПЧ является основным этиологическим агентом дисплазии шейки матки и карциномы [1].

РШМ — третий по распространенности гинекологический рак в развитых странах. В России число смертей от РШМ увеличилось на 3500 женщин в год. Приблизительно половину пациенток с РШМ составляют женщины репродуктивного возраста (моложе 50 лет) [2]. В последнее время по этой причине ежегодно умирают более 200 женщин в возрасте 20–39 лет. ВПЧ является распространенным вирусом, который передается горизонтально через гетеросексуальный контакт. Примерно 80% всех женщин инфицированы ВПЧ в какой-то момент их жизни, но при этом у порядка 90% папилломавирусная инфекция (ПВИ) спонтанно регрессирует в течение нескольких лет. При отсутствии самостоятельной элиминации может развиваться РШМ. Практически 100% плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и РШМ, порядка 43% опухолей вульвы и 70% опухолей влагалища связаны с ПВИ, ежегодно вызывающей 530 тыс. новых случаев РШМ и 21 тыс. случаев рака вульвы и влагалища во всем мире [3]. При отсутствии скрининговой стратегии наблюдается рост заболеваемости РШМ и раком вульвы у молодых женщин [4].

ВПЧ представляет собой двуцепочечный ДНК-вирус, принадлежащий к роду *Papilloma* в семействе *Papovaviridae* [5]. Установлено, что ВПЧ — наиболее частая сексуально-трансмиссионная инфекция, являющаяся основной причиной цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и инвазивного РШМ. Выделяют более 100 типов, инфицирующих эпителий полового тракта. Передача ВПЧ происходит в первую очередь путем контакта кожи с кожей и, вероятно, при нарушении целостности эпидермиса, при этом вирус может инфицировать базальные клетки плоского эпителия [6].

## Типы ВПЧ и их роль в развитии онкологических процессов

На сегодняшний день в женском репродуктивном тракте идентифицировано более 100 генотипов ВПЧ. 13 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) признаны высокоонкогенными (13HR), вызывающими рак. Тем не менее другие типы ВПЧ также могут быть связаны с развитием рака. По данным N. Munoz, два дополнительных типа ВПЧ — 73 и 82 — следует считать канцерогенными. G. Hales et al. на основании систематического обзора продемонстрировали, что 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 и 82 типы ВПЧ могут быть онкогенными [7]. Одна из наиболее важных проблем заключается в том, что диагностика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемая в эпидемиологических исследованиях, имеет ограничения. Во-первых, метод ПЦР обнаруживает не только высокоонкогенные, но и другие типы ВПЧ. Во-вторых, некоторые ПЦР-тесты с использованием консенсусных праймеров показали несогласованные результаты в определении типов ВПЧ, т. к. чувствительность детекции у некоторых типов ВПЧ ниже, чем у других. Типы ВПЧ с низким риском, такие как 6, 11, 40, 42, 43, 44 и 54, связаны с генитальными бородавками и аногенитальными поражениями низкого уровня риска [8]. ВПЧ 16 и 18 типов с высоким риском вместе

составляют порядка 70% случаев РШМ, в то время как ВПЧ 6 и 11 типов с низким риском ответственны за 90% генитальных бородавок [9].

Иммунная система играет важную роль в контроле развития рака. Геном ВПЧ кодирует два онкопротеина — E6 и E7, способные инактивировать белки p53, и ретинобластомы (pRB) — регуляторы пролиферативной активности клеток. Они необходимы для возникновения и поддержания злокачественного клеточного фенотипа [10]. Адаптивный иммунный ответ защищает от ВПЧ-индуцированных заболеваний [11]. Прогрессирование заболеваний, вызванных ВПЧ, связано с отсутствием сильного ВПЧ-специфического ответа CD4+ и CD8+ Т-клеток. Химиотерапия или лучевая терапия влияет на иммунную регуляторную активность и в сочетании с вакцинацией потенцирует эффективный локальный ВПЧ-специфический Т-клеточный иммунитет в опухолевых моделях мышей. Успешное лечение ВПЧ-индуцированных поражений может быть достигнуто с помощью низкодозированного циклофосфамида, изменяющего местный иммунитет. С учетом важности локального микроокружения в персистенции ВПЧ-индуцированных поражений и опухолей эффективными могут быть методы лечения, способные на местном уровне сместить баланс иммуноэффекторов, таких как ингибиторы циклооксигеназы-2, за счет продукции простагландина E2 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  [12].

В карциноме вульвы выделяют два отдельных канцерогенных пути, один из которых связан с ВПЧ 16 типа. Это четвертый по распространенности инвазивный гинекологический рак, который поражает в основном пожилых женщин и чаще встречается в западных странах [13]. Прогностические факторы течения заболевания включают наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах, а также размер опухоли и ее рецидивы. Рецидив (гематогенные метастазы) отмечается у 40% пациенток. Прогностическая роль ВПЧ при раке вульвы обсуждается, некоторые исследования показали лучшую выживаемость женщин с ВПЧ-положительными опухолями вульвы, другие — нет [14].

Важным вопросом остается организация скрининговых программ. Такие программы эффективно проводятся в Новой Зеландии. В национальных рекомендациях по программе скрининга РШМ принято всем женщинам в возрасте от 20 до 69 лет, которые когда-либо имели половой акт, назначать цитологический мазок шейки матки в течение 3 лет. Если это первичный скрининговый мазок или с момента предыдущего исследования прошло более 5 лет, рекомендуется второй мазок повторить через год после первого, а затем через 3 года. После введения данной скрининговой программы значительно снизилась заболеваемость РШМ, составляющая в настоящее время 5,4 на 100 тыс. женщин [15]. Помимо этого, в Новой Зеландии было выполнено масштабное исследование по распределению генотипов ВПЧ в образцах шейки матки. Материал был собран у женщин, имеющих высокоонкогенные типы ВПЧ (в 2009–2011 гг.) или страдающих инвазивным РШМ (в 2004–2010 гг.). Наиболее распространенными типами ВПЧ, вызывающими неоплазии шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — CIN 2 и 3), были типы ВПЧ 16 (51%), 52 (19%), 31 (17%), 33 (13%) и 18 (12%). При этом наблюдалась тенденция к увеличению показателей инфицирования ВПЧ типов 16 и 18 по сравнению с другими генотипами ВПЧ у женщин

в возрасте 20–29 лет. Наиболее распространенными генотипами ВПЧ, связанными с инвазивным РШМ, явились ВПЧ 16 (51%), 18 (21%), 31 (4%), 45 (3%) и 52 (3%) [16]. В 2008 г. в Новой Зеландии была внедрена Национальная программа иммунизации женщин четырехвалентной вакциной против ВПЧ (генотипы 6, 11, 16, 18).

Позже, в 2013–2016 гг., выполнено исследование, показавшее снижение доли цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN 2), связанной с HPV 16/18, в когорте молодых новозеландских женщин, что может быть связано с внедрением национальной программы вакцинации против ВПЧ. Это исследование имело важное значение, поскольку это первые документированные данные об изменении генотипа ВПЧ у женщин с поражениями шейки матки после начала программы вакцинации [17].

ВПЧ 16 типа является наиболее распространенным во всем мире генотипом, выявленным у пациенток с инвазивным РШМ, за ним следует ВПЧ 18 типа. Восемь генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58) приводят к более высоким уровням прогрессирования РШМ [18]. В клинических рекомендациях Японского общества акушерства и гинекологии и Японской ассоциации акушеров и гинекологов представлен алгоритм ведения пациенток с CIN, который включает генотипирование ВПЧ для определения степени риска прогрессирования в CIN 3 [19]. Однако связь между генотипом ВПЧ и прогнозом развития ракового процесса остается спорной. Одни исследования показали, что ВПЧ 18-положительные опухоли связаны с плохим прогнозом [20]. Другие авторы утверждают, что китайские и британские пациентки с опухолями, ассоциированными с ВПЧ 16 и/или 18 типа, имеют лучшую выживаемость, в то время как в Тайване получены благоприятные результаты для ВПЧ 58- и 31-положительных опухолей [21]. Напротив, иные ученые не обнаружили ассоциаций между генотипом ВПЧ и прогнозом РШМ в популяциях русских и корейцев [22]. Цитологическое исследование шейки матки, выполненное в трех медицинских учреждениях Японии, продемонстрировало, что ВПЧ 18-положительные опухоли были связаны с плохой выживаемостью женщин. Более длительное наблюдение (102 мес.) подтвердило, что ВПЧ 16-положительные опухоли коррелируют с лучшей выживаемостью по сравнению с ВПЧ 18-положительными опухолями. Эти противоречивые результаты могут быть частично обусловлены географическими различиями в распространенности типа ВПЧ [23].

## ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ВПЧ

Микробы считаются основным триггерным фактором развития злокачественных новообразований. По данным проекта Human Microbiome (HMP) определено, что 20% всех смертельных злокачественных опухолей являются микробиологически индуцированными. Эктоцервикс колонизирован микробами, тогда как эндоцервикс и верхний генитальный тракт считаются практически стерильными у здоровых женщин. Изменения цервикально-вагинального микробиома и такие процессы, как бактериальный вагиноз, воспаление шейки матки и повышение вагинального pH, влияют на восприимчивость к цервикальному ВПЧ. Женщины в разных этнических группах отличаются микробиомом влагалища [24]. Большинство цервикально-вагинальных инфекций и вагинального дискомфорта обусловлены *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae* [25], а также *Candida albicans* [26]. Цервикальный

эпителий становится уязвимым под влиянием инфекционных микробных агентов для таких инфекций, как ВПЧ [27]. С развитием современных методик секвенирования становится понятным, что микробиом влияет на восприимчивость к раку из-за производства вредных метаболитов и их влияния на клеточную функцию, поскольку deregulated метаболизм и воспаление являются признаками рака [28]. Связь специфических микробов (прокариотических и эукариотических) с ВПЧ-инфекциями и цервикальной неоплазией остается одним из значимых вопросов в исследованиях. Известно, что в микробиоме здоровых женщин доминируют *Lactobacilli*. Этот константный вагинальный вид производит молочную кислоту в виде ферментации продуктов, что приводит к снижению вагинального pH до 3,5–4,5, создавая химический барьер для патогенов [29]. Высокий уровень *L. iners* связан с риском развития ВПЧ-ассоциированных цервикальных поражений. Повышение индекса массы тела коррелирует с увеличением численности *L. iners*, что делает ожирение значимым фактором развития CIN [30]. *L. iners* более приспособлены к изменению pH и разнообразным метаболическим состояниям, чем другие лактобациллы. Высокая обсемененность шейки матки *L. kitasatonis* и *L. crispatus* в сочетании с высокоонкогенными типами ВПЧ повышает риск развития CIN 3. Разнообразие флоры коррелирует с тяжестью CIN. Обнаружение *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius* и *Peptostreptococcus anaerobius* у кавказских, азиатских и чернокожих женщин в микробиоме влагалища часто сочетается с развитием CIN. *P. micros* — необычный таксон, часто встречающийся в ротовой полости, обнаруженный в слюнном микробиоме и распространенный при наличии цервикальных поражений. Выдвинуто предположение, что *P. micros* может проникать в цервикально-вагинальный тракт в результате орального секса [31].

Обнаружена прямая связь ВПЧ с доминированием трех грибов родов *Candida*, *Malassezia* и *Sporidiobolaceae*. *Malassezia* — липофильные, паразитирующие в верхних слоях кожи человека грибы, вызывающие поверхностные грибковые инфекции, такие как атопический дерматит и псориаз. *Malassezia* часто обнаруживается у мужчин на крайней плоти и головке полового члена. *Malassezia* производят биоактивные индолзины, включая активаторы арильного углеводородного рецептора (AhR). Рецепторы AhR опосредуют многие функции кожи, включая ускорение деления клеток, поэтому было высказано предположение, что *Malassezia* могут участвовать в кожном канцерогенезе. Проведенное недавно исследование выявило, что определенная структура микробиома цервикально-вагинального тракта коррелирует как с высокоонкогенными типами ПВИ, так и с CIN-тяжестью в популяции женщин репродуктивного возраста. Поэтому поиск особенностей микробиома цервикально-генитальной системы может быть важным шагом в понимании биологии цервикальной неоплазии и разработке новых терапевтических схем, нацеленных на микробиоту [32].

## ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Поскольку CIN затрагивает в основном женщин репродуктивного возраста, имеется необходимость раннего выявления и улучшения стратегий лечения наиболее клинически значимых CIN. Персистирующая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ является необходимым условием прогрессирования патологии шейки матки. Пер-



вичная (вакцинация) и вторичная профилактика (скрининг шейки матки) может оказать решающее влияние на профилактику рака [32].

Поиск препаратов, направленных на лечение диспластических изменений шейки матки, — важное направление гинекологии. Йод — это антисептик, который используется в лечебной практике более 150 лет. Повидон-йод — одно из самых мощных и эффективных йодсодержащих антисептических средств широкого спектра действия. Главное отличие этого препарата в том, что на фоне его приема не возникает резистентности микроорганизмов, он реже, чем антибиотикосодержащие препараты, вызывает аллергическую реакцию. Антисептическое действие повидон-йода связано с сильным окислительным эффектом. Под действием повидон-йода происходит образование пор в мембранах клеток микроорганизмов, что приводит к нарушению целостности клеточной оболочки, повреждению клетки и утрате ею жизнеспособности. Препарат имеет несколько преимуществ перед другими антисептиками. Во-первых, он эффективнее купирует размножение микроорганизмов даже в большом разведении. Во-вторых, у повидон-йода самый широкий противовирусный спектр действия, включающий энтеровирусы, вирусы полиомиелита и герпеса, а также аденовирусы и вирус гриппа. Повидон-йод — устойчивый препарат, его эффективность не изменяется под действием физико-химических условий в очаге воспаления, обусловленных изменением pH, белками, кровью, действием ферментов. В гинекологической практике он чаще всего используется для лечения воспалительных процессов и профилактики развития осложнений после инвазивных вмешательств [33].

Было продемонстрировано, что препарат индуцирует гибель эпителиальных клеток HeLa у крыс. Дополнительные данные, подтверждающие сильное противоопухолевое действие молекулы йода и иодолактонов, были установлены с помощью исследований клеточной культуры. Они выявили значительное снижение клеточного роста при раке молочной железы. Снижение пролиферации под действием молекул йода отмечено и в других злокачественных клеточных линиях человека (нейробластома, глиома, меланома, карциномы легких, толстой кишки и поджелудочной железы) [34]. Сравнительный анализ антипролиферативной/цитотоксической способности  $I_2$ , йодида калия (KI), комбинированного раствора  $KI+I_2$ , повидон-йода и  $I_2+$  [KI+глицерол] на клетках карциномы человека показал, что повидон-йод может быть потенциальным инструментом для непосредственного вмешательства в рост опухолевых клеток [35].

Рандомизированное исследование, проведенное в США, выявило, что у всех 88 обследуемых пациенток в возрасте 23–67 лет (в среднем 34,8 года) с аномальной цитологией и наличием высокоонкогенного типа ВПЧ после проведения 2 курсов криотерапии шейки матки и локального лечения повидон-йодом через 6 мес. после терапии ВПЧ не был обнаружен [36]. Исследования показали, что применение препарата Бетадин® после обработки кондиллом раствором для наружного применения с местно-некротизирующим действием повышает эффективность лечения, снижает частоту присоединения бактериальной инфекции и рецидивирования ПВИ слизистой влагалища и шейки матки. В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность комплексного лечения патологии шейки матки, включающего повидон-йод [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание особенностей персистенции ПВИ в эпителии шейки матки и связанного с ней процесса развития заболеваний данной области определяет тактику терапии поврежденных шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. Методов лечения ВПЧ гениталий много, однако частота рецидивов этого заболевания высока. Поэтому весьма перспективным направлением является разработка комплексной терапии с целью профилактики рецидивирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Применение повидон-йода (например, препарата Бетадин®) в комплексной терапии ПВИ повышает эффективность лечения, снижает частоту бактериальной инфекции, а также частоту рецидивирования ПВИ слизистой влагалища и шейки матки.

## Литература

- Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M. et al. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;18:1359–6101.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017:250.
- Bumrungrat S., Ekalaksananan T., Evans M.F. et al. Up-regulation of miR-21 is associated with cervicitis and human papillomavirus infection in cervical tissues. *PLOS One.* 2015;26:1–15.
- Jiménez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernández-Tilapa G. Human papillomavirus, DNA methylation and micro RNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology Reproduction.* 2014; 31(6):2467–2476.
- De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- Di Giuseppe S., Keiffer T.R., Bienkowska-Haba M. et al. Topography of the human papillomavirus minor capsid protein L2 during vesicular trafficking of infectious entry. *Journal of Virology.* 2015;89(20):10442–10452.
- Malta M., Ribeiro J., Monteiro P., et al. Let-7c is a Candidate Biomarker for Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study. *Mol Diagn Ther.* 2015; 9(3):191–196.
- Fernandes J.V., de Medeiros Fernandes T.A., de Azevedo J.C. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review). *Oncology Letters.* 2015; 9(3):1015–1026.
- Macdonald M., Crossley J., Ellis K. et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology. *Cytopathology.* 2018;29(2):133–142.
- Li C., Ma C., Zhang W. et al. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. *European J Gynecology Oncology.* 2014; 35(5):557–561.
- Cohort Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC. *PLOS One.* 2016;25:1–17.
- Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine.* 2012;30(5):71–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
- J. Peng, Y., Yuan, F. Shen et al. Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China. *J Cancer.* 2017;8(7):1263–1270.
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):622–631. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.11.006.
- Smith M., Rumlee L., Canfell K. National Cervical Screening Programme Annual Report 2015. 2018, New Zealand National Screening Unit.
- Sykes P., Gopala K., Tan A.L. et al. Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage Ib or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis.* 2014;14:374. DOI: 10.1186/1471-2334-14-374.
- Innes C.R., Sykes P.H., Harker D. et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res.* 2018;6:77–82. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.010.
- Wongjampa W., Ekalaksananan T., Chopjitt P. et al. Suppression of miR-22, a tumor suppressor in cervical cancer, by human papillomavirus 16(6) via a p53/miR-22/HDAC6 pathway. *PLoS One.* 2018;13(10): e0206644. DOI: 10.1371/journal.pone.0206644.
- Zheng B., Yang H., Li Z. et al. HPV test results and histological follow-up results of patients with LSIL Cervical Cytology from the Largest CAP-certified laboratory in China. *J Cancer.* 2017;8(13):2436–2441. DOI: 10.7150/jca.19421.
- Zoa Assoumou S., Ndjoi Mbiguino A., Mabika Mabika B. et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:2. DOI: 10.1186/s13027-016-0046-0.

21. Deng X., Hou C., Wang H. et al. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7497–7503. DOI: 10.3892/mmr.2017.7564.
22. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7): e453–63. DOI: 10.1016/S2214–109X (16) 30099–7.
23. Wang X., Zeng Y., Huang X., Zhang Y. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Invasive Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Asymptomatic Women in Southeast China. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2897937. DOI: 10.1155/2018/2897937. eCollection 2018.
24. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal Fungi and Bacteria Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia and High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Hispanic Population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
25. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One.* 2013;8(11): e79812. DOI: 10.1371/journal.pone.0079812.
26. Ameen F., Moslem M., Al Tami M. et al. Identification of Candida species in vaginal flora using conventional and molecular methods. *J Mycol Med.* 2017;27(3):364–368. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.04.105.
27. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-15–0350.
28. Qiu X., Ma J., Jiao C. et al. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017;8(64):107577–107588. DOI: 10.18632/oncotarget.22534.
29. Si J., You H.J., Yu J. et al. Prevotella as a Hub for Vaginal Microbiota under the Influence of Host Genetics and Their Association with Obesity. *Cell Host Microbe.* 2017;21(1):97–105. DOI: 10.1016/j.chom.2016.11.010.
30. Sundstrom K., Ploner A., Arnheim-Dahlstrom L. et al. Interactions Between High- and Low-Risk HPV Types Reduce the Risk of Squamous Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10). pii: djv185. DOI: 10.1093/jnci/djv185.
31. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. DOI: 10.1038/srep16865.
32. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human Papillomavirus infections in a hispanic population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. Препарат Бетадин в лечении и профилактике воспалительных заболеваний женских половых органов. Трудный пациент. 2011;9(12):36–38.
34. Sato S., Miyake M., Hazama A., Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol.* 2014;37(3):268–275. DOI: 10.3109/01480545.2013.846364.
35. Rösner H., Möller W., Groebner S., Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2159–2162. DOI:10.3892/ol.2016.4811.
36. Markowska J. Effect of cryotherapy and povidone-iodine preparation on eradication of DNA corresponding to highly oncogenic HPV in women with lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):249–251.
37. Чистобаева Г.М. Применения Бетадина в комплексном лечении кондилом гениталий. Вестник хирургии Казахстана. 2012;4(32):59–60.
9. Macdonald M., Crossley J., Ellis K. et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology. *Cytopathology.* 2018;29(2):133–142.
10. Li C., Ma C., Zhang W. et al. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. *European J Gynecology Oncology.* 2014; 35(5):557–561.
11. Cohort Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC. *PLOS One.* 2016;25:1–17.
12. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine.* 2012;30(5):71–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
13. J. Peng, Y., Yuan, F. Shen et al. Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China. *J Cancer.* 2017;8(7):1263–1270.
14. Te Grootenhuys N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):622–631. DOI: 10.1016/j.jgyno.2017.11.006.
15. Smith M., Rumble L., Canfell K. National Cervical Screening Programme Annual Report 2015. 2018, New Zealand National Screening Unit.
16. Sykes P., Gopala K., Tan A.L. et al. Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage 1b or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis.* 2014;14:374. DOI: 10.1186/1471–2334–14–374.
17. Innes C.R., Sykes P.H., Harker D. et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res.* 2018;6:77–82. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.010.
18. Wongjampa W., Ekalaksananan T., Chopjitt P. et al. Suppression of miR-22, a tumor suppressor in cervical cancer, by human papillomavirus 16(6 via a p53/miR-22/HDAC6 pathway. *PLoS One.* 2018;13(10): e0206644. DOI: 10.1371/journal.pone.0206644.
19. Zheng B., Yang H., Li Z. et al. HPV test results and histological follow-up results of patients with LSIL Cervical Cytology from the Largest CAP-certified laboratory in China. *J Cancer.* 2017;8(13):2436–2441. DOI: 10.7150/jca.19421.
20. Zoa Assoumou S., Ndjoyi Mbiguino A., Mabika Mabika B. et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:2. DOI: 10.1186/s13027–016–0046–0.
21. Deng X., Hou C., Wang H. et al. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7497–7503. DOI: 10.3892/mmr.2017.7564.
22. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7): e453–63. DOI: 10.1016/S2214–109X (16) 30099–7.
23. Wang X., Zeng Y., Huang X., Zhang Y. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Invasive Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Asymptomatic Women in Southeast China. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2897937. DOI: 10.1155/2018/2897937. eCollection 2018.
24. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal Fungi and Bacteria Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia and High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Hispanic Population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
25. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One.* 2013;8(11): e79812. DOI: 10.1371/journal.pone.0079812.
26. Ameen F., Moslem M., Al Tami M. et al. Identification of Candida species in vaginal flora using conventional and molecular methods. *J Mycol Med.* 2017;27(3):364–368. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.04.105.
27. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-15–0350.
28. Qiu X., Ma J., Jiao C. et al. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017;8(64):107577–107588. DOI: 10.18632/oncotarget.22534.
29. Si J., You H.J., Yu J. et al. Prevotella as a Hub for Vaginal Microbiota under the Influence of Host Genetics and Their Association with Obesity. *Cell Host Microbe.* 2017;21(1):97–105. DOI: 10.1016/j.chom.2016.11.010.
30. Sundstrom K., Ploner A., Arnheim-Dahlstrom L. et al. Interactions Between High- and Low-Risk HPV Types Reduce the Risk of Squamous Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10). pii: djv185. DOI: 10.1093/jnci/djv185.
31. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. DOI: 10.1038/srep16865.
32. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human Papillomavirus infections in a hispanic population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. The drug «Betadine» in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the female genital organs. Difficult patient. 2011;9(12):36–38 (in Russ.).
34. Sato S., Miyake M., Hazama A., Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol.* 2014;37(3):268–275. DOI: 10.3109/01480545.2013.846364.

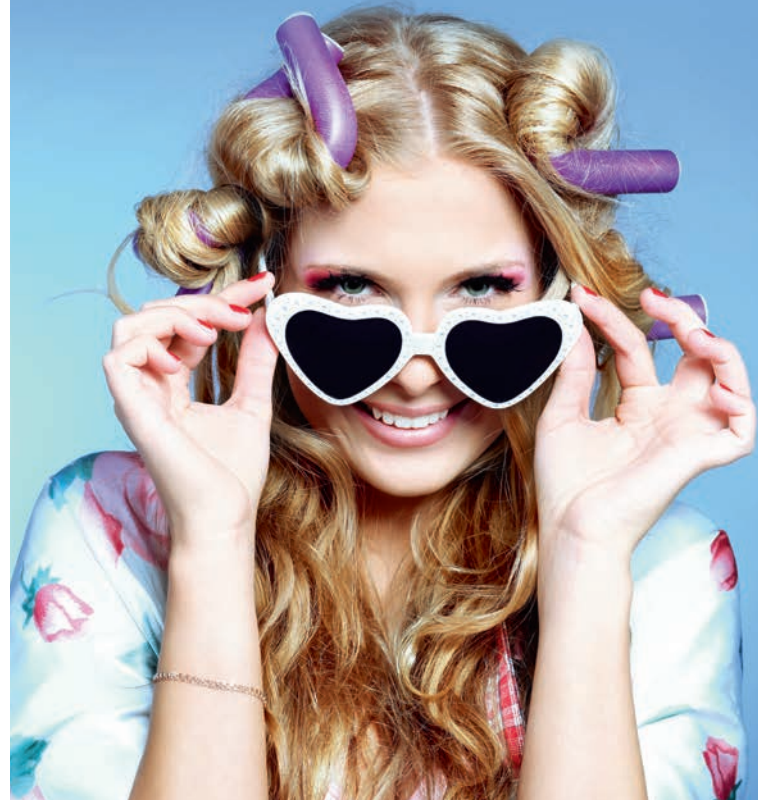
## References

1. Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M. et al. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;18:1359–6101.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). М.: Moscow them. P.A. Herzen — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NIRIR” of the Ministry of Health of Russia. 2017:250 (in Russ.).
3. Bumrungrathai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. et al. Up-regulation of miR-21 is associated with cervicitis and human papillomavirus infection in cervical tissues. *PLOS One.* 2015;26:1–15.
4. Jiménez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernández-Tilapa G. Human papillomavirus, DNA methylation and micro RNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology Reproduction.* 2014; 31(6):2467–2476.
5. De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
6. Di Giuseppe S., Keiffer T.R., Bienkowska-Haba M. et al. Topography of the human papillomavirus minor capsid protein L2 during vesicular trafficking of infectious entry. *Journal of Virology.* 2015;89(20):10442–10452.
7. Malta M., Ribeiro J., Monteiro P. et al. Let-7 is a Candidate Biomarker for Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study. *Mol Diagn Ther.* 2015; 9(3):191–196.
8. Fernandes J.V., de Medeiros Fernandes T.A., de Azevedo J.C. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review). *Oncology Letters.* 2015; 9(3):1015–1026.

35. Rösner H., Möller W., Groebner S., Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2159–2162. DOI:10.3892/ol.2016.4811.
36. Markowska J. Effect of cryotherapy and povidone-iodine preparation on eradication of DNA corresponding to highly oncogenic HPV in women with lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):249–251.
37. Chistobaeva G.M. Applications Betadin in the complex treatment of genital warts. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2012;4(32):59–60 (in Russ.).

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Дубровина Светлана Олеговна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии; <sup>2</sup>Красильникова Лилия Викторовна — к.м.н., акушер-гинеколог; <sup>1</sup>Ардинцева Оксана Александровна — аспирант; <sup>3</sup>Варичева Марианна Владимировна — акушер-гинеколог; <sup>4</sup>Циркунова Нина Сергеевна — акушер-гинеколог, заведующая гинекологическим отделением; <sup>1</sup>Африкян Олег Артурович — студент 6 курса; <sup>1</sup>Афанасова Пелагея Николаевна — студентка 6 курса; <sup>5</sup>Гаджибекова Наина Балабековна — акушер-гинеколог. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <sup>2</sup>ООО «ДАВИНЧИ ГРУПП». 344091, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Толмачева, д. 117. <sup>3</sup>МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону». 344091, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 39. <sup>4</sup>МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону». 344025, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38. <sup>5</sup>МБУЗ «ГБСМП». 347930, Россия, Ростовская область, г. Таганрог, Большой просп., д. 16. **Контактная информация:** Ардинцева Оксана Александровна, e-mail: ar dintsevadoc@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 26.11.2018.

**About the authors:** <sup>1</sup>Svetlana O. Dubrovina — MD, PhD, Professor, Principal Researcher of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics; <sup>2</sup>Liliya V. Krasilnikova — MD, PhD, obstetrician-gynecologist; <sup>1</sup>Oxana A. Ardintseva — graduate student; <sup>3</sup>Marianna V. Varicheva — obstetrician-gynecologist; <sup>4</sup>Nina S. Tsirkunova — obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Gynecology; <sup>1</sup>Oleg A. Afrikyan — 6th year student; <sup>1</sup>Pelageya N. Afnasova — 6th year student; <sup>5</sup>Naina B. Gadzhibekova — obstetrician-gynecologist. <sup>1</sup>Rostov State Medical University. 29, per. Nakhichevanskiy, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation. <sup>2</sup>LLC «DAVINCI GROUP». 117, Tolmacheva sr., Rostov-on-Don, 344091, Russian Federation. <sup>3</sup>Rostov-on-Don City Hospital No. 20. 39, Kommunisticheskiy pass., Rostov-on-Don, 344091, Russian Federation. <sup>4</sup>Rostov-on-Don City Hospital No. 6. 85/38, Saryana str., Rostov-on-Don, 344025, Russian Federation. <sup>5</sup>City Emergency Hospital. 16, Bolshoy prosp., Taganrog, Rostov region, 347930, Russian Federation. **Contact information:** Oxana A. Ardintseva, e-mail: ar dintsevadoc@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received** 26.11.2018.



Узнай больше на сайте  
[www.betadin.ru](http://www.betadin.ru)



## Бетадин® — антисептик широкого спектра действия\* с собственным пребиотическим эффектом\*

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН® СВЕЧИ (РН: П N015282/01)

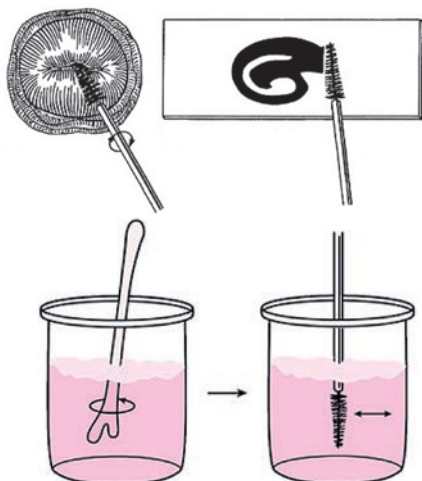
**Торговое название:** Бетадин®. **МНН:** повидон-йод. **ПОКАЗАНИЯ.** Острый или хронический вагинит (смешанная, неспецифическая инфекция), бактериальный вагиноз (вызванный *Gardnerella vaginalis*), кандидоз, инфекция *Trichomonas vaginalis*. Инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами. Профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тиреодит Хашимото, гипертиреоз); аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода; детский возраст до 8 лет. **С осторожностью:** беременность и период кормления грудью. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Реакции повышенной чувствительности к препарату, гиперемия, зуд. В редких случаях он может вызывать реакции гиперчувствительности. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** При нарушении функции щитовидной железы, препарат может применяться только по указанию врача. Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью. Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиториях Бетадин у больных, получающих препараты лития. Суппозитории обладают спермицидным действием, в связи с чем не рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность. **Перед применением, необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетадин® суппозитории вагинальные  
\*Доброхотова Ю.Э., Семёнишина О.Е. Антисептики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных инфекций или новые перспективы // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 39–42.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8,  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

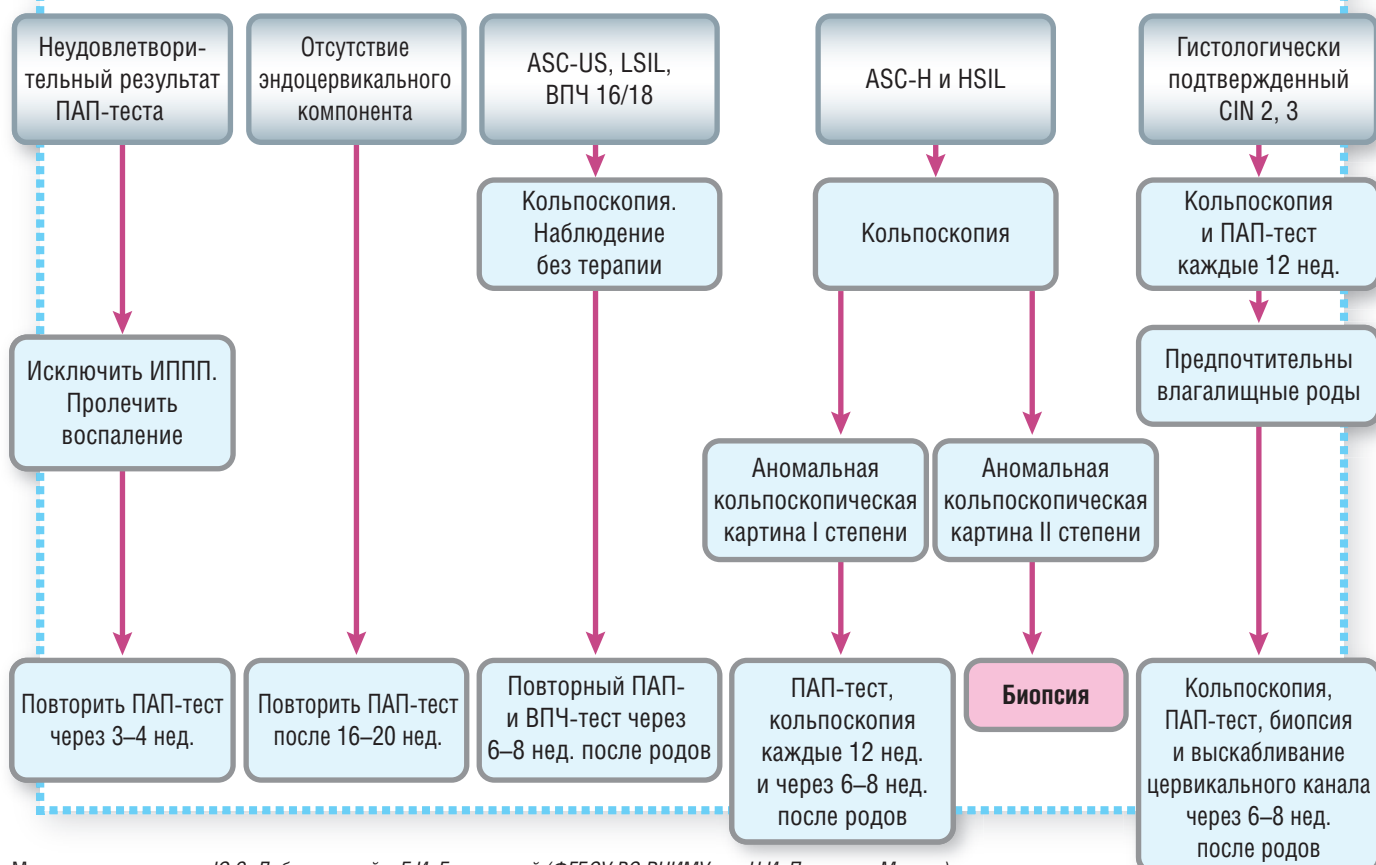
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

## Техника забора материала для цитологического исследования



1. Исследование проводится после 48 ч полового покоя и неиспользования вагинального душа / лубрикантов, до бимануального исследования и кольпоскопии.
2. Удаление слизи ватным тампоном.
3. Вначале забор материала из экзоцервикса, потом из эндоцервикса (для минимизации кровотечения) – двумя разными цитощетками.
4. Поворот щеточки вокруг оси 5 раз из экзоцервикса и 3 раза из эндоцервикса.
5. После нанесения на стекло – фиксация 95% этиловым спиртом.
6. При жидкостной цитологии – забор 2 щеточками: из цервикального канала (3-5 вращений) и из экзоцервикса (3 вращения). Щеточки оставить в емкости с раствором.

## Обследование шейки матки у беременных



# Использование лубрикантов при вульвовагинальной атрофии

Профессор Ю.Э. Доброхотова, к.м.н. С.А. Хлынова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Переходный период, а также период постменопаузы являются крайне важными относительно развития заболевания и осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов. Несмотря на то, что вульвовагинальная атрофия (ВВА) является следствием дефицита эстрогенов, применение системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не оказывает влияния на симптомы генитоуринного менопаузального синдрома. Около 40% женщин, получающих МГТ со скорректированными вазомоторными симптомами, имеют постоянные симптомы ВВА. Наиболее чувствителен к дефициту эстрогенов эпителий слизистой влагалища и уретры, поэтому использование эстрогенов на местном уровне при развитии ВВА как проявления генитоуринного синдрома в перименопаузе является наиболее оптимальным и эффективным методом лечения. Женщинам, не желающим использовать гормональные препараты или имеющим противопоказания к данной терапии, для улучшения увлажнения слизистой влагалища, купирования симптомов диспареунии, жжения, дизурии, кровотечения после полового контакта, повышения чувственности и качества сексуальной жизни показано использование лубрикантов на водной основе. Лубриканты на водной основе являются универсальными из всех типов увлажняющих вагинальных средств, поскольку имеют нейтральный состав, безопасны для длительного применения, а также могут использоваться совместно с барьерной контрацепцией.

**Ключевые слова:** генитоуринный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, женская сексуальная дисфункция, диспареуния, локальная гормональная терапия, лубрикант.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Использование лубрикантов при вульвовагинальной атрофии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):163–167.

## Lubricants application in vulvovaginal atrophy

Yu.E. Dobrokhotova, S.A. Khlynova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Interim periods as well as the postmenopausal period are extremely important in relation to the development of the disease and the complications associated with estrogen deficiency. Although vulvovaginal atrophy (VVA) is a consequence of estrogen deficiency, an application of systemic menopausal hormone therapy (MHT) does not affect the symptoms of genitourinary syndrome of menopause. About 40% of women receiving MHT with corrigent vasomotor symptoms have persistent symptoms of VVA. An epithelium of the vaginal mucosa and urethra is most sensitive to estrogen deficiency; therefore, the estrogen administration at the local level in the development of VVA as a manifestation of genitourinary syndrome in perimenopause and postmenopause is the most optimal and effective treatment method. Women who do not want to use hormonal drugs or have contraindications to this therapy, an application of water-based lubricants is prescribed to improve the moistening of the vaginal mucosa, relieve symptoms of dyspareunia, burning, dysuria, bleeding after sexual contact, increase the sensibility and quality of sex life. Water-based lubricants are the most versatile of all types of vaginal moisturizers, because they have a neutral composition, are safe for long-term use, and can also be used in conjunction with barrier contraception.

**Key words:** genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, female sexual dysfunction, dyspareunia, local hormonal therapy, lubricant.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Khlynova S.A. Lubricants application in vulvovaginal atrophy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):163–167.

## ВВЕДЕНИЕ

Данные мировой статистики сообщают о прогрессивном увеличении продолжительности жизни, в т. ч. и популяции женщин старшего возраста. Согласно многочисленным демографическим прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. число женщин старшей возрастной группы приблизится к 1 млрд, поэтому состояние их здоровья с каждым годом приобретает все большее значение. Старение репродуктивной системы не должно

отражаться на качестве жизни пациенток в период менопаузального перехода и постменопаузы. Понимание основных особенностей этого периода, коррекция развития возможных заболеваний и осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов, позволят поддержать здоровье органов и систем данной возрастной категории пациенток и сохранить им качество жизни в течение длительного времени. Менопаузальный переход начинается в среднем за 4 года до последнего менструального цикла и включает целый ряд

физиологических изменений, которые могут нарушать качество жизни женщины. Рабочая группа по старению репродуктивной системы у женщин предложила классификацию его стадий (STRAW+10, Stages of Reproductive Aging Workshop), где дается определение позднего репродуктивного возраста, менопаузы и постменопаузы. Снижение овариального запаса, а также нарушение синтеза эстрадиола начинаются уже в поздней репродуктивной стадии (-3b и -3a) и прогрессивно продолжаются в ранний и поздний менопаузальный переход (-2 и -1) [1].

В 2005 г. семинар NIH (Национальный институт по проблемам старения) связал три кардинальных признака с менопаузальным переходом: приливы, плохой сон и сухость влагалища с диспареунией, чуть позже лабильность настроения стала четвертым симптомом переходного периода [2–4].

### СТРОЕНИЕ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА

Наиболее значимые изменения в переходном периоде женщины претерпевает эпителиальная оболочка влагалища, покрытая многослойным плоским эпителием. Эпителий состоит из базального, парабазального, промежуточного и поверхностного слоев, непрерывно обновляющихся вследствие процессов пролиферации, дифференцировки и созревания, которые регулируются эстрогенами [5]. Функциональный поверхностный слой претерпевает изменения в зависимости от эстрогенной насыщенности и связан с фазами менструального цикла, а также периодом жизни женщины. Синтез половых стероидов контролируется несколькими ферментами, катализирующими синтез андрогенов (17-альфа-гидроксилаза цитохрома P450) и эстрогенов (ароматаза цитохрома P450). В ряде исследований сообщается об обнаружении экспрессии ферментов стероидогенеза в вагинальной ткани, что предполагает локальный синтез половых стероидов. A.C. Dos Santos et al. с помощью иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга на животной модели установили, что экспрессия стероидогенных ферментов в эпителии влагалища изменяется в зависимости от фазы менструального цикла. При этом изменяются и число клеток, проявляющих экспрессию, и их типы. Таким образом, по мнению авторов, изменения в пролиферации вагинальных эпителиальных клеток и их дифференциация могут зависеть как от местного синтеза стероидов, так и от уровня циркулирующих андрогенов и эстрогенов [6].

Эпителиальная оболочка с помощью собственной пластинки плотно сращена с мышечным слоем. Растяжимость эпителиальной оболочки, а вместе с ней и подлежащих слоев достигается за счет поперечных складок — влагалищных морщин, что имеет важную роль в процессе родов и половом контакте. При этом ее толщина значительно больше мышечной и в некоторых местах достигает 2 мм. Наибольшая толщина эпителия отмечается у женщин репродуктивного возраста в середине менструального цикла, в этот период в цитоплазме эпителиальных клеток содержится максимальное количество гликогена, синтез которого также находится под действием эстрогенов. Лактобактерии, присутствующие во влагалище, способствуют переработке гликогена в молочную кислоту, которая обеспечивает кислую среду во влагали-

ще. В основании больших половых губ под задним концом луковицы преддверия влагалища расположены парные большие железы преддверия влагалища, выводные протоки которых открываются небольшим отверстием на внутренней поверхности малых половых губ. Основная задача желез — выработка специального секрета с большим количеством белка, полисахаридов и антибактериальных веществ. Секрет желез увлажняет эпителий влагалища, предотвращает его пересыхание, обеспечивает комфортный половой акт, защищает от патогенных микроорганизмов, поддерживая нормальную микрофлору влагалища. Продукция слизи большими железами преддверия влагалища находится под непосредственным влиянием эстрогенов, максимальную активность железа проявляет в репродуктивном возрасте, с наступлением менопаузы деятельность ее значительно снижается. Основным источником вагинальной жидкости — плазма, которая трансфундирует из капилляров [7]. Влагалищный секрет представляет собой сложную биологическую жидкость, состоящую из воды, электролитов, глюкозы, липидов, аминокислот, белков, ферментов, а также слущенных эпителиальных клеток [8]. В просвете влагалища содержится 0,5–1,5 мл жидкости, в зависимости от вида клеток, характера бактериальной флоры и pH влагалищного содержимого у взрослых женщин различают 4 степени чистоты влагалища. Дефицит слизистого секрета приводит к изменениям микрофлоры влагалища, следствием чего становится присоединение патогенной инфекции. Микробиоценоз влагалища различен в период менопаузального перехода и в постменопаузе. Для переходного периода характерны низкий титр лактобацилл, pH=5,0–6,0, высокая общая микробная обсемененность ( $10^6$ – $10^8$  КОЕ/мл), представленная в основном факультативно-анаэробными грамположительными бактериями, количество лейкоцитов в пределах 10–20 в поле зрения. Для постменопаузального периода характерны pH=5,5–6,8, количество лейкоцитов более 10–20 в поле зрения, что связано с атрофией поверхностных слоев эпителия, крайне низкий титр или полное отсутствие лактобацилл, низкая общая микробная обсемененность ( $10^2$ – $10^4$  КОЕ/мл), представленная в основном облигатно-анаэробными грамположительными бактериями. На фоне снижения или отсутствия доминирующей микрофлоры влагалища низкая общая микробная обсемененность представляется уже агрессивным компонентом для биоценоза влагалища, формируется порочный круг для развития хронического бактериального вагиноза в пери- и постменопаузальном периодах [9].

### ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ ИЛИ ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Уменьшение выделения секрета, сниженные уровни лактобацилл и увеличенный pH вагинального содержимого характерны для вульвовагинальной атрофии (ВВА) или генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [10]. В 2013–2014 гг. исполнительными комитетами профессиональных сообществ (Международное общество специалистов по изучению сексуального здоровья женщин — International society for the study of women's sexual health (ISSWSH) и Североамериканское общество специалистов по менопаузе — North American menopause

society (NAMS)) введен термин «генитоуринарный синдром в менопаузе» (genitourinary syndrome of menopause, GSM) как более точное отражение структурных изменений в органах мочеполовой системы, связанных с дефицитом эстрогенов, чем «вульвовагинальная атрофия» или «урогенитальные расстройства» [11].

ВВА в переходном периоде — комплекс симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях влагалища. ВВА сопровождаются вагинальной сухостью, диспареунией, жжением, дизурией, кровотечением после полового контакта, что в свою очередь приводит к выраженному нарушению качества жизни [12]. О признаках ВВА сообщают приблизительно 60% женщин после менопаузы [13]. Отсутствие половой жизни из-за болевых ощущений, вызванных сухостью влагалища, только усугубляет появившийся в переходном периоде гормональный дисбаланс. Если диагностика ГУМС не вызывает сложностей, то вопросы лечения обсуждаются постоянно в мировой практике: появляются новые препараты, аппаратные методы для решения этой проблемы [14]. В последние годы для лечения данной проблемы широко используются радиоволновая терапия и CO<sub>2</sub>-лазер. Применение CO<sub>2</sub>-лазера как самостоятельного метода, а также в сочетании с фитозэстрогенами в лечении ВВА как одного из проявлений ГУМС у пациенток, перенесших лечение по поводу рака тела матки, является эффективным и безопасным методом [15]. Несмотря на то, что ГУМС является следствием дефицита эстрогенов, восполняя его с помощью системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ), необходимо помнить, что системная МГТ не оказывает влияния на симптомы ГУМС со стороны мочевыводящей системы, а именно недержание мочи, гиперактивный мочевого пузыря, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Кроме того, имеются сведения, что МГТ усугубляет течение недержания мочи [14]. Около 40% женщин, получающих МГТ со скорректированными вазомоторными симптомами, имеют постоянные симптомы ВВА [16]. Наиболее чувствителен к дефициту эстрогенов эпителий слизистой влагалища и уретры, таким образом, восполнение дефицита эстрогенов на местном уровне является наиболее простым и безопасным методом лечения различных проявлений ГУМС.

Локальное применение эстрогенов в форме вагинальных таблеток, кремов и свечей с низкой системной абсорбцией остается первой линией терапии для лечения диспареунии и сексуальной дисфункции, связанных с ВВА, а также периодически повторяющихся инфекций мочевыводящих путей на фоне ВВА. В соответствии с клиническими рекомендациями до 2016 г. препаратами выбора для лечения ВВА являлись негормональные вагинальные лубриканты и увлажнители [14, 17, 18]. Все клинические рекомендации по лечению ВВА сходятся во мнении, что наиболее выраженным кольпотропным эффектом обладает именно местная гормональная терапия эстрогенами. Исследование WHI (Women's Health Initiative) рекомендует использовать максимально низкую дозу локального эстрогена в течение короткого периода времени [19].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛУБРИКАНТОВ ПРИ ВВА И ГУМС

Женщинам, имеющим противопоказания или непереносимость гормонов, а также желающим избежать гормональной терапии, показаны такие увлажняющие средства,

как лубриканты, остающиеся методом облегчения местной симптоматики у пациенток, у которых нежелательно применение эстрогенов либо их действия недостаточно для достижения эффекта [17, 20]. Данные средства обеспечивают временное купирование симптомов сухости влагалища и диспареунии, не имеют долгосрочных терапевтических эффектов, при этом они безопасны, эффективны и легки в применении [21]. Так, в исследовании 2013 г. (2451 женщина в возрасте от 18 до 68 лет) 9 из 10 респонденток предпочитали применять лубриканты для устранения сухости во время половых контактов [22]. Лубриканты на водной основе являются универсальными увлажняющими средствами в связи с их безопасностью, доступностью и эффективностью, а также возможностью использования совместно с барьерной контрацепцией, что особенно актуально у пациенток пременопаузального периода [5].

Среди лубрикантов выделяют **Монтавит гель** — бесцветный прозрачный водорастворимый гель на основе гидроскиэтилцеллюлозы с исключительными смазывающими свойствами, который содержит 0,1 мг хлоргексидина (на 1000 мг). Стабильное австрийское качество сопровождается контролем микробиологической чистоты на производстве на высоком уровне. Монтавит гель восполняет дефицит естественного влагалищного секрета, оказывая увлажняющее и смазывающее действие при равномерном распределении на стенках влагалища, хорошо переносится пациенткой. Пациентки, использующие Монтавит гель, отмечают избавление от симптомов сухости и жжения, что в свою очередь способствует обретению внутреннего спокойствия, повышению качества не только сексуальной, но и социальной жизни. Гель способствует снижению риска возникновения заболеваний, передающихся половым путем, и рецидивирующей инфекции мочевых путей, но не является средством их лечения или профилактики. Данный эффект — проявление барьерной функции нанесенного геля. Препарат имеет нейтральный состав без добавок, не вызывает побочных эффектов, безопасен для длительного применения, в т. ч. с барьерными средствами контрацепции. Не является контрацептивным средством.

Впервые клинические испытания медицинского геля — лубриканта Монтавит гель («Монтавит Гез.м.б.Х.», Абзам, Тироль) выполнялись в 1996 г. у 150 гинекологических пациенток после оперативного лечения. Результаты этого исследования позволили рекомендовать данный гель для лечения нарушений половой жизни, снижения болевых ощущений, вызванных сухостью влагалища после перенесенных гинекологических операций. В исследовании были отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие раздражения и аллергических реакций [23]. На кафедре урологии МГМСУ с 2010 по 2015 г. проводилось исследование 2600 пациенток после перенесенного оперативного лечения недержания мочи, пролапса гениталий и посткоитального цистита. В послеоперационном периоде Монтавит гель был применен у 1300 пациенток, вторая группа из 1300 человек была контрольной, в ней данный гель не использовался. В группе использующих Монтавит гель риск развития инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде снизился до 17% по сравнению с таковым в контрольной группе (87%). Возникшая диспареуния *de novo* у пациенток основной группы снизилась с 13 до 2%, в контрольной группе симптомы сохранялись в течение 6 мес. у 13% больных. В данном

исследовании Монтавит гель показал высокую эффективность в профилактике развития рецидивирующих инфекций мочевых путей, а также развития диспареунии и был рекомендован исследователями для использования у пациенток, перенесших различные оперативные вмешательства трансвагинальным доступом [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологическое состояние слизистой влагалища находится под непосредственным контролем уровня эстрогенов. В период менопаузального перехода в эстрогензависимых тканях происходят атрофические и дистрофические процессы с развитием ВВА, которую сопровождают вагинальная сухость, диспареуния, жжение, дизурия, кровотечение после полового контакта. Локальное применение эстрогенов остается первой линией терапии для лечения диспареунии и сексуальной дисфункции, связанных с ВВА. Женщинам, желающим избежать гормональной терапии, можно рекомендовать к использованию увлажняющие средства в виде лубрикантов. Монтавит гель не содержит гормональных соединений, при его использовании не отмечены признаки раздражения или аллергические реакции на половых органах. Гель рекомендуется как симптоматическая терапия сухости и раздражения влагалища в период пре- и постменопаузы у женщин. Лубрикант выполняет функцию смазки, снижающей риск травматизации, и барьера, предотвращающего проникновение инфекционного агента через слизистую оболочку. Монтавит гель заслужил доверие у женщин-потребителей.

Препарат может быть рекомендован для лечения нарушений половой жизни, вызванных сухостью влагалища после перенесенных гинекологических операций, а также при выполнении манипуляций с интравагинальным введением инструментов. Удобная форма упаковки удовлетворяет всем гигиеническим требованиям и позволяет легко нанести препарат на преддверие влагалища.

## Литература

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (4):1159–1168.
2. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007;110:230–240.
3. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L. et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord.* 2007;103:267–272.
4. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:385–390.
5. Стеняева Н.Н., Красный А.М., Григорьев В.Ю. Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2017;44:26–33.
6. Dos Santos A.C., Conley A.J., de Oliveira M.F. et al. Immunolocalization of steroidogenic enzymes in the vaginal mucous of Galeaspixii during the estrous cycle. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017;15 (1): ID 30.
7. Stachenfeld N.S., Keefe D.L., Palter S.F. Estrogen and progesterone effects on transcapillary fluid dynamics. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001;281(4): R1319–1329.
8. Zegels G., Van Raemdonck G.A., Coen E.P. et al. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid using colposcopy samples. *Proteome Sci.* 2009;17 (7): ID 17.
9. Айвазова Д.С., Пальчик Е.А., Дуянова О.П. Вульвовагинальная атрофия: современные особенности этиологии, клинических проявлений и терапии. Медицинские, социальные и философские аспекты здоровья человека в современном обществе: опыт междисциплинарных исследований. Орел, 2015:8–11.

10. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13:509–522.
11. Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the study of Woman's Sexual Health and The North American Menopause Society, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. *Maturitas.* 2014;79:349–354.
12. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19:425–432.
13. Bachmann G.A., Komi J.O. Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: result from a pivotal phase 3 study. *Menopause.* 2010;17:480–486.
14. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов в России. Медицинский совет. 2017;13:1, 7–11, 157–164.
15. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г. и др. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток. *РМЖ.* 2017;26:1921–1925.
16. Johnston S.L., Farrell S.A., Bouchard C., et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26:503–515.
17. Beber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Recommendations. *Climacteris.* 2016. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.* 1993;329 (11):753–756.
19. Юренева С.В., Глазунова А.В., Еприкян Е.Г. и соавт. Клинико-патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2017;6:143–150.
20. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2013;16 (3):305–312.
21. Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2014;124 (6):1147–1156.
22. Jozkowski K.N., Herbenick D., Schick V. et al. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J. Sex. Med.* 2013;10 (2):484–492.
23. Пиха Е. Применение медицинского геля-лубриканта Монтавит гель в гинекологической практике. Сексопатология и медицина. 1999;8:233–235.
24. Цыбуля О.А., Зайцев А.В., Гвоздев М.Ю. Особенности ведения послеоперационного периода после урогинекологических операций. Медицинский альманах. 2015;4:114–115.

## References

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (4):1159–1168.
2. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007;110:230–240.
3. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L. et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord.* 2007;103:267–272.
4. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:385–390.
5. Stenyaeva N.N., Krasnyj A.M., Grigor'ev V.Yu. Vaginal dryness: molecular biological and sexual aspects. Effective pharmacotherapy. 2017;44:26–33 (in Russ.).
6. Dos Santos A.C., Conley A.J., de Oliveira M.F. et al. Immunolocalization of steroidogenic enzymes in the vaginal mucous of Galeaspixii during the estrous cycle. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017;15 (1): ID 30.
7. Stachenfeld N.S., Keefe D.L., Palter S.F. Estrogen and progesterone effects on transcapillary fluid dynamics. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001;281(4): R1319–1329.
8. Zegels G., Van Raemdonck G.A., Coen E.P. et al. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid using colposcopy samples. *Proteome Sci.* 2009;17(7): ID 17.
9. Ajvazova D.S., Pal'chik E.A., Duyanov O.P. Vulvovaginal atrophy: modern features of etiology, clinical manifestations and therapy. Medical, social and philosophical aspects of human health in modern society: experience of interdisciplinary research. Orel, 2015: 8–11 (in Russ.).
10. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13:509–522.
11. Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the study of Woman's Sexual Health and The North American Menopause Society, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. *Maturitas.* 2014;79:349–354.
12. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19:425–432.



13. Bachmann G.A., Komi J.O. Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: result from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010;17:480–486.
14. Apolihina I.A., Gorbunova E.A. Treatment of genitourinary syndrome in menopause: results of a survey of obstetricians and gynecologists in Russia. *Medical Council*. 2017;13:1, 7–11, 157–164 (in Russ.).
15. Dobrohotova Yu.E., Il'ina I.Y., Venediktova M.G. et al. Treatment genitourinary of menopausal syndrome in cancer patients. *RMJ*. 2017;26:1921–1925 (in Russ.).
16. Johnston S.L., Farrell S.A., Bouchard C., et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J ObstetGynaecol Can*. 2004;26:503–515.
17. Beber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Recommendations. *Climacteris*. 2016. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med*. 1993;329 (11):753–756.
19. Yureneva S.V., Glazunova A.V., Eprikyan E.G. et al. Clinical and pathogenetic aspects of vulvovaginal atrophy therapy in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2017;6:143–150 (in Russ.).
20. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16 (3):305–312.
21. Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet. Gynecol*. 2014;124(6):1147–1156.
22. Jozkowski K.N., Herbenick D., Schick V. et al. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J. Sex. Med*. 2013;10 (2):484–492.
23. Piha E. Use of medical gel-lubrikant Montavit Gel in gynecologic practice. *Sexual pathology and medicine*. 1999;8:233–235 (in Russ.).
24. Zibulya O.A., Zaytsev A.V., Gvozdev M. Yu. Management of the postoperative period after uroginekological surgery. *Medical almanac*. 2015;4:114–115 (in Russ.).

**Сведения об авторах:** Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета; Хлынова Светлана Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **Контактная информация:** Хлынова Светлана Анатольевна, e-mail: doc-khlinova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.11.2018.

**About the authors:** Yulia E. Dobrohotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty; Svetlana A. Khlynova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Svetlana A. Khlynova, e-mail: doc-khlinova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 16.11.2018.

# Монтавит гель

Любовь, радость, страсть

## ИНТИМНЫЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ ГЕЛЬ НА ВОДНОЙ ОСНОВЕ

в тубах 20 и 50 г многократного использования

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



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

Формирует защитный барьер, способствуя восстановлению слизистой

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

## ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ СУХОСТИ СЛИЗИСТОЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ:

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

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

РУ № ФСЗ 2011/10065 от 28.02.2014  
Реклама

V Общероссийская конференция  
с международным участием

7-9 февраля 2019 года  
Санкт-Петербург



## ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству

### В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ для педиатров и неонатологов

Тренды медицинской помощи в XXI веке: телемедицина, соцсети, электронная история и др. • Демедикализация и щадящая тактика в педиатрии • Правовые аспекты современной педиатрии — «Школа юридической самообороны врача»

Новые идеи применения УЗИ и МРТ в педиатрической практике • Вскармливание ребёнка в сложных клинических ситуациях: ЭНМТ, неврологические нарушения, челюстно-лицевые пороки, инфекционные болезни матери и др. • Вакцинопрофилактика как рациональная инвестиция

Постантибиотиковая эра в педиатрии: чем лечить завтра? • Пренатальная диагностика и фетальная хирургия в коррекции ВПР и фето-фетальных анастомозов • Профилактика и коррекция нутритивных дефицитов • Метаболический синдром: родом из детства

**И многое-многое другое...**



StatusPraesens  
*profmedia*

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** отель «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., д. 5/2)

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: ova@praesens.ru; сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens  
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens; профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens



## Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях

Профессор И.И. Гришин<sup>1</sup>, В.А. Рощина<sup>1</sup>, О.И. Каусева<sup>2</sup>, профессор Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Миома матки выявляется у женщин старше 35 лет с частотой до 50%. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) является актуальным, высокоэффективным, мини-инвазивным, органосохраняющим методом лечения миомы матки. В статье идет речь о влиянии ЭМА на клинические проявления миомы матки и современных стратегиях лечения. Рассматриваются относительность, целесообразность, преимущества применения ЭМА в лечении миомы матки, необходимость индивидуального подхода к лечению миомы матки методом ЭМА. Обсуждается эффективность ЭМА при сочетанной патологии миомы матки. Дана оценка влияния изменений на качество жизни пациенток с миомой матки после ЭМА. В данном обзоре приведены результаты исследований различных авторов, краткосрочные и долгосрочные исходы терапии. ЭМА возможно рекомендовать в ряде случаев как альтернативу хирургическому вмешательству, применять в комплексном лечении миомы матки.

**Ключевые слова:** миома матки, эмболизация маточных артерий, ЭМА, гистерэктомия, эндоваскулярная хирургия.

**Для цитирования:** Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И., Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(00):169–172.

## Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities

I.I. Grishin<sup>1</sup>, V.A. Roshchina<sup>1</sup>, O.I. Kauseva<sup>2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No.1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Myoma of the uterus is detected in up to 50% of women aged over 35 years. Uterine artery embolization is an actual, highly effective, minimally invasive, organ-preserving method of treatment of uterine myomas. The article describes the effects of UAE on clinical manifestations of uterine myomas and current treatment strategies. Attention is paid to the relativity and expediency, advantages of using UAE in treatment of uterine myomas. The need for an individual approach to the treatment of uterine myomas by UAE is highlighted. The efficacy of UAE in the treatment of combined pathology of uterine myomas is discussed. The effect of UAE on the quality of life of patients with uterine myoma is assessed. The review presents the results of studies carried out by various authors, the short-term and long-term outcomes. In some cases, the uterine artery embolization may be recommended as an alternative to surgery, and in the complex treatment of uterine myomas.

**Key words:** myoma of uterus, embolization of uterine arteries, UAE, hysterectomy, endovascular surgery.

**For citation:** Grishin I.I., Roshchina V.A., Kauseva O.I., Dobrokhotova Yu.E. Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(00):169–172.

По данным мировой статистики, распространенность миомы матки колеблется в широких пределах — заболевание выявляется у 15% женщин старше 30 лет, у 50% — старше 35 лет и гораздо чаще — в старших возрастных группах [1]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты развития миомы у женщин в молодом возрасте. Несмотря на то, что миома матки — самая распространенная доброкачественная опухоль и относительно длительно наблюдаемая, существует мало данных, относящихся к биологии лейомиомы, и недостаточное количество доказательств, подтверждающих современные стратегии лечения миомы матки [2].

Жалобы у пациенток с миомой матки следующие: кровотечение (чаще по типу меноррагий), боль внизу живота и в поясничной области, сдавление соседних органов, вследствие чего развиваются дизурические явления (ча-

стое мочеиспускание, в т. ч. никтурия, иногда — гидронефротическая трансформация почек), нарушение работы кишечника (констипация) и, как результат, значительное снижение качества жизни пациенток [3].

Наиболее распространенным методом лечения миомы матки считается хирургический — гистерэктомия (ГЭ). Среди оперируемых 24–26,8% составляют женщины репродуктивного возраста. От 60 до 90% всех оперативных вмешательств у женщин репродуктивного периода с миомой матки составляют радикальные операции, приводящие не только к потере репродуктивной и менструальной функций, но и к выраженным вегетососудистым и психоэмоциональным нарушениям [4, 5].

Вариантами органосохраняющего лечения являются миомэктомия и медикаментозная терапия. Но по разным причинам сочетанная соматическая патология явля-

ется противопоказанием для применения перечисленных выше методик [6].

Эмболизации маточных артерий (ЭМА) как альтернатива ГЭ доказала свою эффективность, малоинвазивность и низкий риск осложнений при лечении женщин с миомой матки, однако эффекты ЭМА недостаточно изучены [7, 8]. Подход к лечению каждой миомы матки методом ЭМА должен быть индивидуальным. Учитываются симптомы миомы матки, расположение, локализация узлов, кровоснабжение, заинтересованность пациентки в сохранении матки и репродуктивной функции [9, 10].

Как известно, характер изменений архитектоники сосудов матки при развитии миомы напрямую зависит от локализации узлов и их отношения к соответствующим слоям стенки матки [11]. В.Г. Бреусенко с соавт. утверждают, что ЭМА может быть проведена пациенткам юного и репродуктивного возраста, больным с выраженной соматической патологией и высокой степенью операционного и анестезиологического риска как альтернатива реконструктивно-пластическим операциям и ГЭ [12]. Таким образом, по мнению ряда авторов, показания к процедуре ЭМА значительно шире показаний для хирургического лечения миомы матки, при этом эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать общего наркоза, операционной травмы и серьезных осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода [13].

Миома матки больших размеров может стать причиной давления на мочевой пузырь, увеличивая частоту мочеиспусканий, может представлять собой косметические проблемы. При субмукозном расположении миомы и деформации ими полости матки миомы могут быть причиной кровотечений и бесплодия [14]. Существует ограниченное число научных статей, в которых проведен анализ особенностей миом (например, расположение и характер перфузии), влияющих на клинические исходы после ЭМА [15–17]. По мнению А.Л. Тихомирова, технически выполнить ЭМА возможно при любом виде миомы матки, однако у данного метода существует ниша, обусловленная клинической целесообразностью [18]. Так, процедура эмболизации не рекомендуется при размерах миом, соответствующих размерам матки при 20–25 нед. беременности и более, поскольку в этом случае эффект от эмболизации будет неудовлетворительным. Однако при отсутствии условий для выполнения реконструктивно-пластических операций, а также при желании пациентки сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию возможно использование метода ЭМА, в т. ч. как первого этапа двухэтапного комплексного лечения [19]. Мало данных, объясняющих, почему до 20–25% пациенток имеют неоптимальный клинический результат, несмотря на эффективную процедуру ЭМА [20–22]. В работе S.S. Toor et al. при оценке неудачных клинических исходов после ЭМА во внимание принимался только один доминирующий узел, а не общий объем матки (одиночная миома — несчастный случай) [23]. В целом уменьшение общего объема миомы после эмболизации меньше у пациенток с недостаточным клиническим улучшением.

Также ряд исследователей считает нецелесообразным выполнять ЭМА у больших с миомой матки при наличии единичных субсерозных узлов [24], т. к. существует риск экспульсии таких узлов в брюшную полость. Другие авторы, напротив, сообщают об эффективности и безопасности ЭМА в данных клинических ситуациях [25], поскольку после процедуры эмболизации миоматозные узлы четче отграничивают-

ся от миометрия, и даже в случае необходимости выполнения последующей миомэктомии их удаление происходит бескровно [26]. Относительно применения ЭМА при субмукозной миоме матки мнения исследователей также различны, однако в этом случае речь идет о большей доступности и малотравматичности трансцервикальной миомэктомии как метода лечения миомы с узлами подобной локализации [27].

Экспульсия субмукозных узлов, по данным И.И. Гришина, наблюдалась во время очередной менструации (у 24 из 39 пациенток), это связано с усилением сократительной активности миометрия и дополнительной физиологической ишемизацией тканей. Несмотря на большие размеры экспульсированных узлов, они беспрепятственно проходили через цервикальный канал за счет их значительного размягчения и превращения в детрит. Еще 15 пациенткам потребовались госпитализация и проведение трансцервикальной миомэктомии через 1–4 мес. У данного контингента размеры узлов были 8–12 см, они были интрамуральными. Это потребовало разрушения узла и эвакуации его масс через цервикальный канал [28].

Другое проспективное исследование доказало, что ЭМА вызывает уменьшение объема матки на 37%, субсерозной миомы — на 33% через 3 мес. после процедуры. Также авторы отметили отсутствие каких-либо осложнений после эмболизации и сделали вывод об эффективности и безопасности использования данного метода при лечении пациенток с субсерозным расположением узлов [29].

В исследовании N. Naguib et al. при изучении изменений объема миомы матки после ЭМА и связи этих изменений с первоначальным объемом опухоли и расположением внутри матки через 3 мес. и 1 год авторы пришли к заключению, что локализация миомы имеет важное значение в последующем изменении объема опухоли, а начальный объем миомы играет второстепенную роль, необходимы дальнейшие исследования множественных миом с подслизистым расположением узлов [30]. При оценке эффективности и безопасности после ЭМА у женщин с большими фиброзными опухолями H.J. Choi et al. выявили сопоставимость результатов после ЭМА при больших и небольших миомах без повышенного риска серьезных осложнений. Также авторы отметили, что размер опухоли не может быть ключевым фактором при прогнозировании успешных результатов ЭМА [31].

По мнению Ю.Э. Доброхотовой и А.С. Хачатрян, эффективность ЭМА при лечении миомы матки составила 93,9%, что было клинически доказано уменьшением миоматозных узлов. Клинические проявления миомы матки нивелируются через 1–2 мес. после манипуляции. Объем лидирующего узла уменьшается на 58–68% за 6 мес. в зависимости от его размера, характера кровоснабжения и расположения. ЭМА может быть использована при любом размере и расположении узлов как альтернатива хирургическому методу лечения и как один из этапов лечения при больших размерах миоматозного узла до 12–15 см и/или субсерозном расположении узла на тонком основании [32]. Были сделаны интересные выводы о том, что размер узла и его кровоснабжение влияют на результат. При скудном кровоснабжении узлов индекс резистентности  $>0,6$  перифиброидного сплетения, динамика уменьшения узлов недостаточна — менее 20% за 6 мес., поэтому больше узлы с бедным кровотоком целесообразней подвергать ЭМА в качестве предоперационной подготовки или отказаться от ЭМА и прибегнуть к хирургическому лечению [28]. По мнению О.Г. Борисовой, ультразвуковыми прогностическими критериями высокой эффективности ЭМА могут яв-

ляться нормальная или пониженная экзогенность узла, его значительная васкуляризация с периферическим и центральным внутритрипухольевым кровотоком [33].

Часто встречается сочетание миомы матки и аденомиоза. По результатам исследований, при сочетании миомы матки и диффузного аденомиоза эффективность ЭМА составляет 40%. Рецидив гиперплазии эндометрия в постэмболизационном периоде отмечается в 26% случаев, поэтому необходимо проведение противорецидивного лечения [28].

В исследовании P.N. Lohle et al. через 16 мес. после ЭМА отмечалось существенное улучшение в отношении болевых симптомов и кровотечений, также было продемонстрировано сокращение объема опухоли, размеров матки и толщины стенок матки на 77,1, 44,8 и 23,9% соответственно [34]. M.J. Bratby et al. отметили уменьшение симптомов меноррагии у 79% пациенток с сочетанием миомы матки и аденомиоза через 1 год после ЭМА, а через 3 года — у 82,4% женщин [35]. Но, по мнению L. Garcia, эффективность ЭМА при сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза является спорным вопросом [36].

В настоящее время недостаточно исследований, посвященных изучению экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза, сосудистого фактора роста, уровня выраженности рецепторного аппарата эндометрия у пациенток после применения альтернативных методов лечения. Исследования, проведенные Д.М. Ибрагимовой, показали, что при гиперплазии эндометрия без атипии больные репродуктивного возраста с миомой матки характеризовались высоким уровнем экспрессии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), увеличением экспрессии ER $\alpha$  (рецептор к эстрогену  $\alpha$ ) на фоне отсутствия достоверных изменений экспрессии ER $\beta$  (рецептор к эстрогену  $\beta$ ) и RP (рецептор к прогестерону), а также достоверным увеличением накопления продуктов реакции CLDN-3 и CLDN-5 (белки плотных контактов эпителиальных клеток) в мембране по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации и появлением данных белков в цитоплазме клеток. Через 6 мес. после ЭМА при отсутствии противорецидивной терапии молекулярно-биологические особенности эндометрия больных характеризуются повышенным уровнем экспрессии ER $\alpha$  и функциональными нарушениями плотных контактов эпителиальных клеток с наличием цитоплазматической локализации CLDN-5. А в течение 12 мес. постэмболизационного периода в отсутствие противорецидивной гормональной терапии рецидив гиперплазии эндометрия после ЭМА наблюдается у 22,2% больных репродуктивного возраста с миомой матки [37].

По данным И.И. Гришина, после ЭМА изменяется качество жизни пациентов с миомой матки. Наиболее быстрый темп редукции клинической симптоматики был отмечен в отношении менометроррагии. Длительность менструаций у 86,5% женщин существенно уменьшилась уже ко 2-му мес. после операции. У 8,9% пациенток нормализация менструального цикла произошла через 3 мес. после ЭМА. Исчезновение симптомов сдавления органов малого таза, хронических тазовых болей происходило в течение 6–12 мес. после ЭМА [28]. При оценке сексуальной функции выраженность сексуальных изменений у пациенток после ГЭ была значительно выше по сравнению с таковой у пациенток после ЭМА [28]. Через 5 лет у пациенток после ЭМА отмечалось улучшение по всем шкалам, характеризующим физический, психический компоненты здоровья и, соответственно, качество жизни в целом. В группе пациенток после ГЭ также наблюдалось улучшение по всем показате-

лям качества жизни, при этом существенно — по показателю эмоционального состояния [28].

Таким образом, на сегодняшний день ЭМА прочно заняла свое место в лечении миомы матки. Эффективность, малоинвазивность, улучшение качества жизни пациенток, отсутствие наркоза и рубцов — несомненные преимущества данного метода. ЭМА можно рекомендовать в ряде случаев как альтернативу хирургическому вмешательству, применять в комплексном лечении миомы матки.

### Литература

- Адамян Л. В. и соавт. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальное руководство. 2012;6–35.
- Augustiak-Duma A., Sieron A. L. Molecular characteristics of leiomyoma uteri based on selected components of the extracellular matrix. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2008;14(62):148–165.
- Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза патогенетической терапии. 3-е изд. ЭЛБИ-СПб. 2003;236.
- Van der Kooy S. M., Bipat S., Hehenkamp W. J. K. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011;103:112–115. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.016.
- Долецкая Д. В., Ботвин М. А., Побединский Н. М. и др. Оценка качества жизни у больных миомой матки после различных видов хирургического лечения. *Акушерство и гинекология.* 2006;(1):10–13.
- Нужнов С. Т., Брюхина Е. В., Усольцева Е. Н. Оценка качества жизни женщин с миомой матки при эмболизации маточных артерий и гормональном лечении. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2010;6(182):44–47.
- Khedra S., Ramamurthy C. The role of uterine artery embolization in gynecologic practice. *Apollo Medicine.* 2012;(3):206–211.
- Scheurig-Muenkler C., Koesters C., Powerski J. et al. Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013;24(6):765–771. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.018.
- Коков Л. С., Самойлова Т. Е., Ситкин И. И., Цыганков В. Н., А. И. и др. Динамика редукции миоматозных узлов в зависимости от их локализации у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы матки. *Радиология: материалы конференции.* 2006;235.
- Munro M. G. Uterine Leiomyomas, Current Concepts: Pathogenesis, Impact on Reproductive Health, and Medical, Procedural, and Surgical Management. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2011;38(4):703–731. DOI:10.1016/j.ogc.2011.09.006.
- Бокерия Л. А., Алексан Б. Г., Анри М. Рентгеноэндovasкулярная хирургия заболеваний магистральных сосудов. Руководство по рентгеноэндovasкулярной хирургии сердца и сосудов. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008;1:598.
- Бреусенко В. Г., Краснова И. А., Капанов С. А. и др. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки. *Акушерство и гинекология.* 2006;(3):26–30.
- Bradley L. D. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(2):127–135. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.031.
- Tahlan A., Nanda A., Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2006;25(4):361–365. DOI: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.
- Bernardo A., Gomes M. T., Castro R. A. et al. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011;33(8):201–206.
- Isonishi S., Coleman R. L., Hiram M. et al. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization. *Am J. Obstet Gynecol.* 2008;198(3):270. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.026.
- Redecha M. Jr., Holoman K., Javorka V. et al. Myoma expulsion after uterine embolization. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009;280(6):1023–1024. DOI: 10.1007/s00404-009-1048-6.
- Тихомиров А. Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения. *Трудный пациент.* 2007;5(9):4–6.
- Тихомиров А. Л., Кочарян А. А. Возможности снижения объема интраоперационной кровопотери при органосохраняющем хирургическом лечении миомы матки. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(3):157–159.
- Dewdney S. B., Mani N. B., Zuckerman D. A. et al. Uteroenteric fistula after uterine artery embolization. *Obstet. Gynecol.* 2011;118(2):434–436. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821082a3.
- Vural B., Ozkan S., Ciftci E. et al. Spontaneous vaginal expulsion of an infected necrotic cervical fibroid through a cervical fistula after uterine artery embolization: a case report. *J. Reprod. Med.* 2007;52(6):563–566.
- Walker W. J., M. J. Bratby. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007;30(5):876–881. DOI: 10.1007/s00270-007-9118-2.
- Toor S. S., Tan K. T., Simons M. E. et al. Clinical Failure after Uterine Artery Embolization: Evaluation of Patient and MR Imaging Characteristics. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2008;19(5):662–667. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.12.454.
- Al-Fozan H., Tulandi T. Factors affecting early surgical intervention after uterine artery embolization. *Obstet. Gynecol.* 2002;57(12):810–815. DOI: 10.1097/01.OGX.000004027.23658.1D.
- Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooy P. F. et al. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.
- Гришин И. И. Эмболизация маточных артерий — постэмболизационный синдром. Тактика ведения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007.

27. Hickey M., Hammond I. What is the place of uterine artery embolization in the management of symptomatic uterine fibroids? Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 2008;48(4):360–368. DOI: 10.1111/j.1479–828X.2008.00886.x.

28. Гришин И. И. Эмболизация маточных артерий. Новые технологии в оперативной гинекологии и акушерстве: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 2015.

29. Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooi P. F. Safety and Effectiveness of Uterine Artery Embolization in Patients with Pedunculated Fibroids. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.

30. Naguib N. N., Mbalisike E., Nour-Eldin N. E. A. et al. Leiomyoma Volume Changes at Follow-up after Uterine Artery Embolization: Correlation with the Initial Leiomyoma Volume and Location. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2010;21(4): 490–495. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.388.

31. Choi H. J. Is., Jeon G. S., Kim M. D. et al. Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;24(6):772–778. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.003.

32. Хачатрян А. С. Анализ ошибок и осложнений лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2013.

33. Борисова О. Г. Эмболизация маточных артерий как метод в алгоритме терапии миомы матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2004.

34. Lohle P. N., Vries J. De., Klazen C. A. et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up. J. Vasc. Interv. Radiol. 2007;18:835–841. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.04.024.

35. Bratby M. J., Walker W. J. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis — mid-term results. Eur. J. Radiol. 2009;70:128–132. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.12.009.

36. Garcia L. Adenomyosis: Review of the Literature. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2011;18(4):428–437. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.004.

37. Ибрагимова Д. М. Состояние эндометрия у больных миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий в репродуктивном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2012.

## References

1. Adamyan L.V. et al. Radiation diagnosis and therapy in obstetrics and gynecology. National guide. 2012;6–35 (in Russ.).

2. Augusciak-Duma A., Sieron A.L. Molecular characteristics of leiomyoma uteri based on selected components of the extracellular matrix. Postepy. Hig. Med. Dosw. 2008;14(62):148–165.

3. Savitsky G.A., Savitsky A. G. Uterine Myoma: problems of pathogenesis of pathogenetic therapy. 3rd ed. EHLBI-Spb. 2003;236. (in Russ.).

4. Van der Kooij S. M., Bipat S., Hehenkamp W. J. K. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;103:112–115. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.016.

5. Doletskaya D.V., Botvin M. A., Pobedinsky N. M. et al. Assessment of quality of life in patients with uterine myoma after various types of surgical treatment. Obstetrics and gynecology. 2006;1:10–13 (in Russ.).

6. Nuzhnov S.T., Briukhina E. V., Usoltseva E. N. Assessment of the quality of life of women with uterine myoma with uterine artery embolization and hormonal therapy. Bulletin of South Ural state University. 2010;6(182):44–47 (in Russ.).

7. Kheda S., Ramamurthy C. The role of uterine artery embolization in gynecologic practice. Apollo Medicine. 2012;1(3):206–211.

8. Scheurig-Muenkler C., Koesters C., Powerski J. et al. Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;24(6):765–771. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.018.

9. Kokov L.S., Samoiloiva I. E., Sitkin I. I., Tsygankov V. N. Dynamics of reduction of myomatous nodes depending on their localization in patients who underwent uterine artery embolization for uterine fibroids. Radiology: proceedings of the conference. 2006;235 (in Russ.).

10. Munro M. G. Uterine Leiomyomas, Current Concepts: Pathogenesis, Impact on Reproductive Health, and Medical, Procedural, and Surgical Management. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2011;38(4):703–731. DOI:10.1016/j.ogc.2011.09.006.

11. Bockeria L.A., Alekyan B., Henri M. X-ray endovascular surgery of diseases of the great vessels. Guide to x-ray endovascular surgery of the heart and blood vessels NCSSH them. A. N. Bakuleva RAMS, 2008;1:598 (in Russ.).

12. Breusenko V.G., Krasnova I. A., Kapranov S. A. and others. Some debatable questions of uterine artery embolization in uterine myoma. Obstetrics and gynecology. 2006;(3):26–30 (in Russ.).

13. Bradley L. D. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009;201(2):127–135. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.031.

14. Tahlan A., Nanda A., Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. Int. J. Gynecol. Pathol. 2006;25(4):361–365. DOI: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.

15. Bernardo A., Gomes M. T., Castro R. A. et al. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2011;33(8):201–206.

16. Isonishi S., Coleman R.L., Hiram M. et al. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008;198(3):270. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.026.

17. Redecha M. Jr., Holoman K., Javorika V. et al. Myoma expulsion after uterine embolization. Arch. Gynecol. Obstet. 2009;280(6):1023–1024. DOI: 10.1007/s00404–009–1048–6.

18. Tikhomirov A.L. organ-preserving treatment of uterine fibroids. Modern achievements. Difficult patient. 2007;5(9):4–6 (in Russ.).

19. Tikhomirov A.L., Kocharyan A. A. Possibilities of reducing the volume of intraoperative blood loss in organ-preserving surgical treatment of uterine fibroids. Russian medical journal. 2007;15(3):157–159 (in Russ.).

20. Dewdney S.B., Mani N. B., Zuckerman D. A. et al. Uteroenteric fistula after uterine artery embolization. Obstet. Gynecol. 2011;118(2):434–436. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821082a3.

21. Vural B., Ozkan S., Ciftçi E. et al. Spontaneous vaginal expulsion of an infected necrotic cervical fibroid through a cervical fistula after uterine artery embolization: a case report. J. Reprod. Med. 2007;52(6):563–566.

22. Walker W. J., M. J. Bratby. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. Cardiovasc. Interv. Radiol. 2007;30(5):876–881. DOI: 10.1007/s00270–007–9118–2.

23. Toor S. S., Tan K. T., Simons M. E. et al. Clinical Failure after Uterine Artery Embolization: Evaluation of Patient and MR Imaging Characteristics. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2008;19(5):662–667. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.12.454.

24. Al-Fozan H., Tulandi T. Factors affecting early surgical intervention after uterine artery embolization. Obstet. Gynecol. 2002;57(12):810–815. DOI: 10.1097/01.OGX.0000040272.23658.1D.

25. Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooi P. F. et al. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids. J. Vasc. Interv. Radiol. 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.

26. Grishin I. I. Uterine artery embolization-postembolization syndrome. Tactics of conducting: Abstract. dis. ... cand. med. sciences. 2007 (in Russ.).

27. Hickey M., Hammond I. What is the place of uterine artery embolization in the management of symptomatic uterine fibroids? Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 2008;48(4):360–368. DOI: 10.1111/j.1479–828X.2008.00886.x.

28. Grishin I. I. Uterine artery embolization. New technologies in operative gynecology and obstetrics: Autoref. dis. ... doc. med. sciences. 2015 (in Russ.).

29. Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooi P. F. Safety and Effectiveness of Uterine Artery Embolization in Patients with Pedunculated Fibroids. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.

30. Naguib N. N., Mbalisike E., Nour-Eldin N. E. A. et al. Leiomyoma Volume Changes at Follow-up after Uterine Artery Embolization: Correlation with the Initial Leiomyoma Volume and Location. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2010;21(4): 490–495. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.388.

31. Choi H. J. Is., Jeon G. S., Kim M. D. et al. Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;24(6):772–778. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.003.

32. Khachatryan A. S. Analysis of errors and complications of treatment of uterine fibroids by uterine artery embolization: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. 2013 (in Russ.).

33. Borisova O. G. Uterine artery embolization as a method in the algorithm of uterine myoma therapy: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. 2004 (in Russ.).

34. Lohle P. N., Vries J. De., Klazen C. A. et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up. J. Vasc. Interv. Radiol. 2007;18:835–841. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.04.024.

35. Bratby M. J., Walker W. J. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis — mid-term results. Eur. J. Radiol. 2009;70:128–132. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.12.009.

36. Garcia L. Adenomyosis: Review of the Literature. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2011;18(4):428–437. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.004.

37. Ibragimova D. M. Endometrial condition in patients with uterine myoma who underwent uterine artery embolization in the reproductive period: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. 2012 (in Russ.).

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Гришин Игорь Игоревич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии; <sup>1</sup>Рощина Виктория Анатольевна — аспирант; <sup>2</sup>Каусева Ольга Игоревна — врач ультразвуковой диагностики; <sup>1</sup>Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8. **Контактная информация:** Рощина Виктория Анатольевна, e-mail: nicka.18@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.07.2018.

**About the authors:** <sup>1</sup>Igor I. Grishin — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; <sup>1</sup>Viktoriya A. Roshchina — graduate student; <sup>2</sup>Olga I. Kauseva — doctor of ultrasonic diagnostics; <sup>1</sup>Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. <sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. City Clinical Hospital No.1 named after N.I. Pirogov. 8, Leninsky prospekt, Moscow, 119049, Russian Federation. **Contact information:** Viktoriya A. Roshchina, e-mail: nicka.18@yandex.ru **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 09.07.2018.



28-дневный курс Изопринозина соответствует естественному циклу обновления эпителия и способствует элиминации ВПЧ<sup>1-6</sup>



# ИЗОПРИНОЗИН

Иммуностимулирующий препарат для лечения ПВИ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний (рецидивирующие остроконечные кондиломы и дисплазия шейки матки)<sup>7</sup>

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИЗОПРИНОЗИН

Регистрационный номер: П N015167/01 от 18.09.2008. Торговое название: ИЗОПРИНОЗИН. Международное непатентованное название или группировочное название: Инозин пранобекс &. Лекарственная форма: таблетки 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ; инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов; генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/голосовых связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки; контактный моллюск. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра; мочекаменная болезнь; аритмии; хроническая почечная недостаточность; детский возраст до 3 лет (масса тела до 15-20 кг). Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, заливая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15-20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3-4 приема. Взрослым – по 6-8 таблеток в сутки, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг/массы тела в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4-6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых 3-4 г/день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

1. Плоский многослойный неороговевающий эпителий шейки матки является продолжением эпителия влагалища и состоит из 30-40 слоев клеток<sup>4,5</sup>. Каждые 7 дней происходит обновление 10-15 слоев клеток<sup>6</sup>, и, в среднем, полный цикл обновления эпителия может составлять около 28 дней. 2. При 28-дневном курсе лечения элиминация вируса у 93,7% больных была отмечена в течение 6 месяцев<sup>7</sup>. 3. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Челнокова Н. Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Consilium Medicum. 2014; № 06: 88-92. 4. Berek J., Novak E. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 548. 5. Hafez E. S., Kenemans P. Atlas of Human Reproduction By Scanning Electron Microscopy. Springer Science & Business Media. 2012. 6. Anya M. Hillery, Kinam Park. Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Second Edition. CRC Press. 2016. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Изопринозин.

РЕКЛАМА



За дополнительной информацией обращаться:

000 Тева, Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 55

Тел.: +7 495 644-22-34. Факс: +7 495 644-22-34. www.teva.ru

ISPR-RU-00511-PHARM-DOK

## Подходы к лечению бактериального вагиноза

К.м.н. Д.М. Ибрагимова, профессор Ю.Э. Доброхотова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это клинический невоспалительный синдром, возникающий при дисбиозе влагалищного биотопа и сопровождающийся замещением молочнокислых бактерий облигатно- и факультативно-анаэробными условно-патогенными микроорганизмами в высокой концентрации. БВ — наиболее частая причина патологических выделений из влагалища у женщин детородного возраста, наблюдается у пациенток с высокой сексуальной активностью. Исследования выявили, что при БВ образуется полимикробная биопленка, за счет которой формирующая ее микрофлора становится более устойчивой к воздействию неблагоприятных факторов различной природы, в т. ч. за счет формирования сразу после адгезии слизисто-полимерного слоя. В настоящее время существуют европейские и американские рекомендации по лечению пациенток с БВ, однако единого общепризнанного подхода все еще не выработано. Следовательно, лечение должно быть индивидуализированным, на основе сравнения эффективности, удобства, потенциальных побочных эффектов и стоимости. Применение местных препаратов патогенетически обоснованно, т. к. они наиболее безопасны, высокоэффективны, имеют широкий спектр действия и не склонны к формированию устойчивости. Практический интерес представляет лекарственный препарат МЕТРОМИКОН-НЕО® в виде вагинальных суппозитивов. Препарат представляет собой комбинацию метронидазола и миконазола, благодаря чему обладает антибактериальным, противопаразитарным и противогрибковым действием.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, бактерии, *Lactobacillus*, метронидазол, миконазол, МЕТРОМИКОН-НЕО.

**Для цитирования:** Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):174–177.

## Approaches to the treatment of bacterial vaginosis

D.M. Ibragimova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is a clinical non-inflammatory syndrome that occurs in vaginal biotope dysbiosis and is accompanied by the replacement of lactic acid bacteria with a high concentration of an obligate and facultative anaerobic opportunistic microorganisms. BV is the most common cause of abnormal vaginal discharge in women of childbearing age and is observed in patients with high sexual activity. Studies have shown that in BV, polymicrobial biofilm forms due to which a microflora forming it becomes more resistant to the effects of adverse events of various nature, including due to the formation immediately after adhesion of the mucous-polymer layer. At present, there are European and American Guidelines for the treatment of patients with BV, but a single generally accepted approach has not yet been developed. Therefore, treatment should be individualized based on a comparison of effectiveness, convenience, potential adverse events, and cost. An application of local drugs is pathogenetically justified since they are the safest, highly effective, have a wide spectrum of action and are not inclined to form the resistance. Of practical interest is the drug METROMICON-NEO® in the form of vaginal suppositories. The drug is a combination of metronidazole and miconazole, due to which it has antibacterial, antiprotozoal and antifungal effects.

**Key words:** bacterial vaginosis, bacteria, *Lactobacillus*, metronidazole, miconazole, METROMICON-NEO.

**For citation:** Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):174–177.

Бактериальный вагиноз (БВ) — это полимикробный клинический синдром, возникающий в результате замещения *Lactobacillus spp.*, способной продуцировать перекись водорода во влагалище, анаэробными бактериями, например, *Prevotella sp.* и *Mobiluncus sp.*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и др. [1].

БВ — наиболее частая причина патологических выделений из влагалища у женщин детородного возраста. В 50% случаев БВ может протекать бессимптомно. БВ не относится к заболеваниям, передающимся половым путем (ЗППП), но наблюдается у пациенток с высокой сексуальной активностью.

Развитие БВ ассоциируется с:

- наличием нескольких партнеров мужского или женского пола;
- новым половым партнером;
- спринцеванием;
- отсутствием использования презервативов;
- отсутствием вагинальных лактобактерий.

У девственниц БВ встречается очень редко [2].

Следует принимать во внимание, что, по данным U. Laxmi et al., D.V. Nelson et al., женщины с БВ [3, 4]:

- подвергаются повышенному риску заражения некоторыми ЗППП (например, ВИЧ, гонорея, хламидиоз);



**Таблица 1.** Клинико-лабораторные критерии бактериального вагиноза [5]

**Table 1.** Clinical laboratory criteria of bacterial vaginosis [5]

Критерий Criteria	№	Определение Identification	Признаки БВ BV signs
Клинический Clinical	I	Осмотр влагалища зеркалом, кольпоскопия Examination of the vagina with speculum, colposcopy	Обильные гомогенные, бело-серые, с неприятным запахом выделения Abundant homogeneous, white-gray with an unpleasant odor of discharge
Клинико-лабораторный Clinical laboratory	II	Определение pH влагалища индикаторной полоской Determination of the vaginal pH by the test strip	pH>4,5
	III	Тест КОН (whiff test) — добавление к выделениям из влагалища в пробирке 10% КОН KOH test (whiff test) — adding 10% KOH to vaginal discharge in vitro	Появление специфического запаха Peculiar smell manifestation
Лабораторный Laboratory	IV	Микроскопия мазка из выделений из влагалища как нативного препарата или окрашенного по Граму Microscopy of a smear from vaginal discharge as a native preparation or Gram-stained	Обнаружение «ключевых клеток»* Detection of “clue cells”*

\* «Ключевые» клетки – это клетки эпителия влагалища, покрытые грамвариабельной флорой.

\* “Clue cells” – an epithelial cells of the vagina, covered with gram-variable flora.

- чаще развиваются осложнения после гинекологических хирургических вмешательств;
- чаще развиваются осложнения беременности;
- чаще развиваются рецидивы БВ.

Исследования выявили, что у больных с БВ образуется полимикробная биопленка, которая отсутствует у женщин в группе контроля, не имеющих БВ [5]. Важность проблемы биопленкообразования обусловлена тем, что микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов различной природы, в т. ч. за счет формирования сразу после адгезии слизисто-полимерного слоя [6].



Диагноз БВ обычно устанавливается в клинических условиях с использованием критериев Amsels (табл. 1).

В настоящее время существуют европейские и американские рекомендации по лечению пациенток с БВ. Согласно им предложены схемы, представленные на рисунке 1 [7, 8].

Оптимальные схемы лечения БВ еще не определены. Следовательно, лечение должно быть индивидуализиро-

ванным, на основе сравнения эффективности, удобства, потенциальных побочных эффектов и стоимости.

Применение местных препаратов патогенетически обоснованно, т. к. они наиболее безопасны, высокоэффективны, имеют широкий спектр действия и не приводят к формированию устойчивости. Практический интерес представляет препарат МЕТРОМИКОН-НЕО® в виде вагинальных суппозиториев. Препарат представляет собой комбинацию метронидазола и миконазола, благодаря чему обладает антибактериальным, противопROTOZOЙным и противогрибковым действием (рис. 2) [9]. К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, с положительным результатом против обычных аэробов. Фунгицидный и фунгистатический эффекты миконазола обусловлены ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, что вызывает гибель клетки гриба.

<p><b>Европейские рекомендации</b></p>  <p><b>IUSTI</b> INTERNATIONAL UNION AGAINST SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS</p>	<p><b>Метронидазол (гель 0,75%) 5 г интравагинально в течение 5 дней, или клиндамицин (крем 2%) 5 г интравагинально перед сном в течение 7 дней, или клиндамицин per os 300 мг 2 р./сут в течение 7 дней</b></p> <p>Metronidazole (0.75% gel) 5 g intravaginally for 5 days, or clindamycin (2% cream) 5 g intravaginally at bedtime for 7 days, or clindamycin per os 300 mg bis in day for 7 days</p>
<p><b>Американские рекомендации</b></p>  <p><b>CDC</b> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION</p>	<p><b>Метронидазол 500 мг перорально 2 р./сут в течение 7 дней, или метронидазол (гель 0,75%) 5 г вагинально на ночь в течение 5 дней, или клиндамицин (2% крем) 5 г вагинально на ночь в течение 7 дней</b></p> <p>Metronidazole 500 mg per os bis in day for 7 days, or metronidazole (0.75% gel) 5 g vaginally at bedtime for 5 days, or clindamycin (2% cream) 5 g vaginally at bedtime for 7 days</p>

**Рис. 1.** Рекомендованные схемы лечения БВ

**Fig. 1.** Recommended regimens for BV

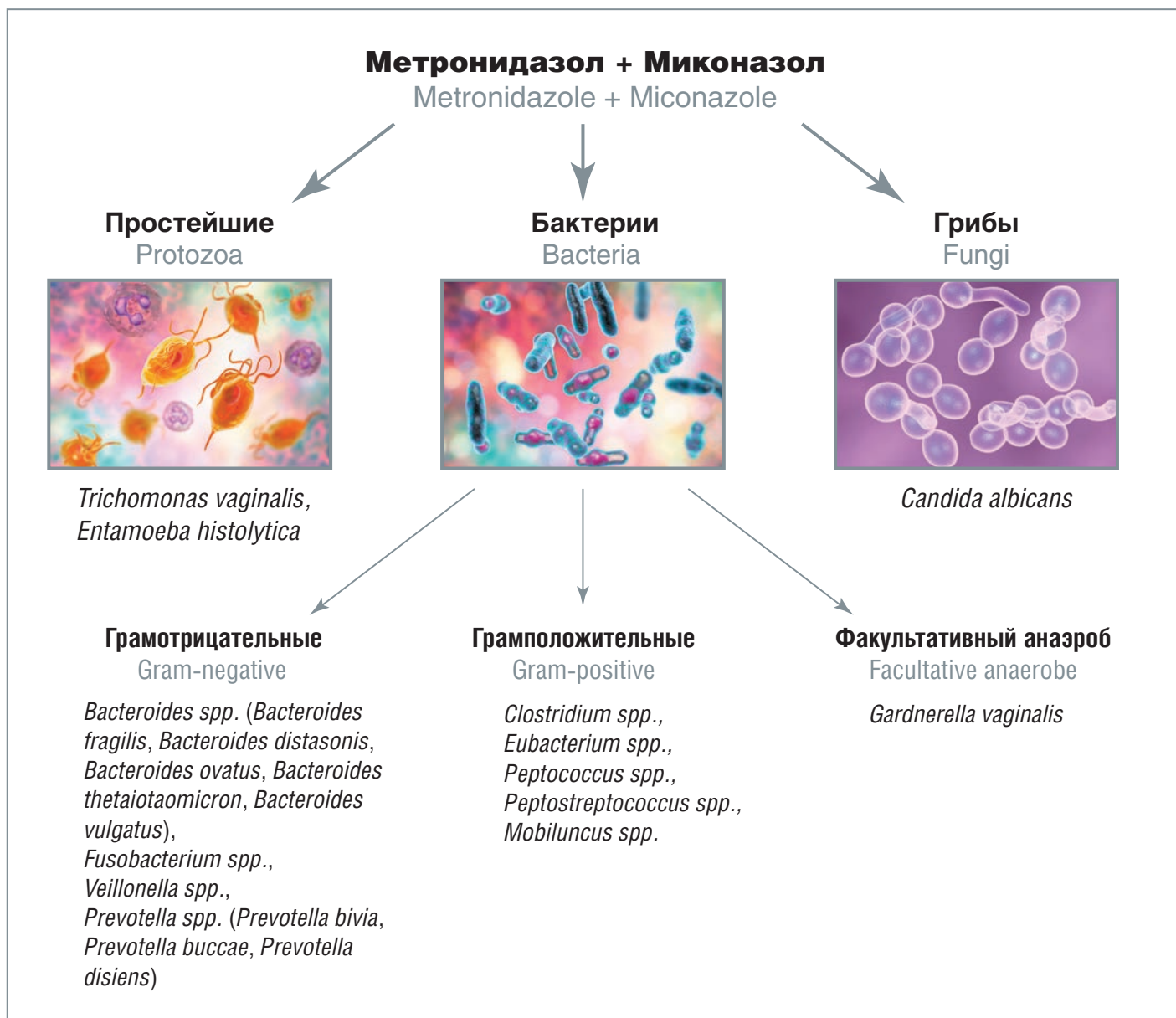


Рис. 2. Спектр действия препарата МЕТРОМИКОН-НЕО®

Fig. 2. METROMIKON-NEO® spectrum of action

В состав суппозиториев МЕТРОМИКОН-НЕО® входит Суппоцир АМ — эта запатентованная основа помогает действующему веществу максимально равномерно распределиться по слизистой оболочке, способствует проникновению в труднодоступные складки влагалища, обеспечивая высокие мукоадгезивные свойства.

Собственный опыт применения препарата заключается в назначении его 20 пациенткам с БВ в возрасте 20–40 лет. Схема лечения — по 1 суппозиторию 2 р./сут в течение 7 дней интравагинально.

При анализе результатов лечения через 3 дня после начала терапии выявлено, что уменьшение жалоб (наличие выделений из влагалища с неприятным запахом) констатировано у 18 (90%) пациенток. Через 14 дней после начала лечения полное исчезновение жалоб, нормализация pH влагалища, количества лейкоцитов, эпителиальных клеток, наличие палочек Дедерлейна в мазках из влагалища имели место у 19 пациенток (95%). Через 2–6 мес. отсутствие признаков рецидива БВ отмечено у 18 (90%) пациенток. Все 20 пациенток (100%) отмечали отсутствие вытекания

суппозитория из влагалища, в связи с этим пациентки отметили отсутствие дискомфорта и сохранили привычную активность во время лечения.

Подводя итоги, можно сказать, что по результатам наблюдения лекарственный препарат МЕТРОМИКОН-НЕО® с запатентованной основой Суппоцир АМ (для максимального равномерного распределения действующего вещества) показал терапевтическую эффективность при лечении БВ. Также пациентки отметили во время лечения: отсутствие вытекания из влагалища, комфортное применение, отсутствие страха запачкать белье, сохранение привычного образа жизни, что позволяет считать МЕТРОМИКОН-НЕО® препаратом, удобным для пациенток, который не снижает качество жизни и увеличивает приверженность терапии. Положительный клинический эффект от терапии лекарственным препаратом МЕТРОМИКОН-НЕО®, широкий спектр действия и положительная субъективная оценка пациенток при лечении позволяют рекомендовать МЕТРОМИКОН-НЕО® в качестве оптимального препарата для лечения БВ у женщин в возрасте 20–40 лет.

## Литература / References

1. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34:864-869.
  2. Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2009;200:1662-1670.
  3. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:64-67.
  4. Nelson D.B., Hanlon A., Hassan S. et al. Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women. *J Perinat Med* 2009;37:130-134.
  5. Australian STI Management Guidelines. Bacterial Vaginosis. (Electronic resource). URL: <http://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/infections-associated-with-sex/bacterial-vaginosis> (access date: 29.11.2018).
  6. Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol.* 2000;182:2675-2679.
  7. Sherrard J., Donders G., White D. et al. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011. *Int J STD AIDS.* 2011;22(8):421-429.
  8. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1-10.
  9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТРОМИКОН-НЕО® РУ ЛП-001676 от 28.04.2012г. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=840486a5-7035-4f91-b6b8-7446c7a207a4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=840486a5-7035-4f91-b6b8-7446c7a207a4&t=) (дата обращения: 29.11.2018).
- [Instructions for medical use of the drug METROMICON-NEO® RU LP-001676 from 28.04.2012. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=840486a5-7035-4f91-b6b8-7446c7a207a4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=840486a5-7035-4f91-b6b8-7446c7a207a4&t=) (access date: 29.11.2018) (in Russ.).]

## МЕТРОМИКОН-НЕО®

• МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг

+

• МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг

1+1=3

- ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЙ
- ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ

Способствует  
устранению  
наиболее  
частых видов  
возбудителей<sup>1,2</sup>

Основа  
Суппозир АМ  
способствует  
равномерному  
распределению  
действующего  
вещества

Доступен  
по цене

**Сведения об авторах:** Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета; Ибрагимова Джамиля Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **Контактная информация:** Ибрагимова Джамиля Магомедовна, e-mail: [dgam81@mail.ru](mailto:dgam81@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 03.12.2018.

**About the authors:** Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty; Jamilya M. Ibragimova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. **Contact information:** Jamilya M. Ibragimova, e-mail: [dgam81@mail.ru](mailto:dgam81@mail.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 03.12.2018.**



Рег. номер: ЛП-001676 от 28.04.2012

ОАО «Авексима», Москва,  
Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1,  
тел. +7 (495) 258-45-28

**avexima**  
[www.avexima.ru](http://www.avexima.ru)

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Инструкция к лекарственному препарату МЕТРОМИКОН-НЕО® РУ ЛП-001676 от 28.04.2012г.  
2. Дикке Г.Б. «Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин», Акушерство и гинекология 2017, №7.

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Предрак шейки матки (неинвазивная диагностика, неинвазивная терапия, принципы реабилитации)
- Рак и беременность
- Рак и репродуктивная медицина
- Возможности современной радиологии в лечении опухолей и рецидивов РРО
- Лучевая и ядерная диагностика при заболеваниях РО

ОРГАНИЗАТОРЫ



Министерство  
здравоохранения  
Российской  
Федерации



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



Российское общество  
специалистов по  
профилактике и лечению  
опухолей репродуктивной  
система (РОСОРОС)



Российское общество  
акушеров-гинекологов  
(РОАГ)



Министерство  
промышленности и торговли  
Российской Федерации

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



НМИЦ  
ОНКОЛОГИИ  
им. Н. Н. Блохина

ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России



МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России



ОНКОЦЕНТР

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр специализированных  
видов медицинской помощи



Petrov Research Institute of  
ONCOLOGY  
Ministry of Healthcare  
Russian Federation

НМИЦ Онкологии  
им. Н.Н. Петрова

КОНТАКТЫ

За информацией по научной программе обращайтесь:

**Ашрафян Лев Андреевич**

Тел.: +7 (495) 531 44 44 доб. 2020

e-mail: levaa2004@yahoo.com

За информацией по поводу участия обращайтесь:

**Марина Иванова**

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 207

Моб.: +7 (926) 698-15-40

e-mail: m.ivanova@ctogroup.ru



# Использование суппозиторий натамицина и кетоконазола при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

И.И. Иванова<sup>1</sup>, профессор Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> КДЦ «Медси» на Красной Пресне, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

По статистике, 50% женщин перенесли вульвовагинальный кандидоз не менее 2 раз в жизни, а 5% сталкиваются с рецидивами каждые 2 мес. Пик заболеваемости отмечается в 20–45 лет. Возбудителем кандидозного кольпита и вульвита (вульвовагинита) являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам. Причины высокой распространенности вульвовагинального кандидоза довольно многочисленны: любые заболевания макроорганизма, протекающие с ослаблением иммунной системы или нарушением секреторного звена иммунитета (гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, дисгормональные состояния, собственно иммунодефициты), создают условия для избыточного размножения и адгезии грибов. Диагноз вагинального кандидоза подтверждается выделением культуры дрожжевых клеток *Candida* из области вульвы и влагалища. Несмотря на доказанную эффективность рекомендованных противогрибковых средств и относительно медленное развитие устойчивости у грибов, эпидемиологическая ситуация по кандидозу в мире не улучшается. Вагинальные суппозитории натамицина показали положительный клинический результат в лечении пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. По результатам клинического наблюдения с применением вагинальных суппозиторий натамицина ПРИМАФУНГИН® пациентки отмечали удобство при использовании препарата ПРИМАФУНГИН® (отсутствии эффекта вытекания) и купирование симптомов уже на второй день терапии, без нарушения привычного образа жизни. КЕТОКОНАЗОЛ, суппозитории вагинальные компании «Авексима» больше подходят для применения у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в период перименопаузы и постменопаузы за счет широкого спектра действия. Таким образом, препараты ПРИМАФУНГИН® и КЕТОКОНАЗОЛ компании «Авексима» обладают положительной терапевтической эффективностью при применении всего 1 р./сут, без неприятных побочных эффектов в виде вытекания (по субъективной оценке пациенток), что повышает комплаентность и не нарушает качество жизни пациенток.

**Ключевые слова:** вульвит, кольпит, вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, комплаентность, натамицин, ПРИМАФУНГИН, КЕТОКОНАЗОЛ.

**Для цитирования:** Иванова И.И., Доброхотова Ю.Э. Использование суппозиторий натамицина и кетоконазола при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):179–183.

## Use of natamycin and ketoconazole suppositories in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

I.I. Ivanova<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Diagnostic Center «Medsi» on Krasnaya Presnya, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

According to statistics, 50% of women had vulvovaginal candidiasis at least two times in their lives, and 5% experienced relapses every two months. A peak incidence is noted at the age of 20–45 years. A causative agent of candidal colpitis and vulvitis (vulvovaginitis) are yeast-like fungi of the *Candida* genus, belonging to opportunistic pathogenic microorganisms. The reasons for the high prevalence of vulvovaginal candidiasis are quite numerous: any diseases of the macroorganism occurring with a weakening of immune system or impairment of the secretory component of the immune system (hypo- and hyperthyroidism, diabetes mellitus, dishormonal conditions, immunodeficiency itself) create conditions for excessive reproduction and fungal adhesion. The diagnosis of vaginal candidiasis is confirmed by the *Candida* yeast cells culture isolation from the vulva and vagina. Despite the proven efficacy of recommended antifungal agents and relatively slow development of resistance in fungi, an epidemiological situation of candidiasis in the world is not improving. Natamycin is highly effective in treating patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. Patients noted the convenience of drug application (no leakage effect) and the relief of symptoms already on the second day of therapy without disrupting their habitual lifestyle, which contributes to compliance. KETOCONAZOLE by «Avexima» is more suitable for women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis in the period of perimenopause and postmenopause due to a wide spectrum of action. Thus, PRIMAFUNGIN® and KETOCONAZOLE by «Avexima» have a positive therapeutic efficacy when used only once a day without unpleasant side effects in the form of patient subjective assessment, which increases the compliance of the therapy and does not violate the quality of life of patients.

**Key words:** vulvitis, colpitis, vulvovaginal candidiasis, *Candida*, compliance, natamycin, PRIMAFUNGIN, KETOCONAZOLE.

**For citation:** Ivanova I.I., Dobrokhotova Yu.E. Use of natamycin and ketoconazole suppositories in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):179–183.

Кандидозный кольпит и вульвит (вульвовагинит) — инфекционное поражение слизистой влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, относящимися к условно-патогенным микроорганизмам, они в качестве сапрофитов обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Пик заболеваемости отмечается в 20–45 лет [1]. По статистике, всего лишь каждая четвертая женщина в мире никогда не переживала эпизод вульвовагинального кандидоза, 50% перенесли заболевание не менее 2 раз, а 5% сталкиваются с рецидивами каждые 2 мес. Рецидивирующий вагинальный кандидоз наблюдается у 10–20% женщин, причем у половины пациенток симптомы появляются в промежутке от нескольких дней до 3 мес. после излечения первичного эпизода [2–5].

Причины высокой распространенности вульвовагинального кандидоза, в т. ч. рецидивирующего, довольно многочисленны — по сути, любые заболевания макроорганизма, протекающие с ослаблением иммунной системы или нарушением секреторного звена иммунитета (гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, дисгормональные состояния, в т. ч. центрального генеза, собственно иммунодефициты), создают условия для избыточного размножения и адгезии грибов [3, 6, 7]. В связи с этим проблема рецидивирующего вульвовагинального кандидоза является актуальной и требующей особого внимания.

Несмотря на то, что резистентность грибов к фунгицидам развивается далеко не столь стремительно, как бактерий к антибиотикам, схемы лечения грибкового поражения половых органов регулярно пересматриваются.

Одним из основных факторов патогенности *C. albicans* является маннозосодержащая составляющая аспарагиновой протеиназы. Именно маннанопротеины клеточной стенки у этого вида дрожжеподобных грибов выполняют функцию поверхностных антигенов, в значительной степени обеспечивая адгезию и инвазию в эпителий [7].

Адгезия грибов — начальный и самый важный этап патогенеза кандидоза, позволяющий грибковой клетке удержаться на гладкой поверхности многослойного плоского эпителия здоровой слизистой оболочки. Способность к адгезии напрямую коррелирует с распространенностью штамма и сильнее всего проявляется у *C. albicans*, слабее — у *C. tropicalis*, далее — у *C. parapsilosis* и *C. glabrata*. Кроме того, при неблагоприятных условиях мицелий *Candida* способен прорасти в глубь 6 слоев многослойного плоского эпителия влагалища, вызывая тяжелую воспалительную реакцию. В воспалительный процесс при кандидозе могут вовлекаться также уретра, цервикальный канал, бартолиновы железы и даже эндометрий. Есть данные, свидетельствующие о том, что кандидозные поражения слизистой оболочки матки составляют до 8% в структуре всех эндометриозов [8].

Выделяют следующие формы заболевания:

- острый кандидоз длительностью не более 2 мес. с выраженной и типичной клинической симптоматикой;
- хронический кандидоз — как минимум 4 рецидива в течение 1 года [8, 9].

Около половины женщин с хроническим кандидозом, нуждающихся в лечении 4 раза в год и чаще, вообще не ведут половую жизнь; при этом лечение половых партнеров сексуально активных женщин с целью профилактики рецидивов заболевания также не дает эффекта [7, 8]. В связи

с этим кандидоз гениталий был исключен из числа инфекций, передаваемых половым путем. Не была установлена и связь между наличием грибов в кишечнике и рецидивом генитального кандидоза. Назначая противогрибковые средства для эрадикации *Candida* из кишечника, исследователи не добились предотвращения рецидивов хронического кандидоза. Многочисленные научные работы позволили сформулировать важный вывод: хроническое течение кандидоза возникает на фоне локального иммунодефицита, при метаболических расстройствах и дисфункции иммунной системы, преимущественно на локальном уровне (вагинальный эпителий).

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития кандидозного кольпита подразделяются на несколько групп:

1. Механические:
  - синтетическое белье;
  - травматические повреждения тканей влагалища;
  - длительное ношение внутриматочной спирали.
2. Физиологические:
  - беременность;
  - менструация.
3. Эндокринные:
  - нарушение обмена веществ — гипо- и диспро- теинемия;
  - дисфункция половых и надпочечных желез;
  - сахарный диабет;
  - гипотиреоз.
4. Ятрогенные:
  - прием антибиотиков (длительный, а иногда и бесконтрольный);
  - применение кортикостероидов, иммуносупрессоров;
  - химио- и лучевая терапия;
  - прием оральных контрацептивов.
5. Прочие:
  - гипо- и авитаминозы, нарушение витаминного баланса;
  - грубые длительные погрешности в питании;
  - хронические заболевания мочеполовых органов;
  - половые инфекции;
  - бактериальный вагиноз;
  - хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные симптомы кандидоза:

1. Обильные или умеренные творожистые выделения из влагалища.
2. Зуд и жжение в области наружных половых органов.
3. Усиление зуда во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации. Это происходит вследствие активной ферментативной деятельности больших масс *Candida* при наличии избытка углеводов в клетках эпителия слизистой оболочки влагалища и моче, орошающей слизистую оболочку преддверия влагалища, что приводит к избыточному образованию уксусной, муравьиной и пировиноградной кислот. Даже слабые растворы этих кислот способны вызвать зуд и чувство жжения при попа-

дании их на слизистую оболочку. Особенно сильный зуд в области вульвы возникает из-за расположения здесь большого количества окончаний чувствительных нервов.

4. Неприятный запах, усиливающийся после полового акта.
5. Эрозии и трещины слизистых оболочек вульвы, влагиалища.
6. Дерматит перигенитальной области и межъягодичных складок.

Характерным признаком рецидивирующего кандидоза является налет серовато-белого цвета на пораженной слизистой оболочке влагиалища и эндоцервикса. Налет может быть точечным или бляшковидным (округлой или неправильной формы образования 3–5 мм в диаметре). Он состоит из слущенных клеток эпителия, мицелия грибов и лейкоцитов, как правило, сегментоядерных. В начальной стадии налет прикрепляется к слизистой оболочке довольно плотно, но по мере прогрессирования заболевания все легче снимается тампоном [10].

## Диагностика

Диагноз вагинального кандидоза в идеале подтверждается выделением культуры дрожжевых клеток из области вульвы и влагиалища. Самый распространенный метод — микроскопическое исследование налета, снятого с пораженной слизистой оболочки, и посев материала на питательную среду с последующей идентификацией культуры грибов.

Хронический рецидивирующий кандидоз гениталий в обязательном порядке требует видовой идентификации возбудителя, фазово-контрастной микроскопии (при рецидивах частота обнаружения грибов *Candida*, не относящихся к виду *C. albicans*, достигает 20–25%). Это необходимо для корректировки назначений.

Также всем женщинам при гинекологическом осмотре следует проводить рН-метрию вагинального содержимого: нормальная кислотность влагиалища колеблется от 3,8 до 4,4. Хотя кислая реакция влагиалищной жидкости и не препятствует развитию грибковой инфекции, сведения об увеличении рН во влагиалище позволяют лечащему врачу сделать вполне обоснованное предположение о наличии первичной инфекции половых путей, осложнением которой стал кандидоз. Уровень рН вагинального содержимого выше 4,4 — четкое указание на необходимость обследования хотя бы на основные инфекции, передаваемые половым путем [2, 6].

## Лечение

В основе регулярных пересмотров клинических рекомендаций и протоколов ведения пациенток с вульвовагинальным кандидозом лежит понимание того, что существующие возможности терапии далеко не полностью решают проблему грибковых инфекций половых путей. Несмотря на доказанную эффективность рекомендованных противогрибковых средств и относительно медленное развитие устойчивости у грибов [11], эпидемиологическая ситуация по кандидозу в мире не улучшается [12, 13].

Следует принимать во внимание такие второстепенные, но немаловажные показатели, как путь введения и форма выпуска препарата, кратность использования, наличие не-

приятных ощущений во время лечения и быстрое купирование симптомов заболевания. Именно это лежит в основе успешности лечения пациенток.

Лекарственный препарат ПРИМАФУНГИН® (натамицин) в виде вагинальных суппозиториев — противогрибковый полиеновый антибиотик из группы макролидов для местного применения, имеющий широкий спектр действия. Оказывает фунгицидное действие. Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов [14]. Механизм действия препарата ПРИМАФУНГИН®: он предотвращает адгезию гриба к эпителиоциту (происходит ингибирование синтеза аспарат-кислых протеаз *Candida albicans* — ферментов, которые отвечают за адгезию патогенного грибка к эпителиоцитам слизистых оболочек, а также дезактивацию важного антимикробного барьера — иммуноглобулина А; приостанавливает инвазию гриба в слизистую оболочку.

Препарат активен в отношении основных патогенных дрожжеподобных грибов — возбудителей вульвовагинального кандидоза: *Candida albicans* и *Candida non-albicans*. Возросший интерес к этому препарату объясняется тем, что он отвечает всем критериям, определяющим оптимальный препарат для лечения поверхностных грибковых инфекций:

- широкий спектр действия;
- положительный эффект при местном применении;
- сродство к эпителиоцитам вульвы и влагиалища;
- хорошая переносимость;
- отсутствие сенсibiliзирующего действия;
- отсутствие развития резистентности в клинической практике;
- режим дозирования, увеличивающий комплаентность;
- использование во время беременности и лактации.

ПРИМАФУНГИН® показан для применения при грибковых поражениях вульвы и влагиалища. Препарат не оказывает системного действия, т. к. практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек. Вагинальные суппозитории под действием температуры тела расплавляются, образуя объемно распространяющуюся пенистую массу, что способствует равномерному распределению активной субстанции по слизистой оболочке.

В состав вспомогательных веществ препарата входит Суппоцир АМ (полусинтетический глицерид), который обеспечивает равномерное распределение действующего вещества и благодаря которому отсутствует эффект вытекания из влагиалища (по субъективной оценке пациенток).

Вагинальные суппозитории натамицина обладают положительным клиническим эффектом в лечении пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Пациентки отмечали удобство при использовании интравагинального препарата натамицина ПРИМАФУНГИН® (отсутствие эффекта вытекания) и купирование симптомов уже на второй-третий день терапии, что увеличивает их комплаентность.

Вагинальные суппозитории натамицина лучше применять у женщин репродуктивного возраста.

В период перименопаузы и постменопаузы наиболее оправданно использование препаратов, содержащих кетоконазол, поскольку он обладает широким спектром противогрибкового действия, а у женщин в перименопаузальном периоде и в периоде постменопаузы вульвоваги-

нальный хронический кандидоз вызван не одним, а чаще несколькими возбудителями [15]. Противогрибковые вагинальные суппозитории КЕТОКОНАЗОЛ компании «Авексима» оказывают фунгицидное и фунгистатическое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium spp.*, дрожжевых и дрожжеподобных грибов *Candida spp.*, *Pityrosporum spp.*, *Torulopsis*, *Cryptococcus spp.*, диморфных грибов и эумицетов. Препарат активен в отношении стафилококков и стрептококков [16]. У вагинальных суппозиториях КЕТОКОНАЗОЛ компании «Авексима» в показаниях: лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза; профилактика возникновения грибковых инфекций влагалища при пониженной резистентности организма и на фоне лечения антибактериальными средствами и другими препаратами, нарушающими микрофлору влагалища. Механизм действия препарата заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов.

Таким образом, суппозитории КЕТОКОНАЗОЛ компании «Авексима» больше подходят для женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в период перименопаузы и постменопаузы. К препарату чувствительны большое количество грибов — возбудителей хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, а также стрептококки и стафилококки.

КЕТОКОНАЗОЛ способствует устранению вульвовагинального зуда.

## Клинические наблюдения

**Пациентка К.**, 38 лет, отмечает перед менструацией появление зуда и жжения в области вульвы в течение 4 циклов. Перед менструацией ранее описанные симптомы не беспокоили. Верификация с помощью диагностической панели «Амплифлор» — *Candida albicans* ( $10^4$  КОЕ/мл). Многократно получала терапию. Был назначен курс препаратом ПРИМАФУНГИН® в течение 6 дней. На фоне лечения отмечала уменьшение клинических симптомов через 2 дня, отсутствие эффекта вытекания (по субъективной оценке). Рецидивы вульвовагинального кандидоза не беспокоили в течение 1 года после курса терапии.

**Пациентка С.**, 27 лет, предъявляет жалобы на творожистые выделения из половых путей, зуд. По данным лабораторной диагностики (микроскопия мазка), лейкоциты — 20–25 в поле зрения, обнаружены грибы. Методом ПЦР-диагностики определен возбудитель — *Candida albicans* ( $10^3$  КОЕ/мл). Эпизоды рецидива пациентка отмечала 1 раз в 3 мес. Рецидив связывала с посещением бассейна. Проведен курс лечения лекарственным препаратом ПРИМАФУНГИН® в течение 6 дней интравагинально на ночь. Купирование выделений отмечалось через 1 сут, зуд купирован полностью через 3 дня.

**Пациентка А.**, 48 лет. Жалобы на зуд и жжение в области вульвы, творожистые выделения из половых путей после полового акта, ощущение сухости. С помощью ПЦР-диагностики выявлен *Candida albicans* ( $10^4$  КОЕ/мл). С 46 лет пациентка отмечает нарушение менструального цикла, в гормональном профиле — повышен уровень фолликулостимулирующего гормона, тенденция к снижению эстрадиола. Заместительную гормональную терапию не получает. У полового партнера при ПЦР-диагностике (Андрофлор) — нормоценоз. Назначен лекарственный

препарат КЕТОКОНАЗОЛ, суппозитории вагинальные, курсом 6 дней, интравагинально на ночь. На фоне лечения ко 2-м сут пациентка отметила купирование симптомов, сухость слизистых не беспокоила.

## Заключение

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз в настоящее время стал весьма частой причиной обращения женщин к гинекологу. Быстрое решение этой проблемы связано не только с назначением патогенетического лечения, но и с соблюдением всех этапов лечения со стороны пациентки (т. е. комплаентностью). В этом немаловажную роль играют кратность и удобство использования препарата.

Так, суппозитории вагинальные ПРИМАФУНГИН® [14] и КЕТОКОНАЗОЛ [16] компании «Авексима» обладают положительной терапевтической эффективностью при применении всего 1 р./сут, у них отсутствует эффект вытекания (по субъективной оценке пациенток), что повышает комплаентность пациенток и не нарушает качество их жизни.

## Литература

- Vermitsky J.P., Self M.J., Chadwick S.G. et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1501–1503.
- Радзинский В.Е., Кира Е.Ф., Фурнье А. Излечим ли вульвовагинальный кандидоз? Здоровья Украины. 2007;13–14:52–53.
- Мирзabalayeva A.K., Klimko N.N. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2009:58.
- Sobel J.D., Chaim W., Nagappan V., Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata* use of topical boric acid and flucytoside. *Am J Obstet Gynec.* 2003;189(5):1297–1301.
- Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и Дитя. 2018;1(1):76–81.
- Долго-Сабунова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий: Автореферат дисс. ... к.м.н. СПб., 2006:22.
- Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190:644–653.
- Липова Е.В. Урогенитальный кандидоз женщин. *Гинекология.* 2008;10:35–38.
- Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Меньшикова О.С. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2007;1:60–62.
- Кулаков В.И. *Гинекология. Национальное руководство.* ГЭОТАР-Медиа, 2011:1088.
- Кальменсон В.В., Хамаганова И.В. Резистентность к противогрибковым препаратам: решение проблемы: учебно-методическое пособие. М., 2006:20.
- Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов: учебное пособие. СПб., 2008:197.
- Манухин И.Б., Захарова Т.П., Архипенко Н.И. Диагностика и лечение кандидозного вульвовагинита: учебное пособие для врачей. М., 2009:54.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРИМАФУНГИН® РУ ЛП-000411 от 28.02.2011 г. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=\(дата обращения: 12.11.2018\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=(дата обращения: 12.11.2018)).
- Бенюк В.А., Ластовецкая Л.Д., Щерба Е.А. Профилактика рецидивов хронического кандидозного вульвовагинита у женщин в период ранней постменопаузы. *Репродуктивная эндокринология.* 2015;3(23):34–40.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КЕТОКОНАЗОЛ РУ ЛП-000760 от 29.09.2011 г. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=\(дата обращения: 12.11.2018\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=(дата обращения: 12.11.2018)).

## References

- Vermitsky J.P., Self M.J., Chadwick S.G. et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1501–1503.
- Radzinsky V.E., Kira E.F., Fournier A. Are vulvovaginal candidiasis curable? *Health Ukraine.* 2007;13–14:52–53 (in Russ.).
- Mirzabalayeva A.K., Klimko N.N. Diagnosis and treatment of genital candidiasis in women, girls and adolescents. SPb.: SPbMAPO, 2009:58 (in Russ.).
- Sobel J.D., Chaim W., Nagappan V., Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata* use of topical boric acid and flucytoside. *Am J Obstet Gynec.* 2003;189(5):1297–1301.



5. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. The possibility of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):76–81 (in Russ.).
6. Dolgo-Saburova Yu.V. Clinical and laboratory features of chronic recurrent genital candidiasis. Abstract of dissertation for the degree of PhD. SPb., 2006:22 (in Russ.).
7. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004;190:644–653.
8. Lipova E.V. Urogenital candidiasis in women. Gynecology. 2008;10:35–38 (in Russ.).
9. Serova O.F., Tumanova V.A., Zarochentseva N.V., Menshikova O.S. Acute vulvovaginal candidiasis. Modern view on the problem, innovation in treatment. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2007;1:60–62 (in Russ.).
10. Kulakov V.I. Gynecology. National leadership. GEOTAR-Media, 2011:1088 (in Russ.).
11. Kalmenson V.V., Khamaganova I.V. Resistance to antifungal drugs: problem solving: a training manual. M., 2006: 20 (in Russ.).
12. Klimko N.N. Diagnosis and treatment of opportunistic mycoses: a training manual. SPb., 2008:197 (in Russ.).
13. Manukhin I.B., Zakharova T.P., Arkhipenko N.I. Diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis: a training manual for doctors. M., 2009:54 (in Russ.).
14. Instructions for use of the drug for medical use PRIMAFUNGIN® RU LP-000411 from 28.02.2011. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=) (access date: 12.11.2018) (in Russ.).
15. Benyuk V.A., Lastovetskaya L.D., Shcherba E.A. Prevention of recurrence of chronic candidal vulvovaginitis in women in the period of early postmenopause. Reproductive endocrinology. 2015;3(23):34–40 (in Russ.).
16. Instructions for use of the drug for medical use KETOCONAZOLE RU LP-000760 from 29.09.2011. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbae0b77-1f71-4108-897f-888d26a33906&t=) (access date: 12.11.2018) (in Russ.).

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета; <sup>2</sup>Иванова Ирина Игоревна — акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <sup>2</sup>КДЦ «Медси» на Красной Пресне. 123242, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д. 16. **Контактная информация:** Иванова Ирина Игоревна, e-mail: [doctor\\_ivanova2015@mail.ru](mailto:doctor_ivanova2015@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.11.2018.

**About the authors:** <sup>1</sup>Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty; <sup>2</sup>Irina I. Ivanova — obstetrician-gynecologist, gynecologist-endocrinologist. <sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. <sup>2</sup>Clinical Diagnostic Center “Meds” on Krasnaya Presnya. 16, Krasnaya Presnya str., 123242, Moscow, Russian Federation. **Contact information:** Irina I. Ivanova, e-mail: [doctor\\_ivanova2015@mail.ru](mailto:doctor_ivanova2015@mail.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 23.11.2018.

# ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг  
Суппозитории вагинальные

## Разумная терапия вulvovaginalного кандидоза

♥ **Основа Суппоцир АМ обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке<sup>1,2</sup>**

♥ **Чувствительны грибы рода *Candida albicans* и non-albicans<sup>1</sup>**

♥ **Без развития резистентности в клинической практике<sup>1,2,3</sup>**

♥ **Возможно применение на всех сроках беременности и при лактации<sup>1,2</sup>**



avexima ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1  
тел.: +7 (495) 258-45-28 [www.avexima.ru](http://www.avexima.ru)

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Мозгова Е.В., Талалаева Н.Е. «Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных». Доктор.ру. Гинекология/Эндокринология, 2014 г. №8.  
2. Инструкция к лекарственному препарату Примафунгин РУ ЛП-000411 от 28.02.2011 г.  
3. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. «Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе», Лечащий врач, 2016 г., №3.

II Общероссийская конференция  
с международным участием

11–13 апреля 2019 года  
Москва



## FLORES VITAE

Неонатология и педиатрия  
раннего возраста

Семейно-ориентированные технологии в отделениях реанимации и интенсивной терапии • Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: обсуждаем успехи и сложности • Нагрузка на неонатальную и педиатрическую службы на фоне снижения рождаемости в стране: к чему готовиться? • Реабилитационные подходы в неонатологии и педиатрии: инвестиция в перспективы.

### ОТ СИНДРОМА...

Часто болеющие дети: современный взгляд, эффективная тактика, борьба с полипрагмазией • Грипп и ОРЗ — стратегии, сложившиеся в критериях доказательной медицины • Хронический болевой абдоминальный синдром: современные возможности диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника • Метаболический синдром — эпидемия XXI века. Принципы индивидуализированной тактики • Синдром анемии. Постинфекционные и инфекционно-обусловленные анемии: новые аспекты диагностики и стратегии успешной терапии.

### ...К ЗАБОЛЕВАНИЮ

Дифференциальная диагностика ОРВИ, бронхитов и пневмоний • Эпидемические вызовы вакциноуправляемых инфекций. Расширение Национального календаря вакцинации • Туберкулёз: как далеко распространяется зона ответственности участкового педиатра? • Детская и подростковая гинекология после отмены субспециальности «детский гинеколог» (2014): чья сфера ответственности сегодня? • Паллиативная помощь в неонатологии и педиатрии: вылечить — нельзя, помочь — можно • Аллергические заболевания: смена парадигм — от элиминационной стратегии к реализации толерогенного потенциала. И многое-многое другое...



StatusPraesens  
*profmedia*



МАРС

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: ova@praesens.ru.  
Сайты: praesens.ru; группа ВКонтakte: vk.com/praesens;  
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;  
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников



## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ. Мать и дитя»

Журнал «PMЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

### Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619-625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Германо-Российское общество акушеров-гинекологов

В конце октября 2018 г. в Берлине состоялось очередное заседание Германо-Российского общества акушеров-гинекологов. На нем обсуждались вопросы развития сотрудничества между нашими странами в области акушерства и гинекологии. Общение специалистов активизировалось за последние годы, проводились конференции в Красноярске, Санкт-Петербурге, Берлине. Немецкие доктора на последней встрече поделились своим опытом в фетальной хирургии, применении вспомогательных репродуктивных технологий. Российские врачи рассказали о развитии системы акушерско-гинекологической помощи в Сибирском федеральном округе, проведении Евразийского саммита «Женское здоровье». Было предложено разработать новые проекты совместных исследований, посвященных проблемам ведения пациенток при преждевременном разрыве плодных оболочек на сроках беременности 22–24 недели, а также изучению ведения беременности и послеродового периода у онкологических больных. ▲

Приглашаем к вступлению в члены Германо-Российского общества акушеров-гинекологов и к совместной работе. Направляйте Вашу заявку на электронный адрес: [grs@doctormedia.ru](mailto:grs@doctormedia.ru).



24–25 мая  
2019 г.  
в Москве

## состоится 3-й Евразийский саммит «Женское здоровье»

Приглашаем принять участие в работе саммита. Планируются выступления ведущих спикеров по наиболее актуальным проблемам акушерства и гинекологии, ожидается участие делегатов из многих стран Восточной Европы и Азии. В программе саммита — работа тематических секций, проведение мастер-классов, трансляция хирургических операций в режиме реального времени.

Подробнее о мероприятии — на сайте <http://eesog.ru>.

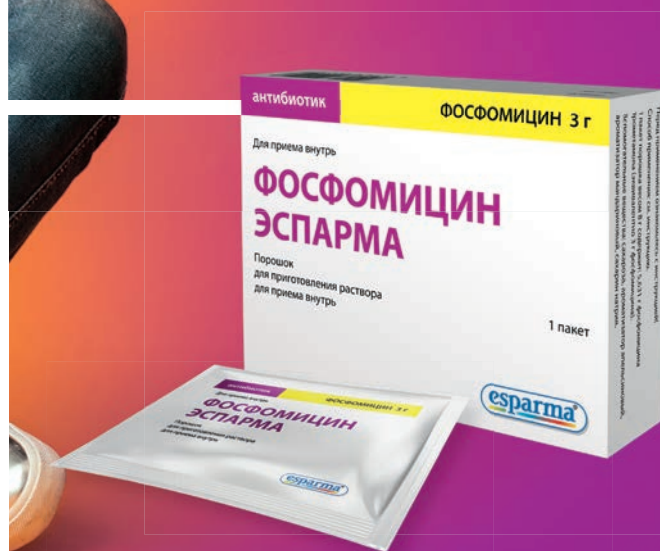


**Инновации  
для качества жизни**

## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

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



## КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения  
вульвовагинального кандидоза

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



[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

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