

ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й



GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2020 | TOM 22 | № 4
VOL. No.



*Счастье
в продолжении!*

СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ – НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.¹⁻³



- Препятствует развитию фиброза⁴
- Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз⁵
- Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ*⁶
- Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза**⁵

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

www.longidaza.ru

* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

** При комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461. 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гущин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, v.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749. 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152. 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10. 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. журнал включен в базу данных ВИНИТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

Главный редактор журнала

Прилепская Вера Николаевна,
д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Кузмин Андрей Александрович,
к.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, Российское общество
акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Савельева Галина Михайловна, академик РАН,
д.м.н., профессор, Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Вишляева Екатерина Михайловна, чл.-кор. РАН,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик
РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической
эндокринологии Эндокринологического научного
центра, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н.,
профессор, Дальневосточный государственный
медицинский университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н.,
профессор, Читинская государственная
медицинская академия, Чита, Россия

Битцер Иоханнес, д-р медицины, профессор,
Больница Университета Базеля, кафедра
акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

Серфати Давид, д-р медицины, профессор,
Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

Бартфай Джорджи, д-р наук, профессор,
Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор,
Пизанский университет, кафедра клинической
и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmrp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:

Марина Витвицкая

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин,

Лариса Капырина

Типография: ООО «Группа Компаний Море»
101000, Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3



The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health. The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018, the Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index, Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,
M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical
Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,
M.D., Kulakov National Medical
Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
Russian Society of Obstetricians
and Gynecologists, Moscow, Russia

Galina M. Savelyeva, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Ekaterina M. Vichlyeva, M.D., Ph.D., Professor,
Associated Member of Russian Academy
of Sciences, Kulakov National Medical Research
Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
Scientific Center for Endocrinology, Sechenov
First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor,
Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinskaya, M.D., Ph.D., Professor,
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor,
Universitätsspital Basel, Department
of Obstetrics and Gynecology,
Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor,
Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor,
University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor,
Università di Pisa, Department of Clinical
and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 15 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:
podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmpr.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science Editor:

Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:

Marina Vitvitskaya

Design and layout: Sergey Sirotin,
Larisa Kapyrina

Printing House: Gruppa Kompanii More
7-9b3 Khokhlovsky al., Moscow, Russia



ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска
Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая 6

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Забайкальском крае
Т.В. Богомазова, Т.Н. Чимитдоржиева 11

Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии
Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов 17

Клинико-морфологические стадии склерозирующего лихена вульвы
А.В. Соколова, И.А. Аполихина, Н.В. Зайцев, Л.В. Чернуха 22

Применение препарата, содержащего ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole, для эмпирического лечения вагинальных инфекций
В.Г. Волков, Т.В. Захарова 28

Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе
М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина 33

Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой
Я.З. Зайдиева, Е.В. Кручинина, О.С. Горенкова, Е.Ю. Полякова, Е.Н. Карева, Д.О. Кургузова, Н.А. Кочина, Е.В. Краснощок, С.Ю. Сереброва 39

Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии
А.Н. Рубашкина, Н.П. Лапочкина, И.Ю. Торшин, О.А. Громова 43

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе
Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева, И.В. Юрасов, Т.П. Князева, Е.С. Адамян, Х.М. Маштагова 49

ОБЗОРЫ

Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности
Р.И. Габидуллина, А.И. Купцова, Е.А. Кошельникова, Ф.Р. Нухбала, Р.Р. Багирли, Э.Р. Мингалева, Э.А. Халиуллина 55

Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения
А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг 62

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Опыт лечения хронического эндометрита
Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, К.В. Шалепо, А.А. Копылова 68

Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза
И.В. Куртов, А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова, А.И. Куртова, И.Л. Давыдкин 72

Возможности применения неодимового лазера (Nd:YAG) у пациенток с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей
О.А. Паузина, И.А. Аполихина, Д.А. Малышкина 75

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика
В.Н. Прилепская, П.Р. Абакарова, А.Е. Донников 82

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

A predictive model to calculate the probability of placental abruption in patients with initially low obstetric risk
Natalya I. Frolova, Tatiana E. Belokrinitskaya 6

Analysis of morbidity and mortality of cervical cancer in Zabaikalskii krai
Tatyana V. Bogomazova, Tatyana N. Chimitdorzhieva 11

Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy
Ekaterina V. Kulchavenya, Aleksandr A. Breusoff 17

Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosis
Anastasiia V. Sokolova, Inna A. Apolikhina, Nikon V. Zaitsev, Lyudmila V. Chernukha 22

Use of a drug containing ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole for the empirical treatment of vaginal infections
Valerii G. Volkov, Tatyana V. Zakharova 28

Influence of preoperative preparation on the vaginal architectonics of postmenopausal women with severe genital prolapse
Mariia V. Lazukina, Anna A. Mikhelson, Nadezhda V. Bashmakova, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Anastasiia A. Grishkina 33

Potential predictive marker of treatment effectiveness in patients with osteopenic syndrome after surgical menopause
Yansiiat Z. Zaydieva, Elena V. Kruchinina, Olga S. Gorenkova, Elena Yu. Polyakova, Elena N. Kareva, Daria O. Kurguzova, Natalya A. Kochina, Katherine V. Krasnoshchok, Svetlana Yu. Serebrova 39

The role of 7-hydroxymatairezolol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy
Anna N. Rubashkina, Nina P. Lapochkina, Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova 43

Modern view on management tactics of patients with endometrial pathologic processes in the perimenopausal period and postmenopause
Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Tamara D. Kovaleva, Igor V. Yurasov, Tatyana P. Knyazeva, Evgeniya S. Adamyan, Khava M. Mashtagova 49

REVIEWS

Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome
Rushania I. Gabidullina, Angelina I. Kuptsova, Ekaterina A. Koshelnikova, Fikret R. Nuhbala, Rufat R. Bagirli, Elmira R. Mingaleva, Endzhe A. Khaliullina 55

Genital herpes: modern views and prospects for the treatment
Aleksy A. Khryanin, German Yu. Knorring 62

CLINICAL CASES

Experience in the treatment of chronic endometritis
Natalya I. Tapilskaya, Alevtina M. Savicheva, Kira V. Shalepo, Anastasiya A. Kopylova 68

A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin
Igor V. Kurtov, Alexey M. Osadchuk, Elena S. Fatenkova, Alexandra I. Kurtova, Igor L. Davydkin 72

Possibilities of using neodymium laser (Nd:YAG) in patients with concomitant diseases which are accompanied by pathological discharge from the genital tract
Olga A. Puzina, Inna A. Apolikhina, Darya A. Malysheva 75

IN AID OF THE CLINICIAN

Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice
Vera N. Prilepskaya, Patimat R. Abakarova, Andrei E. Donnikov 82

Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска

Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая✉

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

✉tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. На основе многофакторного анализа анамнестических, клинических и генетических данных разработать модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у матерей молодого детородного возраста, имеющих исходно низкую степень акушерского риска.

Материалы и методы. Логистическая модель создана на основе 212 клинических наблюдений. В исследование были включены женщины детородного возраста (18–35 лет) без экстрагенитальной патологии и отягощенного акушерского анамнеза. Основную группу составили 112 пациенток с отслойкой плаценты в сроки 24–39 нед; контрольную – 100 женщин, имевших неосложненную беременность и нормальные роды, завершившиеся рождением здорового ребенка. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. При обработке результатов использовали методы бинарной и многофакторной математической статистики. Анализ прогностических моделей выполнен с помощью логистической регрессии. Для определения диагностической ценности построенной модели использовали ROC-анализ с построением ROC-кривой.

Результаты. Проведенный многофакторный анализ выявил, что из 24 исследованных характеристик наиболее информативными предикторами преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты оказались девять, которые в порядке ранжирования по критерию χ^2 Вальда распределились следующим образом: задержка роста плода (13,143; $p<0,001$), плацентарные нарушения (9,629; $p=0,002$), плод мужского пола (6,965; $p=0,008$), преэклампсия (6,779; $p=0,009$), сочетание генотипов *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* (6,613; $p=0,010$) или *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT* (6,158; $p=0,013$), патология амниона (4,497; $p=0,034$), инфекционные процессы при беременности (4,277; $p=0,039$), табакокурение (3,963; $p=0,047$). ROC-анализ определил высокую специфичность (82,64%) и чувствительность (77,42%) построенной модели, а оценка величин интегральных показателей их прогностической эффективности ($AUC=0,836$) по экспертной шкале свидетельствует об очень хорошем качестве модели.

Заключение. Разработанную прогностическую модель целесообразно использовать в клинической практике для индивидуального прогнозирования риска развития отслойки плаценты у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста с исходно низкой степенью акушерского риска.

Ключевые слова: беременность, оценка риска, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, прогнозирование.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Модель прогнозирования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска. Гинекология. 2020; 22 (4): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200150

Original Article

A predictive model to calculate the probability of placental abruption in patients with initially low obstetric risk

Nataly I. Frolova, Tatiana E. Belokrinskaya✉

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

✉tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To develop a predictive model to calculate the probability of placental abruption development in patients with initially low obstetric risk by using a multidimensional mathematical analysis of anamnestic, clinical, and genetic data.

Materials and methods. This logistic model is based on 212 observations. This study included two groups of healthy women aged 18–35 years without a history of spontaneous abortion, preterm labor, stillbirth, preeclampsia, or other complications. The first group was comprised of 112 women with a history of a placental abruption (patient group), and the second group consisted of 100 women with non-complicated pregnancy (control group). Gene polymorphisms were detected using the polymerase chain reaction-real time technique. The data was analyzed using binary and multifactorial statistical mathematics. Our analysis of the predictive models was performed by using logistic regression. To determine the diagnostic value of the predictive models used, the ROC-curve is followed by determining the area under it (AUC).

Results. The 24 anamnestic, clinical, and genotypic characteristics were examined as placental abruption predictors using multifactorial analysis. We were able to determine what the nine most informative predictors of placental abruption were according to Wald Chi-Square criteria (χ^2 , p): fetal growth restriction (13.143; $p<0.001$), placental insufficiency (9.629; $p=0.002$), male sex of the fetus (6.965; $p=0.008$), preeclampsia (6.779; $p=0.009$), combination of genotypes *PAI-1-5G4G/FV-1691GA* (6.613; $p=0.010$) or *PAI-1-5G4G/MTHFR-677CT* (6.158; $p=0.013$), pathology of amnion (4.497; $p=0.034$), infectious diseases in pregnancy (4.277; $p=0.039$), tobacco smoking (3.963; $p=0.047$). ROC analysis identified a high specificity (82.64%) and sensitivity (77.42%) of the model, and the integral index of the effectiveness of predictive markers ($AUC=0.836$), according to the expert scale of values which is indicative of a very high quality model.

Conclusion. It is recommended to use this elaborated predictive model in clinical practice for the purpose of individual risk assessment of placental abruption in healthy patients with initially low obstetric risk.

Key words: pregnancy, placental abruption, prognostication, risk assessment.

For citation: Frolova N.I., Belokrinskaya T.E. A predictive model to calculate the probability of placental abruption in patients with initially low obstetric risk. Gynecology. 2020; 22 (4): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200150

Основными принципами современного здравоохранения в области охраны материнства и детства являются рискориентированный подход к ведению беременной и предупреждение репродуктивных потерь. Эксперты Организации Объединенных Наций (2000 г.), Всемирной организации здравоохранения (2014, 2015 г.), Минздрава России (2018 г.) обращают особое внимание на ликвидацию предотвратимой материнской смертности [1–3]. Целью реализации Глобальной страте-

гии охраны здоровья женщин Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. является ликвидация предотвратимых случаев материнской смертности, 52% которых вызваны тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [2]. По данным официальной статистики, в 2018 г. в России предотвратимыми причинами было обусловлено 40,3% случаев гибели матерей: кровотечением – 18,6%, сепсисом – 12,4%, гипертензией – 9,3% [3].

Параметры уравнений логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «преждевременная отслойка плаценты» Parameters of equations in logistic regression analysis for the "placental abruption" dependent variable					
Переменные (предикторы)	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p (χ^2)	SE
Константа (Intercept)	-2,967	0,931	10,155	0,001**	
Задержка роста плода	1,538	0,424	13,143	0,000***	0,601
Плацентарные нарушения (УЗИ, доплер)	1,843	0,594	9,629	0,002**	0,509
Плод мужского пола	-1,525	0,578	6,965	0,008**	-0,419
Преэклампсия	-1,696	0,651	6,779	0,009**	-0,412
Сочетание генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA	-0,459	0,179	6,613	0,010**	-0,295
Сочетание генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT	0,204	0,081	6,158	0,013*	0,401
Патология амниона	-1,605	0,757	4,497	0,034*	-0,316
Инфекционные процессы при беременности	1,227	0,593	4,277	0,039*	0,319
Табакокурение	-0,949	0,477	3,963	0,047*	-0,255
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.					

Согласно сведениям Росстата (2018 г.), основная демографическая нагрузка в процессах воспроизводства населения России приходится на женщин молодого фертильного возраста 18–35 лет. Анализ структуры критических акушерских состояний (near miss) и материнской смертности в Забайкальском крае за 2014–2018 гг. в зависимости от возраста установил, что у матерей 18–35 лет относительный шанс возникновения критического состояния near miss был значимо выше, чем у 35–45-летних (отношение шансов – ОШ 16,7; 95% доверительный интервал – ДИ 8,66–32,36), а риск летального исхода, напротив, выше у матерей старше 35 лет (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,10–7,48). При этом у пациенток молодой возрастной группы в сравнении с женщинами старше 35 лет выявлен повышенный риск развития near miss в связи с акушерскими кровотечениями (45,6% vs 13,6%; ОШ 5,3; 95% ДИ 1,46–19,18), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в сроки 24–39 нед занимала 2-е ранговое место после преэклампсии среди ведущих причин near miss и в 64,2% случаев осложнение возникло у беременных исходно низкой степени акушерского риска [4]. Современными исследованиями Y. Li и соавт. (2019 г.) показано, что в 24% случаев причина преждевременной отслойки плаценты остается невыясненной [5].

Цель исследования – на основе многофакторного анализа анамнестических, клинических и генетических данных разработать модель прогнозирования ПОНРП у матерей молодого детородного возраста, имеющих исходно низкую степень акушерского риска.

Материалы и методы

Данное исследование было одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №64 от 23 июня 2014 г.).

Для реализации цели исследования и построения модели прогнозирования ПОНРП были проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные 112 соматически здоровых пациенток 18–35 лет с подтвержденной ПОНРП в сроки 24–39 нед гестации и 100 женщин с несложненной беременностью, сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, анамнезу соматических заболеваний, родоразрешенных в ГБУЗ «Забайкальский крайевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач – Е.Н. Агафонова).

Критерии включения в исследование: возраст матери от 18 до 35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела менее 35 кг/м² в I триместре гестации, отсутствие экстрагенитальных заболеваний и осложненного акушерского анамнеза (выкидышей, преэклампсии, преждевременных родов, мертворождений и т.п.).

Диагноз «преждевременная отслойка плаценты» (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 O45) основывался на клинико-анамнестических данных, ультразвуковом исследовании (УЗИ) с доплеро-

графией [6] и после родов во всех случаях был верифицирован визуально и подтвержден патоморфологическим исследованием.

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96, ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика тромбофилия», «Генетика метаболизма фолатов» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10 на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры – кандидат физико-математических наук Л.Г. Гомбоев). Для оценки вклада отдельных предикторов в развитие отслойки плаценты использовали метод логистической регрессии [7]. При оценке уравнений регрессии использовали метод поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов определяли на основе статистики Вальда (Wald Chi-Square, χ^2) и стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «преждевременная отслойка плаценты» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовали процент правильной переклассификации (Concordant), а также величину коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). Было получено около 50 уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имевших самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа по величине площади под кривой (AUC) с 95% ДИ с учетом стандартной ошибки (SE). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале, согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное [8].

Результаты и обсуждение

С целью выявления предикторов ПОНРП выполнено когортное проспективное и ретроспективное исследование и сформирована база 24 клинико-лабораторных показателей, характеризующих анамнестические и клинические

данные пациенток (группа исследования и группа сравнения). Порядок включения переменных, имеющих наибольшее значение, с указанием процента верного предсказания на каждом этапе позволил проанализировать динамику предсказательной ценности отобранных признаков.

На первом этапе работы построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции, исследование которой и сравнение по модулю коэффициентов для предикторов, вошедших в уравнение, позволили выделить девять значимых признаков, взаимосвязанных с зависимой переменной «преждевременная отслойка плаценты». В таблице представлены в порядке убывания основные предикторы, которые, согласно полученной модели, определяли степень риска отслойки плаценты у молодых соматически здоровых матерей, не имеющих отягощенного акушерского анамнеза.

Наибольший вклад в зависимую переменную «преждевременная отслойка плаценты» продемонстрировали независимые предикторы «задержка роста плода» (МКБ-10 O36.5; P05; критерий Вальда 13,143, $p < 0,001$) и «плацентарные нарушения» (МКБ-10 O43.8; O43.9; критерий Вальда 9,629, $p = 0,002$). Предиктор «плацентарные нарушения» означал структурные изменения плаценты и признаки ее несоответствия гестационному сроку по данным УЗИ, а также нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии [6]. Практически одинаково предопределяли развитие преждевременной отслойки плаценты факторы «плод мужского пола» (критерий Вальда 6,965, $p = 0,008$), «преэклампсия» (критерий Вальда 6,779, $p = 0,009$), «сочетание генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA» (критерий Вальда 6,613, $p = 0,010$), «сочетание генотипов PAI-1-5G4G и MTHFR-677CT» (критерий Вальда 6,158, $p = 0,013$). Далее в порядке ранжирования следовали «патология амниона» (МКБ-10 O40; критерий Вальда 4,497, $p = 0,034$) и «инфекционные процессы при беременности» (критерий Вальда 4,277, $p = 0,039$). Отметим, что переменная «патология амниона» включала и многоводие (МКБ-10 O40), и маловодие (МКБ-10 O41.0), а критериями отнесения в группу «инфекционные процессы при беременности» были системные и/или локальные инфекционно-воспалительные процессы при беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек с безводным промежутком более 12 ч. Наименьший вклад среди отобранных предикторов внесла независимая переменная «табакокурение» (критерий Вальда 3,963, $p = 0,047$).

На основании значимости изложенных параметров построена математическая модель, основанная на методе логистической регрессии, и разработан способ прогнозирования вероятности развития ПОНРП по уравнению:

$$p = 1 / (1 + \exp(-\beta)),$$

$$\text{где } \beta = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n,$$

где β_i – коэффициент регрессии для соответствующих предикторов (x).

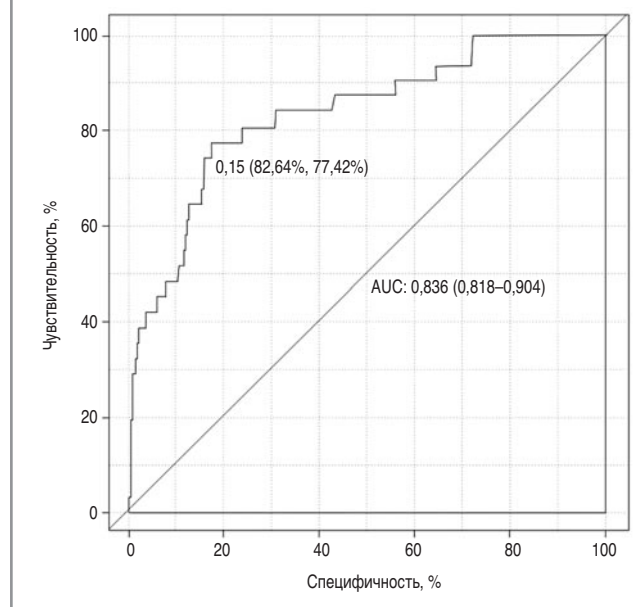
В результате выполненного анализа переменных факторов риска развития с зависимой переменной «преждевременная отслойка плаценты» построена ROC-кривая (см. рисунок). Величина процента согласия (Percent Concordant) по уравнению логистической регрессии составила 82%, что отражает правильность выбора модели. Показатель коэффициента D-Зоммера (Somers'D) составил 0,64 и свидетельствует о наличии сильной связи исследуемых переменных. Показатель AUC, выражающий численное значение клинической значимости построенной модели, составил 0,836 и характеризовал по экспертной шкале качество модели как «очень хорошее» [8]. Чувствительность используемой логистической функции, определяемая как доля правильно предсказанных случаев ПОНРП, составила 77,42%. Специфичность модели, соответствующая доле верных прогнозов об отсутствии ПОНРП, составила 82,64%.

Таким образом, проведенный нами математический анализ подтвердил сведения современной литературы о высоком риске развития ПОНРП при задержке роста плода, преэклампсии [9].

Переменные «патология амниона» и «инфекционные процессы при беременности» являлись предикторами

ROC-анализ для оценки вероятности прогнозирования ПОНРП по разработанной логистической модели.

ROC analysis for assessing the likelihood of predicting placental abruption with the developed logistic model.



преждевременной отслойки плаценты, что можно связать с развитием воспаления и опосредованных им реакций. Так, Л.П. Перетятко, Т.В. Стороженко (2014 г.) на основании результатов сравнительного комплексного клинко-морфологического исследования последов от преждевременных родов, возникших на фоне типичной клинической картины ПОНРП, сделали заключение, что в патогенезе этих осложнений беременности доминирующим этиологическим фактором является воспаление [10]. Виллизит сопровождается количественным увеличением гранулированных форм лейкоцитов и макрофагов с активацией в них провоспалительных цитокинов, приводящих к массивной деструкции и отторжению некротизированных микроворсинок, к реологическим нарушениям в материнском кровотоке с расстройствами маточного и плацентарного кровообращения. При воспалении в базальной пластинке повышается порозность сосудов, приводящая к диапедезу эритроцитов и формированию изначально диапедезных кровоизлияний. По мере прогрессирования процесса кровоизлияния увеличиваются по площади, формируя расщепляющие базальную пластинку гематомы, – развивается классическая клинко-морфологическая картина ПОНРП.

Адекватная гестационная перестройка системы гемостаза и ремоделирование спиральных артерий матки обеспечивают полноценное плацентарное кровообращение [11–14]. Согласно современным представлениям, в основе развития больших акушерских синдромов, в том числе ПОНРП, преждевременных родов, преэклампсии, задержки роста и антенатальной гибели плода и др., лежат расстройства маточно-плацентарной микроциркуляции и морфофункциональные нарушения плаценты [13, 14]. Результаты проведенного нами математического анализа подтвердили эти данные: установлена предиктивная роль плацентарной недостаточности ($p = 0,002$) и задержки роста плода ($p = 0,000$) для ПОНРП в сроки 24–39 нед беременности у женщин 18–35 лет.

Существует мнение, что гипофибринолиз, обусловленный носительством гетерозиготных и гомозиготных генотипов PAI-1-5G>4G (-5G4G; -4G4G), может выступать дополнительным тромботическим фактором развития хронических и острых нарушений кровотока в спиральных артериях матки и в маточно-плацентарном бассейне [15]. Нами установлено, что молекулярными предикторами развития ПОНРП у здоровых матерей 18–35 лет являются комбинации

ции генетических полиморфизмов *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* или *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*. В.С. Баранов (2009 г.), D. Dłuski и соавт. (2018 г.) показали ассоциацию полиморфизмов *FV-1691G>A* и *MTHFR-677C>T* с ПОНРП [16, 17]. Принципиально важно, что при сочетании указанных полиморфизмов срабатывает эффект накопления: гомозиготность по одному функционально неполноценному аллелю является фактором повышенного риска осложнений беременности, вместе с тем присутствие двух и более неблагоприятных аллелей полиморфизма разных генов в гетерозиготном состоянии может увеличить вероятность развития данного осложнения [16, 18].

При анализе полученной матрицы мы обнаружили, что плод мужского пола является фактором риска ПОНРП. Аналогичное заключение сделали S. Räisänen и соавт. (2013 г.) на основе анализа 1 162 126 родов, однако объяснений этому факту в настоящее время нет [9].

Курение матери оказалось статистически значимым предиктором для риска развития ПОНРП, что совпадает с данными других источников [19–21]. Известно, что при курении на организм оказывает влияние комплекс вредных химических веществ (никотин, угарный газ, формальдегиды, бензпирен и др.), которые оказывают системное повреждающее действие на тканевом и клеточном уровне, в том числе негативно влияя на сосудистый эндотелий, вызывая тяжелые нарушения микроциркуляции и гемодинамики, включая систему «мать–плацента–плод» [20, 22]. Наименьший вклад предиктора «табакокурение» ($p=0,047$) в развитие изучаемого осложнения беременности можно объяснить молодым возрастом включенных в наше исследование матерей и отсутствием у них соматической патологии.

Заключение

Используя метод логистического регрессионного анализа, мы установили значимые анамнестические и клинико-лабораторные предикторы зависимой переменной ПОНРП у беременных в сроки 24–39 нед гестации. Разработанную прогностическую модель целесообразно использовать в акушерско-гинекологической практике для индивидуального прогнозирования риска развития отслойки плаценты у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста с исходно низкой степенью акушерского риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). World Health Organization. Geneva, 2015. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/epmm-references/en/
2. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016–2030. New York: United Nations; 2015. https://www.who.int/pmnch/media/events/2015/gs_2016_30.pdf?ua=1
3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году. Методическое письмо Минздрава России от 18.09.2019 №15-4/и2-8714. [Materinskaja smertnost' v Rossijskoj Federatsii v 2018 godu. Metodicheskoe pis'mo Minzdrava Rossii ot 18.09.2019 №15-4/i2-8714 (in Russian).]
4. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иозефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. Практическая медицина. 2019; 17 (4): 32–6. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36 [Belokrinitskaja T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Struktura kriticheskikh akusherskikh sostojanii i materinskoi smertnosti u patsientok rannego i pozdnego reproduktivnogo vozrasta. Prakticheskaja meditsina. 2019; 17 (4): 32–6. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36 (in Russian).]
5. Li Y, Tian Y, Liu N et al. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes. Taiwan J Obstet Gynecol 2019; 58 (2): 223–6. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.01.010
6. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Приказ Минздрава России №572н от 12.11.2012; в ред. от 2016 г (in Russian). [Porjadok okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilii "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)". Prikaz Minzdrava Rossii №572n ot 12.11.2012; v red. ot 2016 g (in Russian).]
7. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. [Lang TA, Sesik M. How to describe the statistics in medicine. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011 (in Russian).]
8. Hernandez-Orallo J. ROC curves for regression. Pattern Recognition 2013; 46 (12): 3395–411.
9. Räisänen S, Gissler M, Nielsen HS et al. Social disparity affects the incidence of placental abruption among multiparous but not nulliparous women: a register-based analysis of 1,162,126 singleton births. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 171 (2): 246–51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.009
10. Перетятко Л.П., Стороженко Т.В., Курганова Е.А., Назаров С.Б. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: морфология и морфометрические параметры структурных компонентов базальной децидуальной оболочки. Морфологические ведомости. 2014; 2: 55–63. [Peretiato L.P., Storozhenko T.V., Kurganova E.A., Nazarov S.B. Prezhdevremennaya otsloika normal'no raspolozhennoi platsenty: morfologiya i morfometricheskie parametry strukturnykh komponentov bazal'noi detsidual'noi obolochki. Morfologicheskie vedomosti. 2014; 2: 55–63 (in Russian).]
11. Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Казанцева Е.В., Фролова Н.И. Фетоплацентарная недостаточность. Чита: Областная типография, 2009. [Belokrinitskaya T.E., Chartorizhskaya N.N., Kazantseva E.V., Frolova N.I. Fetoplacental insufficiency. Chita: Oblastnaia tipografiia, 2009 (in Russian).]
12. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 4–9. [Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyapkina L.P. Evoliutsiia predstavlenii o trombofilii i ee roli v problemakh reprodukcii cheloveka. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 2: 4–9 (in Russian).]
13. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (3): 193–201.
14. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия. Парадигмы патобиологии и клиническая практика. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 4–11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Ranniaia i pozdniaia preeklampsia. Paradigmy patobiologii i klinicheskaja praktika. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 10: 4–11 (in Russian).]
15. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullen TM et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. Am J Reprod Immunol 2016; 76 (1): 70–81. DOI: 10.1111/aji.12516
16. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [A genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. Ed. V.S. Baranova. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).]
17. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. J Perinat Med 2018; 46 (4): 411–7. DOI: 10.1515/jpm-2017-0059
18. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. Saudi J Biol Sci 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003
19. Guidelines for Perinatal Care. 8th Edition. ACOG&AAP, 2017.
20. Abramovici A, Gandley RE, Clifton RG et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. BJOG 2015; 122 (13): 1740–7.

21. Eubanks AA, Walz S, Thiel LM. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; p. 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1657088
22. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г. и др. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016; 9: 15–20. [Gryzunova E.M., Sovershaeva S.L., Solov'ev A.G. et al. Sostoianie gemodinamiki v sisteme "mat' – platsenta – plod" u kuriashchikh beremennykh. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 9: 15–20 (in Russian).]
23. Ye Y, Vattai A, Zhang X et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8). DOI: 10.3390/ijms18081651

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Nataly I. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Забайкальском крае

Т.В. Богомазова^{✉1,2}, Т.Н. Чимитдоржиева^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», Улан-Удэ, Россия;

²ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита, Россия;

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Улан-Удэ, Россия

✉bogomazova15@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) за последние 10 лет демонстрирует устойчивый рост данной патологии. ЗНО в настоящее время являются причиной большинства смертей во всем мире. Озабоченность и повышенное внимание к данной проблеме обусловлены устойчивой тенденцией к увеличению заболеваемости раком во всем мире. Эта динамика объясняется рядом субъективных и объективных причин: старение населения, экологические, экономические и другие факторы.

Цель. Оценить заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ) в Забайкальском крае в динамике за 10 лет.

Материалы и методы. Оценка проведена на основании анализа статистических данных, затрагивающего бремя заболеваемости и смертности от ЗНО на территории Забайкальского края и Российской Федерации. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10. Для анализа заболеваемости и смертности использованы стандартизованные показатели. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты. Анализ стандартизованных показателей заболеваемости РШМ на территории Забайкальского края и РФ в динамике в 2007–2017 гг. (на 100 тыс. женского населения) демонстрирует достоверный рост заболеваемости РШМ. На территории РФ отмечается стойкий прирост в среднем на 2,26% ежегодно, прирост в динамике за исследуемый период составил 25,81% и в 2017 г. составил 15,76%. В Забайкальском крае в 2017 г. заболеваемость РШМ составила 41,54‰. В динамике за последние 10 лет данный показатель увеличился на 46,42%, что значительно выше, чем по РФ ($p < 0,01$). Анализ стандартизованных показателей смертности от РШМ в структуре смертности от рака в России в 2017 г. составил 5,18%, что соответствует 10-му месту. Смертность в первый год с момента постановки диагноза составила 14,6%. В группе женщин репродуктивного возраста 30–39 лет смертность от РШМ также была максимальной (23,6%) в сравнении с другими возрастными группами. В Забайкальском крае в 2017 г. смертность от РШМ составила 7,17‰. Данный показатель выше общероссийских значений на 38,41% ($p < 0,01$). В динамике за 10 лет отмечается снижение смертности населения на территории Забайкальского края на 6,39%.

Заключение. Согласно полученным данным можно сделать вывод, что значительное увеличение заболеваемости РШМ и снижение смертности от этой патологии может указывать на некоторый успех в диагностике и лечении данной патологии. В связи с этим поиск новых диагностических и прогностических маркеров на данном этапе актуален при решении этой общероссийской глобальной медико-социальной проблемы.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, рак шейки матки.

Для цитирования: Богомазова Т.В., Чимитдоржиева Т.Н. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Забайкальском крае. Гинекология. 2020; 22 (4): 11–16.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200224

Original Article

Analysis of morbidity and mortality of cervical cancer in Zabaikalskii krai

Tatyana V. Bogomazova^{✉1,2}, Tatyana N. Chimitdorzhieva^{1,3}

¹Buryat State University, Ulan-Ude, Russia;

²Zabaikalskii Regional Perinatal Center, Chita, Russia;

³Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

✉bogomazova15@yandex.ru

Abstract

Relevance. Currently, noncommunicable diseases are responsible for the majority of deaths worldwide. Cervical cancer (CC) is actual medical and social problem. Comparative analysis of morbidity, mortality and state of oncological care in Zabaikalskii krai and Russian Federation was purpose of this study.

Aim. Estimation of morbidity and mortality from cervical cancer in the Zabaikalskii krai in dynamics over 10 years.

Materials and methods. The assessment was carried out on the basis of an analysis of statistical data concerning the burden of morbidity and mortality from cancer in the territory of the Zabaikalskii krai and the Russian Federation. Statistical analysis was performed using the Statistica 10 software. Standardized indicators were used to analyze morbidity and mortality. Differences were considered statistically significant at an error level of $p < 0.05$.

Results. Analysis cervical cancer incidence of the Zabaikalskii krai and the Russian Federation in dynamics from 2007–2017 (100 000 female population) demonstrates a significant increase in the incidence of cervical cancer. On the territory of the Russian Federation, there is a steady increase on average by 2.26% annually, the growth dynamics over this period amounted to 25.81%, and in 2017 amounted to 15.76‰. In the Zabaikalskii krai in 2017, the incidence of cervical cancer was 41.54‰. In dynamics over the past 10 years, this indicator increased by 46.42%, which is significantly higher than in the Russian Federation ($p < 0.01$). The analysis of standardized indicators of mortality from cervical cancer in the structure of mortality from cancer in Russia in 2017 amounted to 5.18%, which corresponds to 10th place. Mortality in the first year since diagnosis was 14.6%. In the group of women of reproductive age 30–39 years, mortality from cervical cancer was also maximum (23.6%) compared with other age groups. Mortality from cervical cancer in the Zabaikalskii krai was 7.17‰ in 2017. This indicator is higher than the all-Russian values by 38.41% ($p < 0.01$). In dynamics over 10 years, a decrease in mortality in the Zabaikalskii krai by 6.39% is noted.

Conclusion. It should be noted that a significant increase in the incidence of cervical cancer, and a decrease in mortality from this pathology, may indicate some success in the diagnosis and treatment of this pathology. In this regard, the search for new diagnostic, prognostic and predictive markers at this stage is relevant in solving this all-Russian medical and social problem.

Key words: morbidity, mortality, cervical cancer.

For citation: Bogomazova T.V., Chimitdorzhieva T.N. Analysis of morbidity and mortality of cervical cancer in Zabaikalskii krai. Gynecology. 2020; 22 (4): 11–16.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200224

Введение

Рак является одной из ведущих проблем общественного здравоохранения повсеместно [1]. Рак шейки матки (РШМ) является наиболее предотвратимым из всех основных злокачественных опухолей человека. В структуре злокачественных процессов среди женского населения злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки занимают 1-е место в когорте пациенток молодого репродуктивного возраста 15–39 лет и являются также наиболее распространенной причиной смерти от ЗНО в развивающихся странах. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения эта статистика намного хуже в слаборазвитых и развивающихся странах. В развивающихся и слаборазвитых странах РШМ считается наиболее распространенным или одним из самых распространенных видов рака с ежегодной заболеваемостью около 440 тыс. новых случаев. Приблизительно 570 тыс. случаев РШМ и 311 тыс. случаев смерти от этого заболевания произошли в 2018 г. во всем мире. РШМ был 4-м по распространенности раком среди женщин после рака молочной железы (2,1 млн слу-

чаев), колоректального рака (0,8 млн) и рака легких (0,7 млн). Стандартизованный показатель заболеваемости составил 13,1 на 100 тыс. женщин во всем мире и широко варьировал между странами, причем показатели варьировали от менее 2 до 75 на 100 тыс. женщин (рис. 1). РШМ был основной причиной смерти от рака у женщин в восточной, западной, средней и южной частях Африки. Самая высокая заболеваемость отмечалась в Эсватини, в данном государстве приблизительно у 6,5% женщин развивается РШМ в возрасте до 75 лет. Китай и Индия вместе составили более 1/3 глобального бремени РШМ: 106 тыс. случаев в Китае и 97 тыс. случаев в Индии, 48 тыс. смертей в Китае и 60 тыс. смертей в Индии. Во всем мире средний возраст на момент постановки диагноза РШМ составлял 53 года, в диапазоне от 44 лет (Вануату) до 68 лет (Сингапур).

Средний возраст смерти от РШМ составил 59 лет, в диапазоне от 45 лет (Вануату) до 76 лет (Мартиника). РШМ входит в тройку самых распространенных видов рака, поражающих женщин моложе 45 лет в 146 (79%) из 185 обследованных стран. Около 84% всех случаев РШМ и 88%

Рис. 1. Географическое распределение заболеваемости РШМ по странам (стандартизованный показатель), 2018 г. [GLOBOCAN 2018 IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)]

Fig. 1. Geographic distribution of cervical cancer incidence by country (standardized indicator), 2018. [GLOBOCAN 2018 IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)]

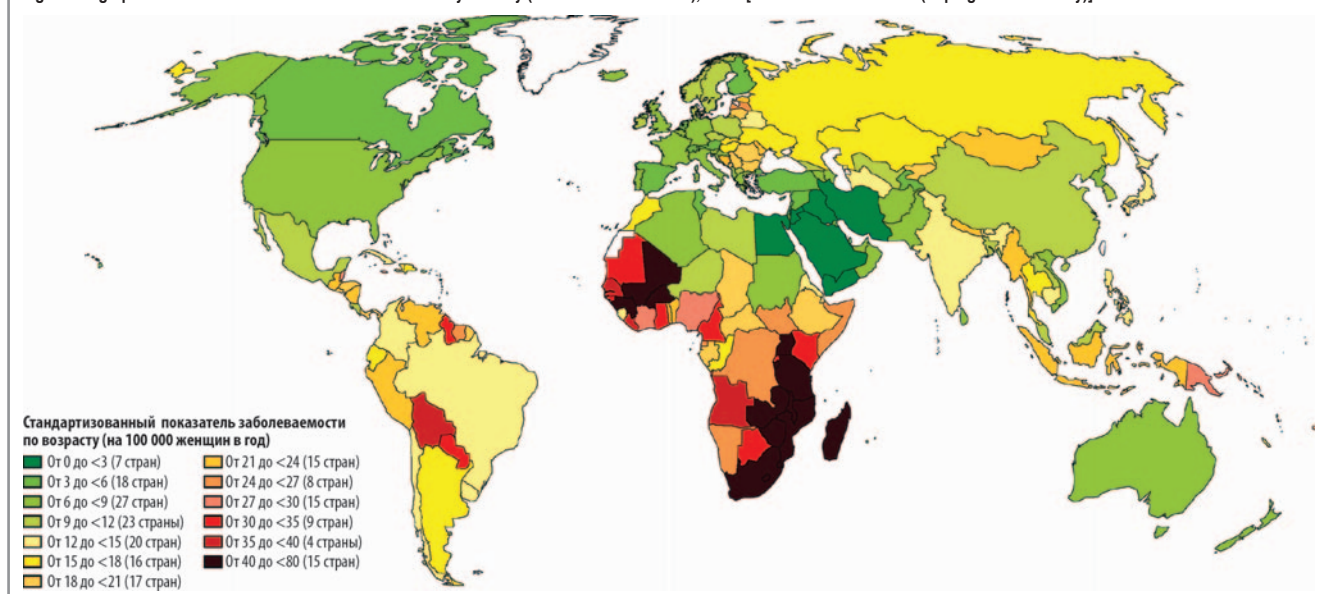


Рис. 2. Географическое распределение смертности от РШМ по странам (стандартизованный показатель), 2018 г. [GLOBOCAN 2018 IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)]

Fig. 2. Geographic distribution of mortality from cervical cancer by country (standardized indicator), 2018. [GLOBOCAN 2018 IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)]

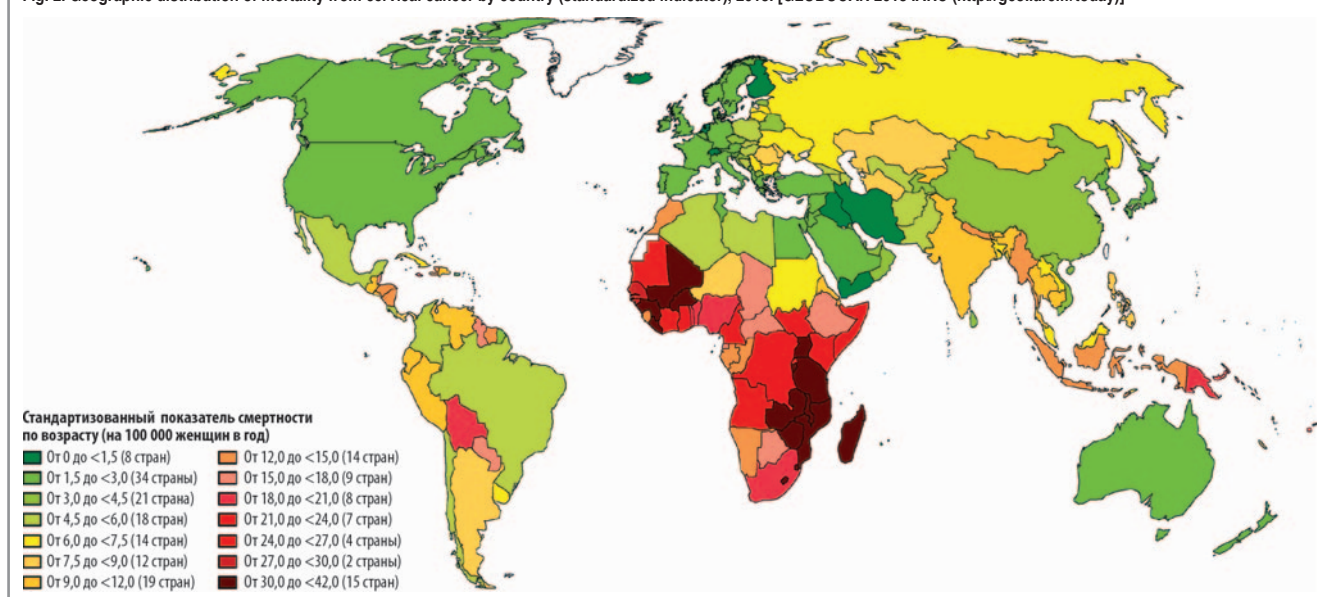
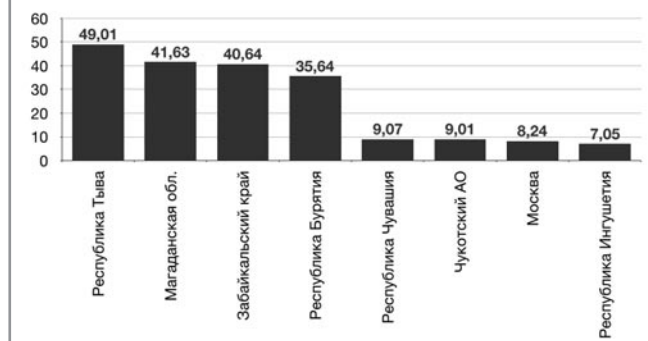


Рис. 3. Стандартизированные показатели заболеваемости РШМ (%) на территории РФ в 2018 г.

Fig. 3. Standardized indicators of cervical cancer incidence (%) in the Russian Federation in 2018.



всех смертей от данного заболевания произошли в странах с ограниченными ресурсами (рис. 2).

Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что более чем у 30% больных на данных территориях заболевание диагностировано на поздних стадиях [2]. Это является результатом ограниченного доступа к эффективному скринингу, поэтому заболевание часто выявляется на более поздних, запущенных стадиях.

В течение последних десятилетий наблюдались стабилизация и снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ в странах с высоким индексом человеческого развития, таких как Австралия, Новая Зеландия, США и страны Восточной и Западной Европы. Причины этих изменений связаны с улучшением ранней диагностики опухолей и внедрением эффективных скрининговых программ. В России ЗНО шейки матки занимают 2-е место в структуре онкопатологии у женщин репродуктивного возраста до 45 лет. Заболеваемость РШМ неуклонно растет и, к сожалению, имеет тенденцию к омоложению, причем за последние 10 лет она увеличилась в среднем на 24% [3]. К ведущим факторам риска возникновения ЗНО шейки матки относят:

- 1) вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) – его роль в развитии РШМ была установлена немецким физиологом Н. Zur Hausen [4–7], современные исследования доказывают, что более 90,0% случаев заболевания РШМ ассоциированы с ВПЧ ВКР;
- 2) предраковые состояния шейки матки и семейный анамнез;
- 3) хламидийная инфекция;
- 4) иммуносупрессия;
- 5) герпесвирусная инфекция;
- 6) раннее начало половой жизни и ранние первые роды, частая смена половых партнеров, число половых партнеров более 4;
- 7) отказ от контрацептивов барьерного типа;
- 8) воспалительные и венерические заболевания генитального тракта;
- 9) множественные беременности;
- 10) интенсивное курение, не только активное, но и пассивное, снижающее иммунную защиту, несоблюдение диеты, низкий социально-экономический статус;
- 11) ионизирующее излучение, загрязнение окружающей среды;

11) длительное применение, более 10 лет, комбинированных оральных контрацептивов [4–11].

Половая передача ВПЧ-инфекции повсеместна, но показатели РШМ варьируют в широких пределах, что связано с эффективностью профилактических программ. По статистическим данным около 291 млн женщин во всем мире являются носителями ВПЧ. На ранних стадиях развития РШМ, ассоциированного с ВПЧ, протекает бессимптомно. ВПЧ ВКР может оставаться необнаруженным, если не проводится своевременный скрининг, и в это время вирус интегрируется в клетку и может проявлять онкогенную

трансформацию, ведущую к развитию ЗНО шейки матки. Папилломавирусная инфекция в эпителии шейки матки приводит к изменениям в геноме хозяина, что приводит к молчанию различных факторов, подавляющих опухоль, с одной стороны, и индуцирует aberrантное функционирование различных факторов, стимулирующих опухоль, – с другой. Дисбаланс и нестабильность от различных онкогенных факторов, вызванных папилломавирусной инфекцией в геноме хозяина эпителиальных клеток шейки матки, приводят к неопластическому прогрессированию в течение многих лет. Тем не менее тяжесть результатов в отношении развития РШМ зависит от конкретных подтипов ВПЧ. На сегодняшний день 216 подтипов ВПЧ идентифицированы и классифицированы как типы низкого, среднего и высокого риска. В то время как подтипы низкого и среднего риска обладают низким потенциалом к злокачественной трансформации, подтипы высокого риска, особенно типы 16 и 18, являются основными промоторами неопластической трансформации. Основные онкопротейны Е5, Е6 и Е7, кодируемые геномом ВПЧ, являются основными факторами онкогенеза в нормальном эпителии шейки матки. Онкогенные белки Е6 и Е7 генома HPV обладают способностью перепрограммировать геном хозяина, протеом и внутриклеточную сигнальную сеть в эпителиальной нише шейки матки, чтобы поддерживать и стимулировать вирусный онкогенез. За последние несколько десятилетий заболеваемость РШМ и показатели смертности во многих странах снизились. В дополнение к скринингу (если имеется) эти сокращения объясняются факторами, связанными либо с повышением среднего социально-экономического уровня, либо с уменьшением риска персистирующей инфекции ВПЧ ВКР из-за улучшения гигиены половых органов, снижения паритета и снижения распространенности венерических заболеваний [5]. Благоприятное воздействие программ цитологического скрининга на население ускорило снижение уровня РШМ после их внедрения во многих европейских странах. В 2018 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 17 766 случаев РШМ. Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом РШМ в 2018 г. составил 52,2 года. Неблагоприятными районами по развитию ЗНО шейки матки на территории РФ по-прежнему остаются: Республика Тыва – 49,01%, Республика Бурятия – 35,64%, Магаданская область – 41,63%, Забайкальский край – 40,64%. Наиболее благоприятными территориями по заболеваемости РШМ в России являются Республика Ингушетия – 7,05%, Республика Чувашия – 9,06%, Москва – 8,24%, Чукотский автономный округ – 9,01% (рис. 3).

В 2018 г. от ЗНО шейки матки на территории РФ умерли 6392 женщины. При оценке динамики смертности от РШМ отмечается стабилизация показателя, что в первую очередь связано с улучшением программ первичной и вторичной профилактики, усовершенствованием диагностики и своевременным оперативным лечением. Но несмотря на это, в то же время уровень заболеваемости РШМ среди женщин молодого репродуктивного возраста неуклонно растет, что, безусловно, требует совершенствования методов скрининга [3]. Вызывает тревогу рост заболеваемости и смертности от РШМ в Забайкальском крае [2, 3, 8, 12–20]. Для населения России заболеваемость ЗНО является острой медицинской и социальной проблемой, занимающей ведущее место в определении уровня временной и стойкой утраты трудоспособности, снижающей среднюю продолжительность жизни женского населения, наносящей непоправимый экономический ущерб обществу и, безусловно, приводящей к снижению репродуктивного потенциала населения, которое в условиях демографического кризиса оказывает выраженное негативное влияние. Неинфекционные заболевания в настоящее время являются причиной большинства смертей во всем мире, и ожидается, что рак будет основной причиной смерти и единственным наиболее важным препятствием для увеличения продолжительности жизни в каждой стране мира в XXI в. Особо пристальное внимание и определенную обеспокоенность вызывает РШМ в связи с неуклонным ростом данной патологии,

Таблица 1. Абсолютное число впервые в жизни установленного диагноза РШМ в 2007–2017 гг.

Table 1. The absolute number of newly diagnosed cervical cancer in 2007–2017

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Показатель	13 419	13 807	14 351	14 719	14 834	15 051	15 427	16 130	16 710	17 212	17 587

Таблица 2. Заболеваемость РШМ на территории РФ в 2007–2017 гг.

Table 2. The incidence of cervical cancer in the Russian Federation in 2007–2017

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Показатель	12,48	12,84	13,4	13,71	13,7	13,9	14,17	14,47	15,01	15,45	15,76

Таблица 3. Оценка кумулятивного риска развития РШМ в возрастной группе 0–74 лет в 2007–2017 гг.

Table 3. Assessment of the cumulative risk for cervical cancer in the 0 to 74-year-old age group in 2007–2017

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Показатель	1,25	1,28	1,32	1,36	1,35	1,37	1,4	1,43	1,48	1,51	1,56

несмотря на внедрение и разработку новых скрининговых и профилактических мер по борьбе с ней [8, 9]. При выявлении на ранних стадиях, при прохождении регулярного Пап-теста РШМ является одним из наиболее успешно поддающихся лечению раковых заболеваний; тем не менее большинство видов РШМ встречается у женщин, которые никогда не проходили тест Папаниколау. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) в течение длительного времени предшествуют развитию РШМ, поэтому именно своевременное выявление CIN 2 и CIN 3, в том числе и преинвазивного рака, должно быть основной целью организованного скрининга и профилактики РШМ [4]. Целью Всемирной организации здравоохранения является снижение бремени РШМ до менее чем 4 на 100 тыс. женщин во всем мире путем вакцинации 90% всех девочек в возрасте 15 лет, двойного скрининга 70% женщин в возрасте 35–45 лет и лечения не менее 90% всех предраковых поражений, обнаруженных во время скрининга. По оценкам разработчиков, эта цель может быть достигнута в течение нескольких десятилетий в странах с высокими ресурсами, в странах с низкими ресурсами требуется огромный временной промежуток, по прогнозам – до 100 лет.

Цель исследования – оценить показатели заболеваемости и смертности от РШМ в Забайкальском крае в динамике за 10 лет.

Материалы и методы

Оценка проведена на основании анализа статистических данных, касающихся заболеваемости и смертности от ЗНО на территории Забайкальского края и РФ. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10. Для анализа заболеваемости и смертности использованы стандартизованные показатели. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Заболеваемость РШМ на территории РФ и в Забайкальском крае

Ежегодно в мире регистрируется в среднем 528 тыс. новых пациентов с РШМ и 266 тыс. смертей от этого заболевания. В РФ в 2017 г. зарегистрировано 335 275 случаев рака. Наибольший удельный вес в данной когорте приходится на ЗНО женской репродуктивной системы – 39,2%.

В структуре заболеваемости и смертности от рака женской репродуктивной системы РШМ занял 3-е место в 2017 г. Отмечен прирост показателя заболеваемости РШМ в когорте пациентов молодого репродуктивного возраста до 30 лет – 6,2% [2, 3, 8, 12–20]. При детальном анализе отмечается неуклонный рост заболеваемости РШМ в динамике за последние 10 лет (табл. 1; рис. 4).

В 2017 г. на территории РФ выявлено 17 587 новых случаев ЗНО шейки матки, что на 25,81% больше в сравнении с 2007 г. (13 419) [20]. Динамика показателей заболеваемости цервикальным раком за исследуемый период характеризовалась высокими темпами роста – от 12,48 до 15,76‰ (прирост 25,81% при среднегодовом темпе 2,26%) [1–3, 12–20] (табл. 2).

Рис. 4. Абсолютное число впервые в жизни установленного диагноза РШМ в 2007–2017 гг.

Fig. 4. The absolute number of newly diagnosed cervical cancer in 2007–2017.

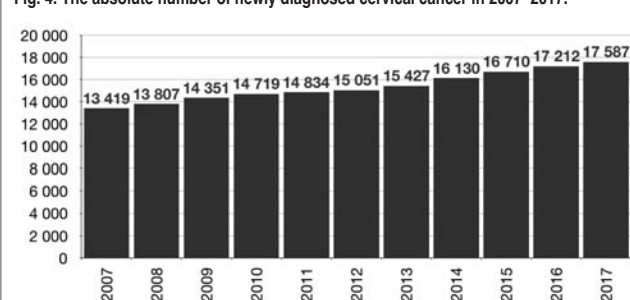
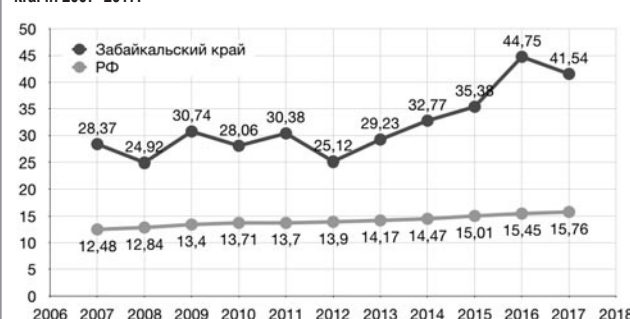


Рис. 5. Заболеваемость РШМ на территории РФ и Забайкальского края в 2007–2017 гг.

Fig. 5. The incidence of cervical cancer in the Russian Federation and the Zabaikalskii krai in 2007–2017.



В возрастной группе 30–34 лет заболеваемость РШМ была максимальной (23,76%) по сравнению с другими возрастными группами. На ранних (I–II) стадиях заболевание выявляется у 65,6% пациенток [18]. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РШМ в 2007 г. – 52,6 года, в 2017 – 52,1. Важно отметить, что данный показатель имеет тенденцию к омоложению.

В Забайкальском крае в 2017 г. заболеваемость РШМ составила 41,54‰ (рис. 5). В динамике за последние 10 лет данный показатель увеличился на 46,42%, что значительно выше, чем по РФ ($p < 0,01$).

При оценке кумулятивного риска развития ЗНО в возрастной группе 0–74 лет в период 2007–2017 гг. также отмечается стойкое повышение данного показателя (табл. 3).

Смертность от РШМ на территории РФ и в Забайкальском крае

В структуре смертности женщин от ЗНО наибольшую долю занимают ЗНО молочной железы (16,4%). Далее следуют новообразования толстой кишки, колоректальный рак (9,9%), рак желудка (8,8%), органов дыхательной си-

Таблица 4. Смертность от РШМ на территории РФ в 2007–2017 гг.

Table 4. Mortality from cervical cancer in the Russian Federation in 2007–2017

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Показатель	5,11	4,99	5,13	5,12	5,27	5,23	5,35	5,18	5,39	5,26	5,18

Рис. 6. Смертность от РШМ на территории РФ и Забайкальского края в 2007–2017 гг.

Fig. 6. Mortality from cervical cancer in the Russian Federation and the Zabaikalskii kraj in 2007–2017.



стемы: трахеи, бронхов, легких (7,1%), поджелудочной железы (6,7%), прямой кишки (5,9%), лимфатической и кровеносной системы (5,8%), яичников (5,7%), тела (4,9%) и шейки матки (4,8%). Структура смертности от ЗНО в разных возрастных и гендерных группах населения имеет принципиальное различие. В когорте 0–29 лет смертность от ЗНО лимфатической и кровеносной системы составляет 30,7%, мозга и других частей центральной нервной системы – 20,0%, мышечной ткани – 7,9% и костей – 6,1%. Роль РШМ и яичников как причина смерти для женщин в возрасте до 30 лет остается очень значительной (7,1 и 3,4%). В возрастной группе 40–49 лет основной причиной смерти являются злокачественные опухоли молочных желез (23,5%), шейки матки (17,3%), яичников (8,1%), желудка (6,5%); 50–59 лет – молочной железы (21,34%), яичников (8,7%), трахеи, бронхов, легких (7,3%), шейки матки (7,2%), желудка (6,6%), толстой кишки (6,4%); 60–69 лет – опухоли молочных желез (17,6%), толстой кишки (8,7%), желудка (7,8%); после 70 лет – опухоли молочной железы (13,2%), толстой кишки (12,9%), желудка (10,6%). Смертность от ЗНО у женщин в 2017 г. была максимальной в Красноярском крае (105,5%), Санкт-Петербурге (102,4%), Забайкальском крае (101,5%), Республике Бурятия (101%) и Сахалинской области (100,6%). Средний возраст умерших в 2007 г. – 58,3 года, в 2017 г. – 57,4 года.

При оценке динамики показателей смертности населения России от ЗНО за период 2007–2017 гг. наблюдается прирост на 4,31%, среднегодовой темп прироста – 0,42%, этот показатель в 2017 г. составил 5,18% (табл. 4).

В 2017 г. ЗНО шейки матки на территории РФ в структуре смертности от ЗНО заняли 10-е ранговое место, данный показатель составил 5,18%. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 14,6%. В возрастной группе 30–39 лет смертность от РШМ также была максимальной (23,6%) по сравнению с другими возрастными группами [18].

В Забайкальском крае в 2017 г. смертность от РШМ составила 7,17д. Данный показатель выше общероссийских значений на 38,41%. В динамике за 10 лет отмечается снижение смертности населения на территории Забайкальского края на 6,39% (рис. 6).

Заключение

Следует отметить, что значительное увеличение заболеваемости РШМ и снижение смертности от этой патологии могут указывать на некоторые успехи в диагностике и лечении данной проблемы. Период развития РШМ – довольно длительный, последовательный процесс, который следует прекратить на стадии диспластических процессов шейки матки. Разработка и внедрение эффективного метода первичной профилактики РШМ путем вакцинации против под-

типов ВПЧ высокого риска, возможно, остаются наиболее важным недавним достижением в отношении РШМ. Бивалентные и четырехвалентные вакцины против ВПЧ, впервые появившиеся в продаже в 2006 г., показали, что каждая из них более чем на 90% эффективна в профилактике ВПЧ типов 16 и 18 высокого риска. В странах, где были введены программы вакцинации против ВПЧ, отмечается значительное снижение заболеваемости ЗНО шейки матки, ожидается, что уровень заболеваемости раком будет снижен в связи с сокращением типов ВПЧ высокого риска и дисплазии шейки матки. Несомненно, скрининг на основе выявления ВПЧ более эффективен для выявления предраковых заболеваний шейки матки, чем оригинальные цитологические методы, такие как скрининг-тест Папаниколау. Но, к сожалению, на данном этапе развития здравоохранения внедрение этих более современных и эффективных видов профилактики и скрининга возможно не на всех территориях, чаще всего это ограничено стоимостью, отсутствием приверженности населения профилактическим осмотрам, удаленностью и недоступностью прохождения скрининговых программ в связи с особенностями расположения населенных пунктов, проблемами и трудностями в достижении адекватной вакцинации целевого подросткового населения. Плохая инфраструктура и финансовые проблемы также ограничивают возможности хирургического и химиолучевого лечения, которое может помочь в лечении РШМ на ранней стадии. В связи с этим поиск новых диагностических и прогностических маркеров на данном этапе актуален при решении этой глобальной медико-социальной проблемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009.
[Malignant neoplasms in Russia in 2007 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2009 (in Russian).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011.
[Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2011 (in Russian).]
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2019.
[Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2019 (in Russian).]
4. Crosbie EJ et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013; 382 (9895): 889–99.
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2012.
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative re-analysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609–21.

7. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1244–9.
8. Available from: <https://www.iarc.fr>
9. The Global Cancer Observatory. <http://gco.iarc.fr>
10. Bray F et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin* 2018; 0: 1–31. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics, 2012. *Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
12. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.
[Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2010 (in Russian).]
13. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012.
[Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2012 (in Russian).]
14. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2013.
[Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2013 (in Russian).]
15. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2014.
[Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2014 (in Russian).]
16. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2015.
[Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2015 (in Russian).]
17. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2016.
[Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2016 (in Russian).]
18. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2017.
[Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2017 (in Russian).]
19. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2018.
[Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2018 (in Russian).]
20. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2019.
[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii", 2019 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Богомазова Татьяна Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО БГУ, врач-акушер-гинеколог отделения гинекологии ГБУЗ ЗКПЦ.
E-mail: bogomazova15@yandex.ru

Чимитдоржиева Татьяна Намжиловна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической помощи, врач высшей категории ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко», доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом педиатрии ФГБОУ ВО БГУ

Tatyana V. Bogomazova – Research Assistant, Buryat State University, Zabaikalskii Regional Perinatal Center. E-mail: bogomazova15@yandex.ru

Tatyana N. Chimitdorzhieva – Cand. Sci. (Med.), Semashko Republican Clinical Hospital, Buryat State University

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии

Е.В. Кульчавеня^{✉1,2}, А.А. Бреусов³

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск, Россия

✉urotub@yandex.ru

Аннотация

Введение. Структура инфекций нижних мочевыводящих путей имеет четко выраженные гендерные различия. Микробиота влагалища является ключевым фактором в патогенезе инфекций нижних мочевыводящих путей: аэробный вагинит предрасполагает к их инфицированию и повышает частоту развития цистита в 2,9 раза.

Цель. Определить эффективность нифуратела как монотерапии у больных хроническим циститом с сопутствующим бактериальным вагинозом (БВ).

Материалы и методы. Дизайн исследования: открытое несравнительное пилотное одноцентровое проспективное исследование, в которое вошли 23 пациентки, страдающие рецидивирующим циститом и БВ. Всем женщинам проведена монотерапия нифурателом (Макмирор производства Doppel Farmaceutici S.r.l., Италия) в таблетках по 200 мг трижды в день в течение 7 дней. Контрольные визиты осуществляли через 7, 90 и 180 дней.

Результаты. БВ диагностирован у всех пациенток; у 19 (82,6%) женщин также обнаружен кандидоз влагалища. По окончании терапии у 17 (73,9%) пациенток отмечен отличный результат, у 4 (17,4%) – существенное улучшение, отсутствие эффекта – у 2 (8,7%). Через 3 мес после окончания терапии из 22 оставшихся в исследовании пациенток 18 (81,8%) жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Клинический анализ мочи у них в норме. Молекулярно-генетическое исследование биоценоза влагалища выявило умеренный дисбиоз; *Candida* spp. определялась только в 3 (13,6%) случаях. На 4-й визит явились 18 пациенток. В течение полугода после завершения монотерапии нифурателом пациентки не предъявляли жалоб. У всех восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp.

Заключение. Монотерапия пациенток с рецидивирующим циститом и БВ высокоэффективна в отношении обоих заболеваний: у 73,9% женщин достигнута стойкая нормализация анализов мочи и микробиоты влагалища, прекращение бактериурии. Двухнаправленное действие нифуратела позволяет избежать полипрагмазии у данной категории пациенток.

Ключевые слова: цистит, хронический цистит, острый цистит, рецидивирующий цистит, бактериальный вагиноз, нитрофураны, нифурател, Макмирор.

Для цитирования: Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. Гинекология. 2020; 22 (4): 17–21.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275

Original Article

Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy

Ekaterina V. Kulchavenya^{✉1,2}, Aleksandr A. Breusoff³

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Medical Center "Biover", Novosibirsk, Russia

✉urotub@yandex.ru

Abstract

Background. The structure of lower urinary tract infections has clear sex-based differences. The vaginal microbiota is a key factor in the pathogenesis of lower urinary tract infections: aerobic vaginitis predisposes to infection and increases the incidence of cystitis by 2.9 times.

Aim. To determine the effectiveness of Nifuratel as monotherapy in patients with chronic cystitis and concomitant bacterial vaginosis (BV).

Materials and methods. Study design: an open-label, non-comparative, pilot, single-center, prospective study, which included 23 patients with recurrent cystitis and BV. All women received monotherapy with Nifuratel (Macmiror manufactured by Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy) in tablets of 200 mg 3 times a day for 7 days. Control visits were performed in 7.90 and 180 days.

Results. BV was diagnosed in all patients; 19 (82.6%) women also had vaginal candidiasis. At the end of therapy, 17 (73.9%) patients showed an excellent outcome, 4 (17.4%) – a significant improvement, 2 (8.7%) – no effect. After the end of three-month therapy, 18 (81.8%) out of 22 patients who left in the study had no complaints of urinary disorders or vaginal discharge. Their urinalyses were normal. Molecular genetic analysis of the vaginal biocenosis showed moderate dysbiosis; *Candida* spp. was revealed only in 3 (13.6%) cases. 18 patients came for the 4th visit. Within six months after the end of monotherapy with Nifuratel, the patients had no complaints. They all achieved the recovery of vaginal normocenosis with a sufficient amount of *Lactobacillus* spp.

Conclusion. Monotherapy in patients with recurrent cystitis and BV is highly effective for both diseases: 73.9% of women achieved stable normalization of urine and vaginal microbiota analyzes, removal of bacteriuria. The bi-directional action of Nifuratel allows to avoid polypharmacy in this category of patients.

Key words: cystitis, chronic cystitis, acute cystitis, recurrent cystitis, bacterial vaginosis, nitrofurans, Nifuratel, Macmiror.

For citation: Kulchavenya E.V., Breusoff A.A. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. Gynecology. 2020; 22 (4): 17–21.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275

Введение

Структура инфекций нижних мочевыводящих путей имеет четко выраженные гендерные различия: в возрасте до 55 лет значительно чаще болеют женщины, и лишь в более старшем возрасте отмечается выравнивание пропорции, в основном за счет развития у пожилых мужчин доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1]. Причины кроются как в анатомических особенностях (у женщин уретра короткая и широкая, до 27% отмечается ее гипермобильность, или наружное отверстие располагается низко, что облегчает проникновение инфекции из влагалища), так и в онтофилогенетическом единстве мочевой и

половой систем. Треугольник мочевого пузыря имеет общее происхождение с влагалищем и представляет собой эндокринно-рецепторный орган. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льебо, как и эпителий влагалища, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла соответственно гормональным сдвигам. В многослойном плоском эпителии этой зоны мочевого пузыря тоже происходит синтез гликогена – субстрата для молочной кислоты. Постоянная циклическая десквамация и цитоллиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает

Рис. 1. Структура жалоб больных рецидивирующим циститом, ассоциированным с БВ (n=23).

Fig. 1. The structure of complaints in patients with recurrent cystitis associated with BV (n=23).

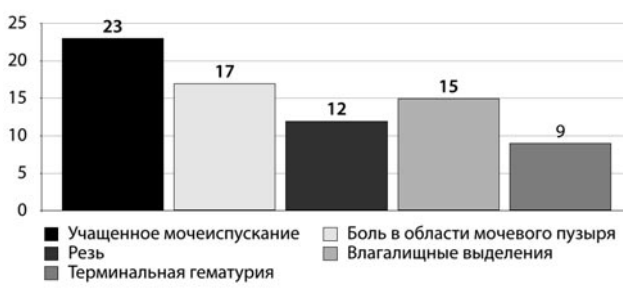


Рис. 2. Структура бактериурии больных рецидивирующим циститом, ассоциированным с БВ (n=23), %.

Fig. 2. The structure of bacteriuria in patients with recurrent cystitis associated with BV (n=23), %.

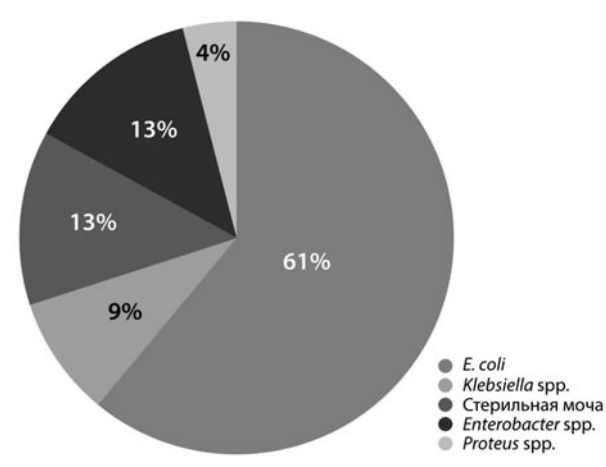
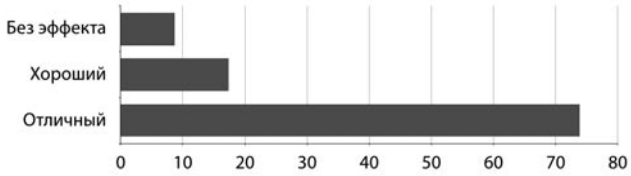


Рис. 3. Непосредственные результаты лечения (n=23).

Fig. 3. Immediate outcomes of treatment (n=23).



кислотность мочи) представляют собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища [1, 2]. Любое нарушение в женской половой системе закономерно вызывает расстройство в мочевого. Таким образом, существуют гендерные предпосылки к возникновению и рецидивированию цистита.

Цистит у женщин – одно из наиболее частых заболеваний в урологической и терапевтической практике [3]. К сожалению, до того, как попасть к специалисту, пациентка, как правило, пытается поставить диагноз и подобрать лечение самостоятельно, руководствуясь советами работников аптек и пользователей Интернета. Бесконтрольный прием антибиотиков не только ведет к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, но и маскирует туберкулез мочеполовой системы [4, 5].

Хорошо известны и другие негативные последствия бесконтрольной антибактериальной терапии – в первую очередь это дисбиоз кишечника и влагалища. Клинические проявления нарушения кишечного микробиоценоза варьируют по степени тяжести от легкой диареи до тяжелого колита со смертельным исходом и могут проявляться отсроченно: зафиксированы случаи развития псевдомембранозного ко-

лита спустя 2 мес после завершения курса антибактериальной терапии.

Как известно, микрофлора организма человека подразделяется на индигенную (постоянно присутствует в больших количествах, входит в состав нормофлоры) и транзиторную (занесенные непатогенные микроорганизмы из других биотопов или внешней среды). Дисбиоз влагалища в современной литературе трактуется как бактериальный вагиноз (БВ); по определению Всемирной организации здравоохранения – это эндогенная инфекция репродуктивного тракта человека, связанная с нарушением равновесия между нормальной вагинальной флорой в сторону избыточного роста анаэробных бактерий и недостатка нормальной лактобациллярной флоры [6]. Иными словами, БВ является инфекционным невоспалительным синдромом, характеризующимся заменой нормальной микрофлоры влагалища (до 95% это *Lactobacillus* spp.) на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. Высокоспецифическим маркером рецидивирующего БВ считается также *Atopobium vaginae*, выявляемый с помощью молекулярно-биологических методов лабораторной диагностики. Особенностью *A. vaginae* считается устойчивость к препаратам группы нитроимидазолов, что требует использования альтернативных метронидазолу схем лечения [7, 8]. БВ создает предпосылки для развития вульвовагинального кандидоза, поскольку изменение показателя pH обеспечивает благоприятные условия для адгезии грибов рода *Candida* к слизистой оболочке влагалища.

Формируется порочный круг: больная рецидивирующим циститом, особенно посткоитальным, почти непрерывно принимает антибиотики, что ведет к развитию нарушения баланса микрофлоры влагалища, кандидоза и появлению дискомфорта в области вульвы и уретры, что многие пациентки считают обострением цистита и достаточным поводом для повторного приема антибактериальных препаратов. Рутинный подход предполагает назначение препаратов для купирования явлений воспаления мочевого пузыря и одновременно назначение лечения по поводу БВ. Современные пациентки, как правило, отличаются коморбидностью и получают определенную терапию по поводу своих сопутствующих заболеваний. В этой ситуации бывает сложно учесть все взаимодействия принимаемых препаратов, следует стремиться максимально избегать полипрагмазии. Такую возможность больным рецидивирующим циститом в сочетании с БВ предоставляет нифурател – противомикробное средство из группы нитрофуранов. Нифурател оказывает противопаразитарное, противогрибковое и антибактериальное действие; полностью выводится из организма почками (30–50% в неизмененном виде). Будучи высокоактивным в отношении таких типичных уропатогенов, как *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Acinetobacter* spp., грибов рода *Candida*, нифурател является показанным при инфекциях мочевой системы любой локализации (пиелонефрит, цистит, уретрит).

Цель исследования – определить эффективность нифуратела как монотерапии у больных хроническим циститом с сопутствующим БВ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое несравнительное пилотное одноцентровое проспективное исследование, в которое вошли 23 пациентки, страдающие рецидивирующим циститом и БВ.

Критерии включения:

- возраст 18–45 лет;
- диагноз «рецидивирующий (хронический) цистит в стадии обострения»;
- диагноз БВ.

Критерии исключения:

- заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, сифилис, хламидиоз);
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- беременность, лактация;

- альтернативные инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения;
- интеркуррентные соматические заболевания в стадии декомпенсации.

При поступлении всем женщинам выполняли комплекс развернутого клинико-лабораторного обследования. Детально изучали анамнез, в том числе эпидемический. Проводили гинекологическое исследование с забором материала (соскоб слизистой влагалища) для анализа молекулярно-генетическим методом с помощью тест-системы «Фемофлор».

Исследовали среднюю порцию мочи для количественного определения лейкоцитурии. Микробиологическое исследование мочи выполняли посредством времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия). Видовую идентификацию и выявление антибиотикорезистентности осуществляли на комбинированных панелях BD PhoenixTM с применением автоматической системы идентификации микроорганизмов и определения антибиотикочувствительности Phoenix 100 (Becton Dickinson, США).

Всем пациенткам проведена монотерапия нифурателом (Макмирор производства Doppel Farmaceutici S.r.l., Италия) в таблетках по 200 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Всего пациентки осуществляли **4 визита**:

- 1-й – скрининг, включение в исследование, начало терапии;
- 2-й – на 8-й день, сразу после приема последней дозы нифуратела;
- 3-й – через 3 мес после окончания терапии, так как БВ считается рецидивирующим, если обострение наступает через 3 мес;
- 4-й, финальный, – через 6 мес после окончания терапии, так как цистит считается рецидивирующим, если обострение возникает 1 раз в полгода или 3 раза в год.

На каждом визите проводили весь цикл клинико-лабораторной диагностики. При возникновении рецидива пациентки сразу обращались в клинику. Женщины с рецидивом цистита или неэффективностью лечения получали альтернативную терапию и из дальнейшего исследования исключались.

Оценку эффективности монотерапии нифурателом при хроническом рецидивирующем цистите в сочетании с БВ выполняли по следующим показателям:

- нормализация/существенное улучшение анализа мочи;
- прекращение бактериовыделения/уменьшение степени бактериурии;
- исчезновение/уменьшение дизурии;
- прекращение/уменьшение избыточных влагалищных выделений;
- нормализация/существенное улучшение микробиоценоза влагалища по результатам молекулярно-генетического

исследования с использованием тест-системы «Фемофлор».

Безопасность монотерапии нифурателом определяли путем качественной и количественной оценки нежелательных явлений.

Результаты

На момент обращения жалобы на учащенное мочеиспускание предъявляли все 23 пациентки, на резь в конце мочеиспускания – 17 (73,9%), боль в области мочевого пузыря при его наполнении – 12 (52,2%), умеренные или обильные влагалищные выделения с неприятным запахом – 19 (82,6%). Выделение капель крови в конце мочеиспускания отмечали 9 (39,1%) женщин. У всех одновременно регистрировались не менее 2 симптомов. Наглядно структура жалоб представлена на рис. 1.

Бактериурия степенью не менее 10^4 КОЕ/мл выявлена у 20 (86,9%) пациенток.

Характеристика уропатогенов представлена на рис. 2.

Таким образом, в микробном пейзаже преобладала кишечная палочка; нифурател активен в отношении всего спектра обнаруженных уропатогенов. При оценке резистентности патогенной микрофлоры установлено, что все штаммы чувствительны по отношению к карбапенемам, фосфомидину и нитрофурантоину. Устойчивость к фторхинолонам имели 14 (70,0%) изолятов, цефалоспорином III поколения – 8 (40,0%) штаммов, амоксицилину – 15 (75,0%) изолятов, гентамицину – 5 (25,0%) штаммов. Высокий уровень резистентности патогенов определялся многолетним предшествующим приемом антибиотиков.

С помощью теста «Фемофлор» определили состав аэробной и анаэробной условно-патогенной микрофлоры влагалища. Выраженный дисбиоз обнаружен у всех пациенток; у 19 (82,6%) женщин также выявлен кандидоз влагалища.

Лечение завершили и явились на контрольные визиты все пациентки.

На 2-м визите (по окончании терапии) 17 (73,9%) пациенток никаких жалоб не предъявляли, 4 (17,4%) отметили существенное улучшение, 2 (8,7%) сочли изменение в своем состоянии незначительным. Исходная пиурия полностью прекратилась у 18 (78,3%) женщин, у 4 (17,4%) сохранялась лейкоцитурия, не превышающая 6000 клеток в 1 мл мочи, у 1 (4,3%) пациентки положительной динамики по анализу мочи не отмечено; у нее также сохранялась дизурия. Этой пациентке назначено альтернативное лечение, и она выведена из исследования. Улучшение в структуре влагалищной микрофлоры найдено у всех пациенток. Рост патогенной микрофлоры в моче сохранялся у 2 (8,7%) пациенток, из них только у 1 в диагностически значимом титре. Непосредственный результат монотерапии нифурателом

МАКМИРОР®
КОМПЛЕКС
НИФУРАТЕЛ+НИСТАТИН

**Хорошо, когда рецидивы
не возвращаются**

Местная терапия вульвовагинитов с низкой частотой рецидивов после одного курса терапии¹⁻⁵

**Широкий
антимикробный
спектр¹⁻⁵**

- Бактерии, включая *Atopobium vaginae*³
- Грибы рода *Candida*
- Простейшие – *Trichomonas vaginalis*^{1,2}

Сохранение физиологической флоры влагалища^{1,2}

* – крем вагинальный не имеет ограничений по возрасту у детей.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Макмирор® Комплекс капсулы вагинальные регуд, ПИ№012638/01

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Макмирор® Комплекс крем вагинальный регуд, ПИ№012638/02

3. Togni G et al. In vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could it be a Good candidate for the treatment of bacterial vaginosis antimicrobial agents and chemotherapy. 2011, May, 55(5):2490-2492

4. Werner Mending, Aldo Poli, Paola Magnani Clinical Effects of Nifuratel in Vulvovaginal Infections / A meta-analysis of metronidazole-controlled trials / Arzneimittelforschung 2002, 52, No. 10, 725-730 (2002)

5. Qian Liang, Nan Li, Shurong Song, Aihua et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. Obstetrics and Gynaecology Research, 2016. doi:10.1111/jog.13052

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



больных рецидивирующим циститом, ассоциированным с БВ, представлен на рис. 3.

К 3-му визиту (через 3 мес после окончания терапии) из 22 оставшихся в исследовании пациенток 18 (81,8%) чувствовали себя хорошо; жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Анализ мочи у этих пациенток был в норме, бактериурия не определялась. Молекулярно-генетическое исследование скоба влагалища выявило умеренный дисбиоз; *Candida* spp. определялась только в 3 (13,6%) случаях. Четыре (18,2%) пациентки отмечали дизурию; лабораторные исследования выявили у них умеренную лейкоцитурию, у 2 также и бактериурию (протей и клебсиелла). Пациентки с лейкоцитурией, бактериурией и дизурией расценены как имеющие рецидив, и им назначено альтернативное комплексное лечение; из дальнейшего исследования они также исключены.

На 4-й визит явились 18 пациенток. В течение полугода после завершения монотерапии нифурателом они по-прежнему чувствовали себя хорошо; жалоб на нарушение мочеиспускания и влагалищные выделения не предъявляли. Анализ мочи у этих пациенток был в норме, бактериурия не определялась. У всех женщин восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp.

Ни в одном случае не зарегистрировано сколько-нибудь значимого явления непереносимости нифуратела.

Обсуждение

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей у женщин имеют большое не только медицинское, но и социальное значение: 56,8% больных хроническим циститом сообщили о негативном влиянии болезни на интимные взаимоотношения [3]. Микробиота влагалища является ключевым фактором в патогенезе инфекций нижних мочевыводящих путей [9]; БВ предрасполагает к инфицированию нижних мочевыводящих путей и повышает частоту развития цистита в 2,9 раза [10].

Другими исследователями [11] убедительно показано, что влагалище может служить резервуаром для колонизации уропатогенов. Некоторые микроорганизмы из влагалищного микробиома обнаруживаются в моче, но не рассматриваются как уропатогены. Роль других видов влагалищных бактерий, вероятно, недооценена в связи с трудностью их идентификации. Авторы настаивают, что мочевыводящие пути могут подвергаться воздействию влагалищных бактерий с повреждением эпителия мочевого пузыря, и предлагают расширить спектр признанных уропатогенов [11].

К сожалению, до сих пор вопреки международным и национальным рекомендациям больные циститом получают в качестве эмпирической терапии фторхинолоны [12]. Нерациональное использование этой группы антибиотиков привело к высокому уровню резистентности к ним уропатогенов [5, 13]; накопленный опыт выявил подводные камни в лечении фторхинолонами за счет их кардионейротоксического эффекта, негативного влияния на соединительную ткань и функцию мастоцитов. Комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) 05.10.2018 выпустил специальное обращение, призывающее ограничить назначение фторхинолонов [14]. В частности, фторхинолоны строго не рекомендуются в следующих случаях:

- профилактика рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей;
- профилактика инфекции после вмешательств на органах мочеполовой системы, включая трансуретральную резекцию и биопсию простаты;
- лечение сепсиса.

Таким образом, для этиотропной терапии больных острым циститом в России оптимальными препаратами являются фосфомицин, нитрофураны, цефалоспорины.

Фосфомицин – антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамотрицательных

бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*) и грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Aureus*, *Epidermidis*, *Streptococcus* spp., *E. faecalis*). После однократного перорального приема 3,0 фосфомицина через 3 ч в моче создается концентрация, которая значительно выше, чем минимальная ингибирующая концентрация для основных уропатогенных штаммов бактерий, этот уровень сохраняется в течение 72–80 ч.

Среди цефалоспоринов III поколения наряду с парентеральными (оптимально цефтриаксон) существуют и пероральные (цефиксим; существует более комплаентная форма соллютаб). В структуре кишечной палочки есть особый пенициллинсвязывающий белок 1β *E. coli*, который является объектом воздействия, в частности β-лактамов. Поскольку цефиксим обладает крайне высоким сродством к пенициллинсвязывающему белку 1β, он проявляет высокую бактерицидную активность в отношении *E. coli* и энтеробактерий [15].

В европейских гайдлайнах в качестве одного из препаратов 1-й линии при остром неосложненном цистите указан нитрофурантоин. Однако среди нитрофуранов урологической направленности нитрофурантоин не является лучшим; фуразидин и нифурател превосходят его по антибактериальной активности [16]. В отличие от фуразидина и фосфомицина, нифурател и цефиксим создают терапевтическую концентрацию активного вещества не только в стенке мочевого пузыря и пузырной моче, но и в почках, что может иметь принципиальное значение при восходящей инфекции, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и т.п. В случае коморбидности большой циститом с БВ нифурател является безусловным препаратом выбора.

Стандартом в лечении БВ остаются метронидазол и клиндамицин – per os и/или местно. Однако, несмотря на хорошие непосредственные результаты, многие авторы отмечают рецидив заболеваний уже через месяц после окончания терапии. Длительный прием метронидазола и клиндамицина негативно влияет на желудочно-кишечный тракт, приводит к развитию периферической нейропатии и колонизации влагалища *Candida* spp. [17–19]. В то же время экспериментальными исследованиями доказано, что нифурател не только способствует эрадикации основных возбудителей БВ – *G. vaginalis* и *A. vaginalis*, но и способствует восстановлению популяции *Lactobacillus* spp. [19], что подтверждают и результаты и нашего исследования.

Важной особенностью является способность нифуратела угнетать рост патогенной флоры (*E. coli* с измененной ферментативной активностью, грибы рода *Candida*) в кишечнике, при этом наблюдается рост бифидо- и лактобактерий [20].

Проведен метаанализ клинических исследований по сравнению эффективности терапии нифурателом и метронидазолом при вульвовагинальных инфекциях. Несмотря на то, что терапевтическая эффективность нифуратела оценена более чем у 12 тыс. пациентов, авторы выделили только 7 клинических исследований, соответствующих строгим критериям отбора. В этих исследованиях суммарно приняли участие 1767 пациентов, 832 из которых получали нифурател, а 935 – метронидазол.

Результаты метаанализа подтвердили эквивалентность нифуратела и метронидазола: общая доля вылеченных пациентов в 2 группах составила 88,5 и 90,0% соответственно. По некоторым результатам установлено, что показатель излечения у пациенток со смешанными инфекциями, вызванными *Trichomonas vaginalis* + *Candida*, или *T. vaginalis* и патогенной микрофлорой, или с БВ и смешанной бактериальной флорой, выше в группе нифуратела, чем метронидазола; авторы объясняют это широким спектром действия нифуратела. Препарат проявляет сильную антипротозойную и антибактериальную активность и оказывает определенное фунгицидное действие, при этом не оказывает негативного влияния на нормофлору [21].

Нифурател хорошо зарекомендовал себя при лечении инфекций нижних мочевыводящих путей у детей [22].

Заключение

Монотерапия пациенток с рецидивирующим циститом и БВ высокоэффективна в отношении обоих заболеваний: у 73,9% женщин достигнута стойкая нормализация анализов мочи и микрофлоры влагалища, прекращение бактериурии. Двухнаправленное действие нифуратела позволяет избежать полипрагмазии у данной категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Болезни мочевого пузыря. Под ред. Е.В.Кульчавеня, В.А.Краснова. Новосибирск: Наука, 2012. [Diseases of the bladder. Ed. E.V.Kulchavenya, V.A.Krasnov. Novosibirsk: Nauka, 2012 (in Russian).]
2. Chan RC, Reid J, Irvin RT et al. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by lactobacillus whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985; 45: 84–9.
3. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18 (1): 107–17. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543
4. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 85 (9): 16–9. [Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis control in Siberia and the Far East. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases. 2008; 85 (9): 16–9 (in Russian).]
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». КМАХ. 2019; 21 (2): 134–46. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146 [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dehnic A.V. et al. and the DARMIS-2018 research group. Antibiotic resistance of causative agents of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of a multicenter study "DARMIS-2018". KMAH. 2019; 21 (2): 134–46. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146 (in Russian).]
6. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? Мед. совет. 2019; 7: 93–103. [Malova I.O., Afanasyeva I.G. Bacterial vaginosis: is there an alternative to traditional drugs? Medical Advice. 2019; 7: 93–103 (in Russian).]
7. Кисина В.И. Бактериальный вагиноз: взгляд дерматовенеролога. Клин. дерматология и венерология. 2016; 15 (2): 4–8. [Kisina V.I. Bacterial vaginosis: a view of a dermatovenerologist. Clinical Dermatology and Venereology. 2016; 15 (2): 4–8 (in Russian).]
8. Polati F. Bacterial Vaginosis, Atopobium Vaginae and Nifuratel. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7 (1): 36–40. DOI: 10.2174/157488412799218824
9. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* 2016; 4 (6): 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
10. Harmanli OH, Cheng GY, Nyirjesy P et al. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (5): 710–2. DOI: 10.1016/s0029-7844 (99)00632-8
11. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020; 8: Doc02. DOI: 10.3205/id000046
12. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Борисенко Д.В., Капсаргин Ф.П. Острый неосложненный цистит: следуем ли мы рекомендациям? Урология. 2018; 6: 66–9. DOI: 10.18565/urology.2018.5.66-69 [Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Borisenko D.V., Kapsargin F.P. Acute uncomplicated cystitis: are we following the recommendations? Urology. 2018; 6: 66–9. DOI: 10.18565/urology.2018.5.66-69 (in Russian).]
13. Wagenlehner F, Tandoğlu Z, Bartoletti R et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens*. 2016; 5: 1–8. DOI: 10.3390/pathogens5010010
14. European Medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>
15. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Sahaeffer AS. Immunoactive prophylaxis of urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111–9.
16. Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Comparative in vitro activity of five nitrofurans. *Chemotherapy* 1978; 24 (3): 161–5. DOI: 10.1159/000237776
17. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899–911.
18. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 28–37.
19. Togni G, Battini V, Bulgheroni A et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2490–2.
20. Иванова М.Д., Домбровский Я.А. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевой системы у гинекологических больных. Почки. 2015; 1 (11): 68–71. [Ivanova M.D., Dombrovsky Y.A. The use of nifuratel in the treatment of urinary tract infections in gynecological patients. Kidneys. 2015; 1 (11): 68–71 (in Russian).]
21. Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections. A meta-analysis of metronidazole-controlled trials. *Arzneimittelforschung* 2002; 52 (10): 725–30. DOI: 10.1055/s-0031-1299958
22. Мордовец Е.М. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевыводящих путей у пациентов детского и подросткового возраста. Почки. 2015; 2 (12): 52–5. [Mordovets E.M. The use of nifuratel in the treatment of urinary tract infections in patients of childhood and adolescence. Kidneys. 2015; 2 (12): 52–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Бреусов Александр Алексеевич – канд. мед. наук, дир. МЦ «Биовэр». E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Aleksandr A. Breusoff – Cand. Sci. (Med), Medical Center "Biover". E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы

А.В. Соколова^{✉1}, И.А. Аполихина^{1,2}, Н.В. Зайцев¹, Л.В. Чернуха¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]a_sokolova@oparina4.ru

Аннотация

Цель. Определить ведущие клинические симптомы и факторы риска склерозирующего лишена, выявить особенности заболевания на ранней и поздней стадиях.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациентки от 21 до 79 лет (средний возраст составлял 50,6±13,9 года) с клиническими симптомами склерозирующего лишена вульвы (СЛВ), 67/102 (66%) проведено морфологическое исследование биоптатов вульвы. Контрольную группу составили 113 женщин без признаков СЛВ по данным клинико-анамнестического обследования.

Результаты и обсуждение. Пациентки со СЛВ характеризуются избыточной массой тела и ожирением 1-й степени (индекс массы тела – 26,5 и более), низким уровнем физической активности и длительностью сна 6,6 ч и менее, склонны к частым стрессам и имеют низкую устойчивость к воздействию стрессовых факторов. Среди гинекологических заболеваний у пациенток со СЛВ чаще диагностируются миома матки (42%) и генитальный эндометриоз (29%). Среди экстрагенитальных заболеваний преобладают эндокринные (54%), аутоиммунные (53%), заболевания мочевыделительной системы (54%) и кожи (14%), доброкачественные заболевания молочных желез (28,57%). Наличие рубцовых деформаций промежности как фактора риска СЛВ отмечается у 46,91%; 5% женщин имеют отягощенный по СЛВ семейный анамнез.

Заключение. СЛВ – мультифакторное заболевание, подразделяющееся на раннюю и позднюю стадии. Субъективные симптомы СЛВ не связаны с возрастом, длительностью и стадией заболевания. Для ранней стадии характерна отечность слизистых, для поздней – изменение архитектоники наружных половых органов. В 11% случаев заболевание протекает без визуальных изменений на вульве. В данном случае наиболее точным методом диагностики заболевания является гистологическое исследование, которое позволяет установить диагноз даже на ранней стадии.

Ключевые слова: склерозирующий лишень вульвы, дерматозы вульвы, стадии заболевания, классификация.

Для цитирования: Соколова А.В., Аполихина И.А., Зайцев Н.В., Чернуха Л.В. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы. Гинекология. 2020; 22 (4): 22–27. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200278

Original Article

Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosis

Anastasiia V. Sokolova^{✉1}, Inna A. Apolikhina^{1,2}, Nikon V. Zaitsev¹, Lyudmila V. Chernukha¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]a_sokolova@oparina4.ru

Abstract

Aim. To determine leading clinical symptoms and risk factors for vulvar lichen sclerosis, identify the features of the disease in the early and late stages.

Materials and methods. The investigation included 102 patients with clinical symptoms of aged 21 to 79 (the average age was 50.6±13.9 years), 67/102 (66%) conducted punch biopsy of vulva. The control group consisted of 113 women without signs of vulvar lichen sclerosis according to clinical and anamnestic examination.

Results and discussion. Patients with VLS are overweight and obese 1 degree (BMI 26.5), have a low level of physical activity and sleep durations 6.6 hours, experience stress and have low resistance to stress factors. Among gynecological diseases, patients with VLS are more often diagnosed with uterine myoma (42%) and genital endometriosis (29%). Among extragenital diseases, endocrine (54%), autoimmune (53%), diseases of the urinary system (54%) and skin (14%), benign diseases of the mammary glands (28.57%) prevail. Scars and deformations of the perineum, as a risk factor for VLS, are observed in 46.21%; 5% of women have a family history of VLS.

Conclusion. Vulvar lichen sclerosis is a multifactorial disease, divided into early and late stages. Subjective symptoms of VLS are not related to age, duration and stage of the disease. Mucosal edema is characteristic of the early stage, and the late stage is characterized by a change in the architectonics of the external genitalia. In 11% of cases, the disease has no visual changes on the vulva. In this case, the most exact diagnostic method for VLS is a histological examination, which allows doctors to establish a diagnosis even at an early stage.

Key words: vulvar lichen sclerosis, vulvar dermatoses, disease stages, classification.

For citation: Sokolova A.V., Apolikhina I.A., Zaitsev N.V., Chernukha L.V. Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosis. Gynecology. 2020; 22 (4): 22–27.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200278

В 1976 г. Международное общество по заболеваниям влагалища и вульвы (ISSVD) утвердило новый термин относительно заболевания вульвы, проявляющегося белыми пятнами и бляшками, – «склерозирующий лишень» – СЛ (Lichen sclerosis). Заболевание характеризуется зудом, локализующимся в очагах поражения, в которых наблюдается дистрофия слизистых оболочек и кожи наружных половых органов (НПО), вплоть до их рубцевания и атрофии. Атрофические процессы не всегда сопровождают заболевание, именно поэтому термин «склероатрофический лишень вульвы» заменен на склерозирующий (СЛВ).

Наблюдается прогрессивный рост заболеваемости СЛВ с 7,4 (1991 г.) до 14,6 (2011 г.) на 100 тыс. женщин [1] как за счет истинного роста, так и за счет повышения качества диагностики и квалификации врачей. Возможно, это связано

с повышенным интересом к заболеванию вульвы, которое в 2018 г. вошло в «топ-10» приоритетных для исследователей заболеваний [2].

Однако, согласно данным Информационного центра по генетическим и редким заболеваниям (GARD), Национальной организации по редким заболеваниям (NORD) и Национального института здоровья (NIH), СЛ входит в число орфанных заболеваний с выявляемостью 0,1–0,3% в клиниках общего профиля [3].

Результаты исследований последних лет указывают на то, что аутоиммунные нарушения являются наиболее значимым фактором в патогенезе заболевания среди женщин [3, 4]. В патогенезе заболевания основная роль принадлежит аутоиммунным нарушениям, а именно активации Th1-клеточного иммунного ответа, некоторые исследова-

тели отмечают влияние инфекционно-вирусных агентов, а также микроциркуляторных, генетических и гормональных факторов [3–7].

Симптомы СЛВ значительно варьируют от бессимптомных в 39% случаев [8] до выраженного зуда и жжения, наблюдающихся преимущественно в вечернее время суток [9]. Помимо яркой клинической картины в 2,1–5% случаев имеется риск злокачественной трансформации заболевания [10, 11]. При этом вклад СЛ в развитие плоскоклеточного рака вульвы, по данным ряда исследователей, составляет от 28,5 до 61% [12, 13].

Диагностические критерии и симптомы проявления СЛ у женщин в зависимости от возраста и длительности течения заболевания мало изучены. Часто диагностика заболевания является запоздалой, а назначенное лечение неоправданным и неэффективным (антибактериальная, противовирусная, заместительная гормональная терапия) или слишком радикальным (хирургическое лечение). Разнообразие клинических проявлений СЛВ побуждает пациенток наблюдаться у нескольких смежных специалистов (гинеколог, дерматолог, психотерапевт, уролог).

Цель исследования – определить ведущие клинические симптомы и факторы риска СЛ, выявить особенности заболевания на ранней и поздней стадиях.

Материалы и методы

На базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» изучен анамнез и клинические симптомы 102 пациенток с диагнозом СЛВ, выявленным с 2017 по 2020 г. Критериями включения стали возраст от 21 года и старше, верификация заболевания по данным клинического осмотра и гистологического исследования (после получения информированного согласия). Биопсия вульвы выполнялась при помощи одноразового стерильного инструмента – Dermo Punch. Проводилась мультифокальная биопсия нескольких элементов СЛВ под местной анестезией 1–2% раствора лидокаина в объеме 0,1–0,15 мл на один участок. Забранный участок имел диаметр 3,5 мм, длину 4–5 мм. После фиксации в 10% нейтральном растворе формалина в течение 24 ч материал заливали в парафин. Далее срезы окрашивались гематоксилином и эозином, и проводилось морфологическое исследование. В контрольную группу (n=113) вошли относительно здоровые женщины, обратившиеся с целью ежегодного гинекологического осмотра, с диагнозом «вульвовагинальная атрофия». Признаков СЛВ по данным клинико-анамнестического обследования у пациенток группы сравнения не выявлено.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10 и R 3.6.2. Для качественных признаков определяли частоту и процент встречаемости, для количественных – среднее, стандартное отклонение, а также медианы, минимум и максимум. Сравнение распределений качественных признаков между группами выполняли с помощью точного критерия Фишера. Сравнение количественных признаков между группами заболевания и контроля осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Связь встречаемости отдельных симптомов с возрастом выявляли с помощью ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались результаты с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализирован анамнез 102 пациенток в возрасте от 21 до 78 лет (средний возраст составил $50,6 \pm 13,9$ года). Определялось 2 пика заболеваемости: 52% (53/102) женщин в менопаузальном возрасте, 22% (22/102) в репродуктивном возрасте от 30 до 39 лет (табл. 1). Интересно, что 23% (15/64) женщин связывали появление заболевания с наступлением менопаузы, 16% (10/64) – с окончанием послеродового периода и/или периода лактации, что говорит о значимости гормонального фактора как триггерного фактора более раннего проявления заболевания по сравнению с женщинами, не имеющими эстроген-дефицитных состоя-

Возрастной интервал, лет	1-я группа (21–29)	2-я группа (30–39)	3-я группа (40–49)	4-я группа (50–59)	5-я группа (60–69)	6-я группа (70–79)
Число женщин, n (%)	8 (7,84)	22 (21,57)	13 (12,75)	26 (25,49)	28 (27,45)	5 (4,9)

Рис. 1. Средние значения росто-весовых показателей и ИМТ у пациенток со СЛВ.
Fig. 1. Average values of height, weight and body mass index in patients with VLS.

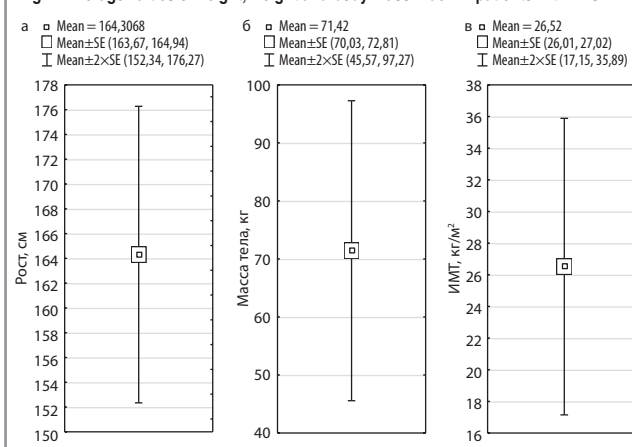
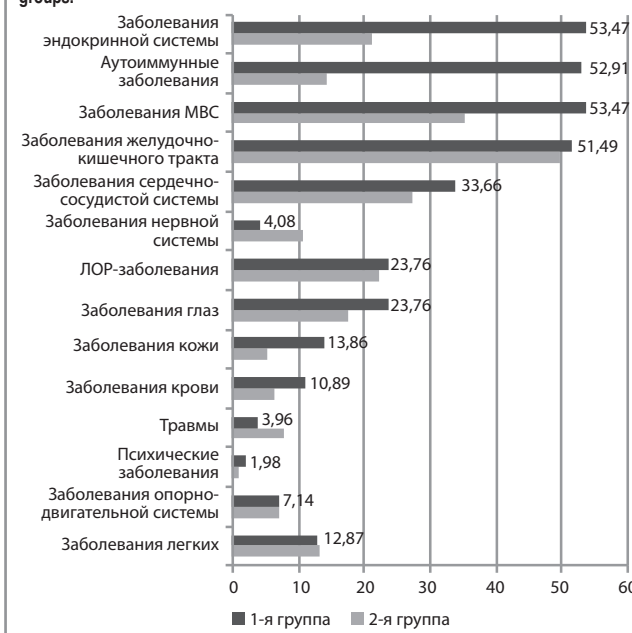


Рис. 2. Структура перенесенных экстрагенитальных заболеваний у 1-й (СЛВ) и 2-й группы (контрольной).
Fig. 2. Structure of extragenital diseases in the first (VLS) and second (control) groups.



ний. В 36% (23/64) заболевание ассоциировалось со стрессовыми факторами, при этом 13% (8/64) женщин не связывали возникновение заболевания с каким-либо фактором.

Анализ росто-весовых показателей выявил, что пациентки со СЛВ имеют избыточную массу тела и ожирение 1-й степени, индекс массы тела (ИМТ) составил $26,5 \pm 4,7$ (рис. 1).

Большинство исследуемых пациенток со СЛВ имели низкий уровень физической активности (76%, 32/42), средняя длительность сна составляла 6,6 ч и менее ($p=0,015$). Пациентки испытывали частые стрессы и имели низкую устойчивость к воздействию стрессовых факторов. Среди гинекологических заболеваний у пациенток со СЛВ чаще диагностировались миома матки (42%, 42/100; $p=0,02$) и генитальный эндометриоз (29%, 29/100; $p=0,006$). Среди экстра-

Рис. 3. Клинический случай морфологически подтвержденного СЛ у пациентки 35 лет без проявлений на вульве (зуд и сухость в НПО по визуальной аналоговой шкале 10 баллов каждый). Длительность заболевания – 4 года. Справа фрагмент кожи вульвы с морфологическими признаками СЛ: 1 – гиперкератоз эпидермиса; 2 – глубокий акантоз; 3 – очаговая воспалительная инфильтрация; 4 – фиброз в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 4х. Окуляр 10х.

Fig. 3. A clinical case of morphologically confirmed lichen sclerosus (LS) in a 35 year old patient without vulvar signs of the disease (itching and dryness in the external genitalia on a visual analog scale of 10 points each). The duration of the disease is 4 years. On the right is a fragment of vulva skin with morphological signs LS: 1 – hyperkeratosis of the epidermis; 2 – deep acanthosis; 3 – focal inflammatory infiltration; 4 – fibrosis in the papillary layer of the skin. Stained with hematoxylin and eosin. 40x lens. Eyepiece 10x.

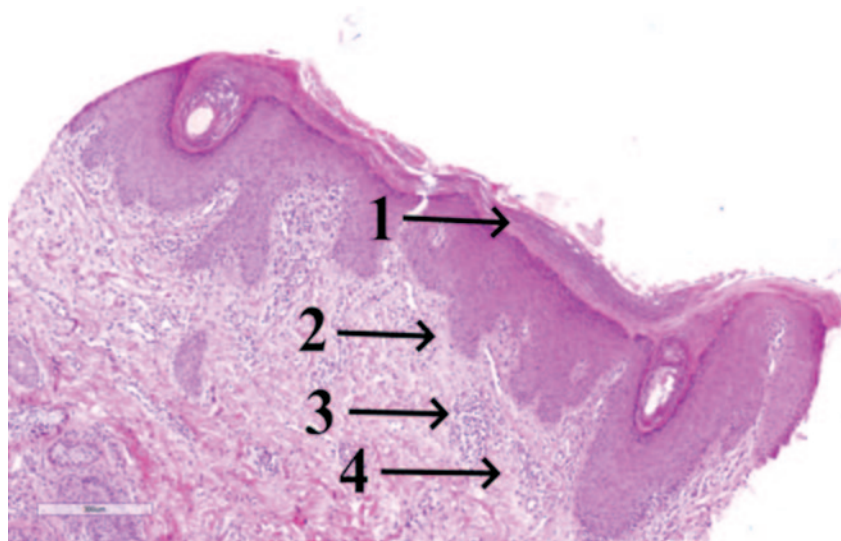
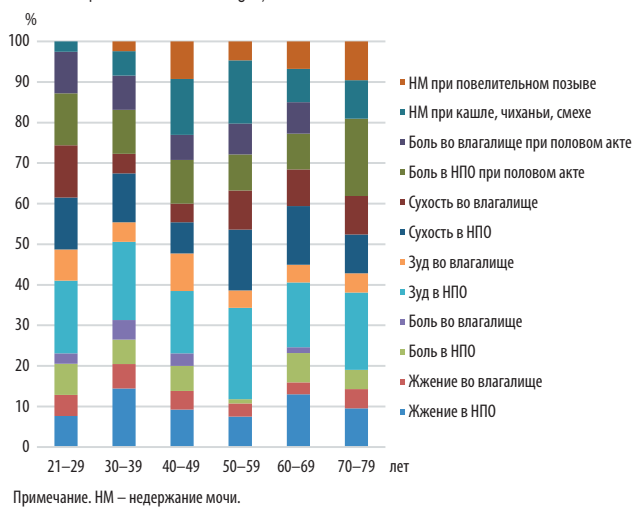


Рис. 4. Распределение основных симптомов заболевания по возрастным группам. Доля признаков (не соответствует доле женщин с данным признаком, так как некоторые пациентки имели несколько признаков).

Fig. 4. Distribution of the main symptoms of the disease by age group. Proportion of signs (does not correspond to the proportion of women with this sign, since some patients had several signs).



генитальных заболеваний преобладали эндокринные (54/101, 53,5%; $p < 0,001$), аутоиммунные (53/101, 52,9%; $p < 0,001$), заболевания МВС (53,5, 54%; $p = 0,01$) и кожи (13,9, 14%; $p = 0,04$), доброкачественные заболевания молочных желез (26/91, 28,6%; $p = 0,02$). Структура экстрагенитальных заболеваний указана на рис. 2. Наличие рубцовых деформаций промежности как фактора риска развития СЛВ отмечалось у 46,91%. Только 5% женщин имели отягощенный по СЛВ семейный анамнез по женской линии.

Мы провели анкетирование пациенток по валидированной визуальной аналоговой шкале, согласно которой у большинства наблюдалось сочетание различных симптомов, среди которых статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали: зуд НПО (79%), сухость (55%), жжение (47%), диспареуния (43%) и болезненность в НПО (24%). Бессимптомное течение заболевания фиксировалось в 11% случаев (рис. 3).

Следует отметить, что 15% (15/102) пациенток основной группы предъявляли жалобы на локальное побеление НПО,

а 8% (8/102) – на сужение интроитуса, что не наблюдалось ни у одной женщины группы контроля ($p < 0,01$); 14% (14/102) женщин основной группы отмечали наличие трещин НПО, что фиксировалось в 2 раза реже в контрольной группе (7/112, 6%). Одновременно наблюдалась комбинация от 2 до 12 симптомов (чаще от 2 до 6 признаков), при этом чаще сочетались жжение и боль в НПО, сухость и боль в НПО ($p < 0,001$).

Согласно распределению пациенток на рис. 4 видно, что первичные симптомы заболевания не зависят от возраста пациентки.

В настоящий момент не существует общепринятой как клинической, так и гистологической классификации заболевания. А. Latini и соавт. (2018 г.) предложена классификация заболевания, основанная на разделении СЛ на ранние и поздние стадии, по данным субъективных и клинических симптомов заболевания [14]. Основным критерием для поздней стадии являются структурные изменения НПО в виде сужения входа во влагалище, слияния половых губ между собой и наличие осложнений (трещины, эрозии и рубцевание тканей). S. Regauer и соавт. (2004 г.) также определили, что гистологическая картина на ранних стадиях СЛ значительно отличается от поздних [15].

Как видно из табл. 2, по данным нашего исследования не выявлено существенной разницы между стадиями СЛ, ранней и поздней, и жалобами, предъявляемыми пациентками.

При первичном осмотре всем пациенткам проведен тщательный гинекологический осмотр с фоторегистрацией. При анализе кожно-слизистых элементов НПО в 43% очаги СЛ локализовались как на больших, так и на малых половых губах, в 21% располагались на вульве и периаанальной области (в виде восьмерки) и в 17% – только на малых половых губах. Наиболее часто (46% случаев) в патологический процесс вовлекалась область клитора. Патологический процесс всегда ограничивался только областью вульвы, без вовлечения влагалища. Особого внимания заслуживает факт отсутствия видимых изменений НПО в 2% случаев (табл. 3).

Среди элементов СЛ НПО у женщин на ранней стадии чаще отмечались гиперкератоз/лейкоплакия (55%), отек слизистых (29%; $p < 0,001$), на поздней стадии имелись участки в виде пергаментной бумаги (51%), эрозии (14%; $p = 0,03$), сращение половых губ (71%; $p < 0,001$) и сужение входа во влагалище (16%; $p = 0,03$). Клинические признаки СЛВ НПО у пациенток со СЛВ указаны на рис. 5.

Таблица 2. Связь длительности СЛ и субъективных симптомов заболевания
Table 2. Relationship between the duration of LS and subjective symptoms of the disease

Стадия заболевания	Жалобы (субъективные симптомы)	Процент имеющих жалоб от общего числа женщин с данной формой заболевания	Объем выборки, n
Ранняя	Боль во влагалище	90,32	31
	Отсутствие симптомов	87,10	31
	Жжение во влагалище	83,87	31
	Боль в НПО	83,87	31
	Зуд во влагалище	83,87	31
	НМ при повелительном позыве	83,87	31
	Сухость во влагалище	70,97	31
	НМ при кашле, чихании, смехе	70,97	31
	Диспареуния во влагалище	62,07	29
	Жжение в НПО	54,84	31
	Сухость в НПО	54,84	31
	Диспареуния в НПО	51,72	29
	Зуд в НПО	32,26	31
Поздняя	Боль во влагалище	91,55	71
	Отсутствие симптомов	90,14	71
	Жжение во влагалище	81,69	71
	НМ при повелительном позыве	73,53	68
	Зуд во влагалище	73,24	71
	Боль в НПО	72,86	70
	Диспареуния во влагалище	69,09	55
	Сухость во влагалище	62,86	70
	Диспареуния в НПО	60,00	55
	НМ при кашле, чихании, смехе	52,17	69
	Жжение в НПО	52,11	71
	Сухость в НПО	40,85	71
	Зуд в НПО	16,90	71

Таблица 3. Локализация очагов СЛ НПО женщин
Table 3. Localization of external genitalia LS foci in women

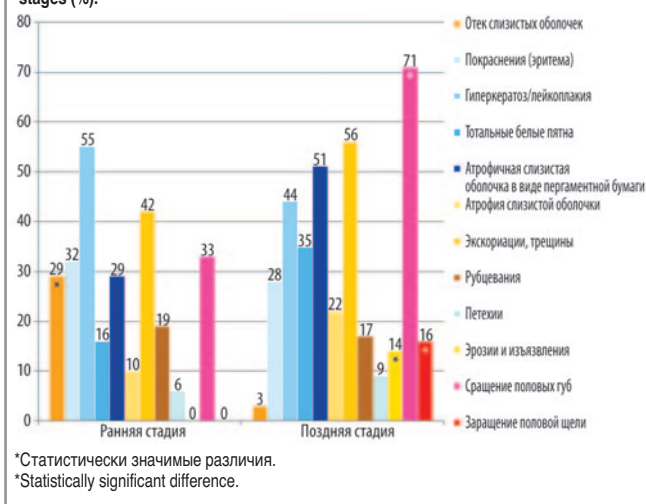
Клинические признаки	n	Абс.	%
Гиперкератоз/лейкоплакия	102	48	47,06
Отек слизистых	102	11	10,78
Эрозии и изъязвления	102	10	9,80
Экскориации, расчесы, трещины	102	53	51,96
Рубцевания	102	18	17,65
НПО в виде пергаментной бумаги	102	45	44,12
Тотальные белые участки	102	30	29,41
Атрофия НПО	94	17	18,09
Покраснения (эритема)	102	30	29,41
Петехии	101	8	7,92
Пузырьковые образования	102	0	0
Новообразования на вульве	102	1	0,98
Сращение половых губ	92	54	58,70
Сужение/стеноз входа во влагалище	102	11	10,78

Временной интервал перехода возможно-обратимой ранней формы в позднюю остается предметом дискуссий, так как в большинстве случаев первичная стадия пропускается на врачебных осмотрах. Продолжительность заболевания у исследуемых пациенток составляла от 1 года до 28 лет (в среднем $6,2 \pm 6,1$ года).

Чтобы понимать, какие изменения наблюдаются на разных стадиях СЛВ, необходимо изучить структуру тканей НПО на морфологическом уровне. После подписания информированного согласия до начала лечения выполнена биопсия вульвы у 67 (66%) из 102 женщин со СЛВ. Морфологическая картина СЛВ отличается выраженным гиперкератозом, истончением эпидермиса, формированием кератиновых кист, отсутствием эпидермальных выростов, дегенерацией базального слоя эпидермиса с вакуолизацией

Рис. 5. Клинические симптомы заболевания у пациенток со СЛВ на ранней и поздней стадиях (%).

Fig. 5. Clinical symptoms of the disease in patients with VLS at early and late stages (%).



эпителиоцитов, фиброзом соединительной ткани и гомогенизацией коллагена в сосочковом слое дермы, отеком соединительной ткани, хроническим воспалением, представленным преимущественно лимфоцитами, но также могут встречаться плазматические клетки, эозинофилы и гистиоциты, чаще в виде полосовидного инфильтрата с экзодермическим лимфоцитозом в базальные отделы эпидермиса, утолщением стенок сосудов с расширением их просвета. Также может наблюдаться псориаформный паттерн с выраженным акантозом и гиперплазией эпидермиса.

Гистологическое исследование – самый достоверный и окончательный метод подтверждения заболевания, однако

Рис. 6. Пациентка К., 33 года, длительность заболевания – 5 лет. Справа – фрагмент кожи вульвы с ранней стадией СЛ: 1 – слабая воспалительная инфильтрация; 2 – расширенные капилляры; 3 – фиброз в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 4х. Окуляр 10х.

Fig. 6. Patient K., 33 years old, the duration of the disease is 5 years. On the right is a fragment of vulva skin with a early stage of LS: 1 – weak inflammatory infiltration, 2 – dilated capillaries; 3 – fibrosis in the papillary layer of the skin. Stained with hematoxylin and eosin. 40x lens. Eyepiece 10x.

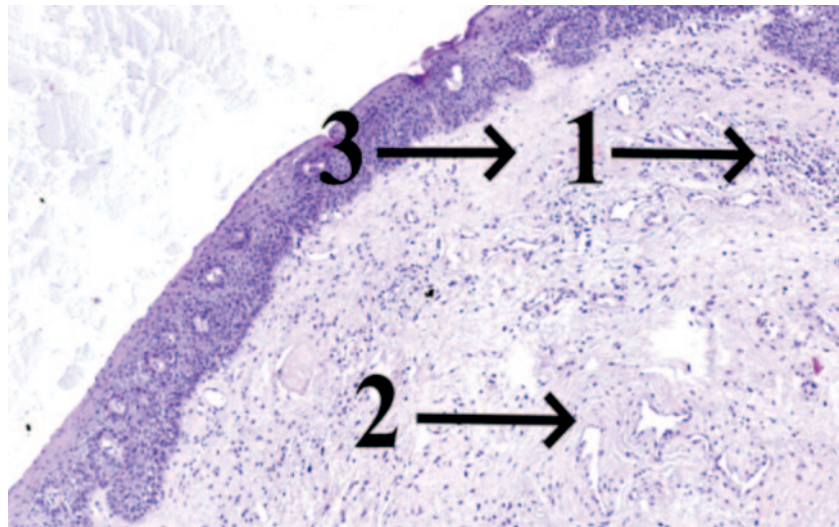
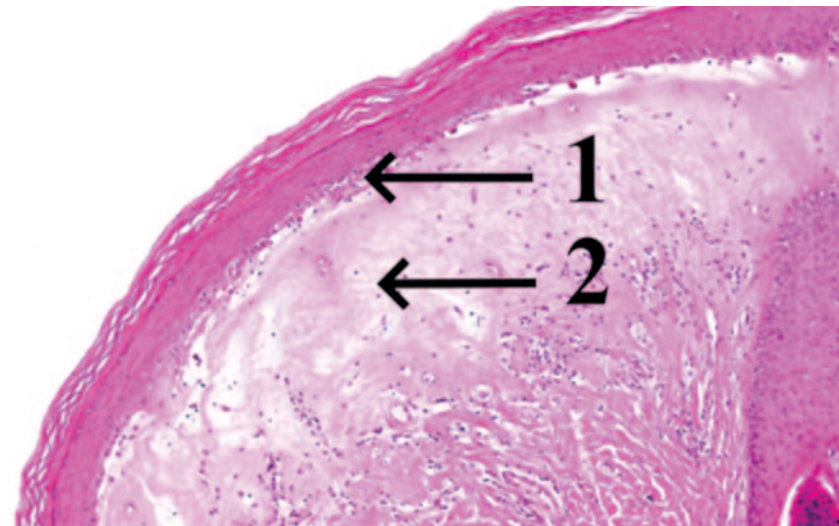


Рис. 7. Пациентка, Э., 37 лет, длительность заболевания – 12 лет. Справа – фрагмент кожи вульвы с поздней стадией СЛ: 1 – вакуолизация эпителиоцитов базального слоя эпидермиса; 2 – выраженный отек и гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40х. Окуляр 10х.

Fig. 7. Patient, 37 years old, duration of the disease – 12 years. On the right is a fragment of vulva skin with a late stage of LS: 1 – vacuolization of epithelial cells of the basal layer of the epidermis; 2 – large edema and homogenization of collagen in the papillary layer of the skin. Stained with hematoxylin and eosin. 40x lens. Eyepiece 10x.



на ранних стадиях морфологическая картина может быть иной: отсутствие выраженного гиперкератоза и истончение эпидермиса, менее выражены или отсутствуют воспалительная инфильтрация, гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Наблюдаются фиброз в сосочковом слое дермы, непосредственно под базальной мембраной, утолщение коллагеновых волокон и увеличение внутреннего диаметра капилляров (рис. 6).

При поздних формах СЛ воспалительный инфильтрат выражен слабо и расположен в глубоких отделах дермы. В гистологической картине преобладает гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Наблюдается дистрофия эпителиоцитов базального отдела эпидермиса. Эпидермальные выросты сглажены, отмечается гиперкератоз (рис. 7).

Заключение

Таким образом, клинико-гистологическая картина СЛВ крайне полиморфная, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Пациентки со СЛВ характеризуются избыточной массой тела и ожирением 1-й степени (ИМТ 26,5), имеют

низкий уровень физической активности и длительность сна 6,6 ч и менее. Пациентки склонны к частым стрессам и имеют низкую устойчивость к воздействию стрессовых факторов. Среди гинекологических заболеваний у пациенток со СЛВ чаще диагностируются миома матки (42%) и генитальный эндометриоз (29%). Среди экстрагенитальных заболеваний преобладают эндокринные (54%), аутоиммунные (53%), заболевания МВС (54%) и кожи (14%), доброкачественные заболевания молочных желез (28,57%). Наличие рубцовых деформаций промежности как фактора риска СЛВ отмечается у 46,9%; 5% женщин имеют отягощенный по СЛВ семейный анамнез. Выделяют раннюю и позднюю стадии СЛВ. Проведенное нами исследование показало, что субъективные симптомы СЛВ не связаны с возрастом пациенток, длительностью и стадией заболевания. Наиболее объективным методом стадирования заболевания остаются данные гинекологического осмотра. Так, для ранней стадии характерным признаком считается отечность слизистых, для поздней – изменение архитектоники НПО и наличие осложнений, таких как эрозии и изъязвления. Однако большинство признаков не яв-

ляются строго специфичными для стадий СЛВ. В 11% случаев заболевание протекает без визуальных изменений на вульве, в этих случаях наиболее точным методом диагностики заболевания считается гистологическое исследование, которое позволяет установить диагноз даже на ранней стадии. Вне всякого сомнения, важно диагностировать СЛВ на ранней стадии, что позволит начать лечение своевременно, пока еще существует окно терапевтических возможностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LJ et al. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 1224–30.
2. Simpson RC, Cooper SM, Kirtschig G et al. Lichen Sclerosus Priority Setting Partnership Steering Group "Future research priorities for lichen sclerosis – results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership". *Br J Dermatol* 2019; 180 (5): 1236–7. DOI: 10.1111/bjd.17447
3. Tran DA, Tan X, Macri CJ et al. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci* 2019; 15 (7): 1429–39.
4. Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2019; 40 (1): 6–12. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
5. Kirtschig G, Becker K, Günthert A et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (10): e1–e43. DOI: 10.1111/jdv.13136
6. Guarneri F, Giuffrida R, di Bari F et al. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *J Front Endocrinol* 2017; 8: 146. DOI: 10.3389/fendo.2017.00146
7. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM et al. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Lower Genital Tract Dis* 2019; 23 (3).
8. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005; 50: 477–80.
9. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: An update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 27–47.
10. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178 (6): 2268–76.
11. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O et al. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 1998–2002. DOI: 10.1002/ijc.30621
12. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1135–9.
13. Walkden V, Chia Y, Wojnarowska F. The association of squamous cell carcinoma and lichen sclerosis; implications for follow up. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 551–3.
14. Latini A, Cota C, Orsini D et al. Male and female genital lichen sclerosis. Clinical and functional classification criteria. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35 (5): 447–53. DOI: 10.5114/ada.2018.77236
15. Regauer S, Liegl B, Reich O et al. Lichen sclerosis vulvae. Die besondere Bedeutung der klinischen und histopathologischen Früherkennung [Vulvar lichen sclerosis. The importance of early clinical and histological diagnosis]. *Hautarzt* 2004; 55 (2): 158–64. DOI: 10.1007/s00105-003-0645-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соколова Анастасия Владимировна – аспирант отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», врач акушер-гинеколог. E-mail: a_sokolova@oparina4.ru

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., врач акушер-гинеколог высшей категории, рук. отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Зайцев Никон Владимирович – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова»

Чернуха Людмила Владимировна – врач-дерматовенеролог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова»

Anastasiia V. Sokolova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_sokolova@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Nikon V. Zaitsev – pathologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Lyudmila V. Chernukha – dermatologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Применение препарата, содержащего ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole, для эмпирического лечения вагинальных инфекций

В.Г. Волков^{✉1}, Т.В. Захарова²¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;²ГУЗ «Городская клиническая больница №2 им. Е.Г. Лазарева», Тула, Россия

✉valvol@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Эмпирическое лечение вагинита может быть оправдано в связи с его полимикробной этиологией, возможной неопределенностью клинического диагноза и ограниченностью микробиологического анализа.

Цель. Изучение комбинации орнидазол–неомицин–преднизолон–эконазол (ОНПЭ, Эльжина®) как препарата 1-й линии при местном лечении больных с различными формами неспецифических инфекционных заболеваний влагалища. Дизайн: проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 55 небеременных женщин в возрасте от 18 до 50 лет (38±1,5 года), имевших клинические и лабораторные признаки острого вагинита.

Результаты. Все пациентки при первичном обращении предъявляли жалобы на патологические выделения, 47 (85,5%) отмечали зуд, жжение, боль в области гениталий различной степени выраженности, 17 (30,9%) – дискомфорт при мочеиспускании, 9 (16,4%) – неприятный запах, 8 (14,5%) – диспареунию, 4 (2,2%) – жаловались на ощущения инородного тела во влагалище. Клинико-лабораторная эффективность лечения составила 89,1% (49). У 6 (10,9%) пациенток отмечено клиническое улучшение, при наличии остающихся лабораторных признаков аэробного вагинита.

Заключение. Новая комбинация орнидазол–неомицин–преднизолон–эконазол (ОНПЭ, Эльжина®) имеет хороший профиль эффективности и безопасности и может использоваться для начала эмпирического лечения неспецифических воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический вагинит, орнидазол, неомицин, преднизолон, эконазол, Эльжина.

Для цитирования: Волков В.Г., Захарова Т.В. Применение препарата, содержащего ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole, для эмпирического лечения вагинальных инфекций. Гинекология. 2020; 22 (4): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200304

Original Article

Use of a drug containing ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole for the empirical treatment of vaginal infections

Valerii G. Volkov^{✉1}, Tatyana V. Zakharova²¹Tula State University, Tula, Russia;²Lazarev City Clinical Hospital №2, Tula, Russia

✉valvol@yandex.ru

Abstract

Relevance. Empirical treatment of vaginitis is indicated due to its polymicrobial etiology and limited microbiological analysis. The aim of the study was to study the combination of ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole (ONPE, Elzhina®) as a first-line drug for local treatment of patients with various forms of non-specific vaginitis.

Materials and methods. The study included 55 non-pregnant women aged 18 to 50 years (38±1.5 years) who had clinical and laboratory signs of acute vaginitis.

Results. All patients at the initial treatment complained of pathological discharge, 47 (85.5%) noted itching, burning, pain in the genital area of various degrees of severity, 17 (30.9%) – discomfort when urinating, 9 (16.4%) – unpleasant smell, 8 (14.5%) – dyspareunia, 4 (2.2%) – complained of sensations of a foreign body in the vagina. The clinical and laboratory effectiveness of treatment was 89.1% (49). In 6 (10.9%) patients, clinical improvement was noted, with the remaining laboratory signs of aerobic vaginitis.

Conclusion. The new combination of ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole (ONPE, Elzhina®) has a good efficacy and safety profile and can be used to initiate empirical treatment of non-specific inflammatory diseases of the lower genital tract.

Key words: bacterial vaginosis, non-specific vaginitis, ornidazole, neomycin, prednisolone, econazole, Elzhina.

For citation: Volkov V.G., Zakharova T.V. Use of a drug containing ornidazole–neomycin–prednisolone–econazole for the empirical treatment of vaginal infections. Gynecology. 2020; 22 (4): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200304

Актуальность

Несмотря на значительные успехи современных технологий в клинической микробиологии и фармакологии антибактериальных препаратов, доля вагинальных инфекций неспецифической этиологии продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости и остается самой частой причиной обращаемости пациенток в женские консультации [1, 2].

Смешанные варианты вагинальных инфекций, разные формы сосуществования патогенов требуют индивидуального терапевтического подхода [3–7]. В последние годы предпочтение в лечении отдают комбинированным препаратам, обладающим совокупным антибактериальным и противогрибковым действием [8, 9]. Одним из таких лекарственных средств является оригинальный отечествен-

ный комбинированный препарат с антибактериальным, противопроtozoйным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного применения Эльжина®, таблетки вагинальные. Состав: орнидазол 500 мг, неомицин (в форме сульфата) 65 000 ЕД, преднизолон (в форме натрия фосфата) 3 мг, эконазол (в форме нитрата) 100 мг. Производитель АО «ВЕРТЕКС», Россия.

Используется для местного лечения. Орнидазол – противопроtozoйное средство с противомикробным действием. Орнидазол эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков (*Peptostreptococcus* spp.). Неомицин – антибиотик широкого спектра действия группы амино-

гликозидов. Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Эконазол сочетает в себе противогрибковое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* с антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Преднизолон – дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и противоэозинофильное действие. Способствует быстрому уменьшению зуда и жжения. Сочетание орнидазола, неомицина, преднизолона, эконазола (ОНПЭ) в вагинальной капсуле охватывает большинство патогенов, участвующих в инфекционном вагините. Показания к применению: бактериальный вагинит, вызванный банальной пиогенной флорой; вульвовагиниты, вызванные грибами рода *Candida*; вагиниты, вызванные смешанной инфекцией [10].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность комбинации орнидазол–неомицин–преднизолон–эконазол (ОНПЭ, Эльжина®) как препарата 1-й линии при местном лечении больных с различными формами инфекционных заболеваний влагалища при эмпирическом лечении инфекционного вагинита. Параллельно оценивали безопасность и комплаенс препарата.

Материалы и методы

В исследование включили 55 небеременных женщин в возрасте от 18 до 50 лет ($38 \pm 1,5$ года), имевших клинические и лабораторные признаки острого вагинита и проходивших обследование и лечение в женской консультации ГУЗ «Городская клиническая больница №2 им. Е.Г. Лазарева» г. Тулы.

От каждого пациента получено письменное информированное согласие. Протокол проводился в соответствии с Хель-

синской декларацией и надлежащей клинической практикой и одобрен местным независимым комитетом по этике.

Критерии включения: установленный на основании клинического и лабораторного обследования диагноз «острый неспецифический вагинит», согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: рецидивирующий инфекционный вагинит (не менее 4 эпизодов в течение года); беременность и грудное вскармливание, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, клинические признаки генитального герпеса или неинфекционной патологии вульвы; заболевание или сопутствующее лечение, возможно, связанное с иммунодефицитом (например, сахарный диабет, кортикостероиды); системное противомикробное лечение (антибиотик, противогрибковое) в течение 2 нед; менструальные периоды или менометроррагия вследствие гормонального дисбаланса.

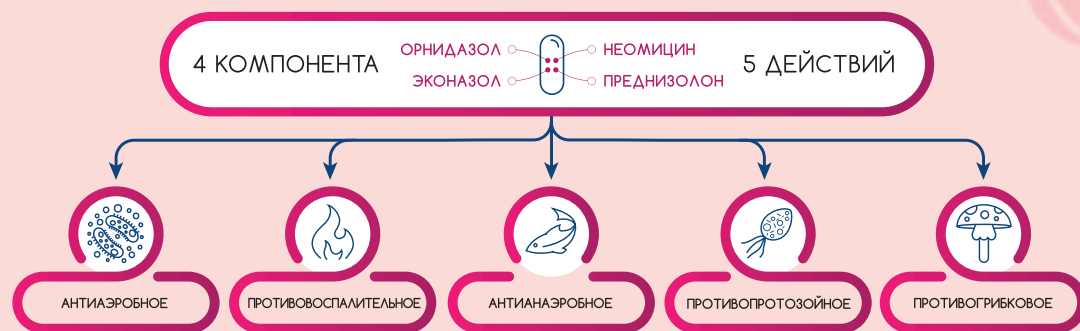
Процедуры исследования

Гинекологическое обследование проводилось во время 2 плановых визитов: базовый визит (1-й день), визит после лечения (15-й день).

Критериями оценки эффективности лечения вагинита были динамика субъективных симптомов, которые оценивали до лечения на 2–3-и сутки, на 15-е сутки после начала терапии. И объективных симптомов (на 3, 15-й день после начала лечения).

Алгоритм обследования включал общеклинические методы, гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, вульвоскопию, pH-метрию влагалищной среды, исследование микрофлоры влагалищного содержимого микроскопическим методом (окраска по Граму). Для видовой идентификации и количественного анализа микрорфлоры

Эльжина® СОВРЕМЕННАЯ СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ¹⁾



2 формы выпуска:
таблетки вагинальные

№6

№9



ЛАУРЕАТ 2017

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Реклама

1) Савичева А. М., Спаськова Е. В., Шпицына Е. В., Воробьева Н. Е., Переверзева Н. А., Бриль Ю. А. Вагинальная микробиота, ассоциированная с аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом: как сориентироваться в «микробном мире»? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – 3 (47) – С. 51–58.
2) Эльжина® удостоена III места в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» конкурса на соискание премии Правительства Санкт-Петербурга в 2017 г.

Таблица 1. Характеристика гинекологической патологии у женщин в анамнезе (n=55) Table 1. Characteristics of gynecological pathology in women in history (n=55)	
Заболевания	
Воспалительные заболевания	
• вагинит	11
• цервицит	5
• острый послеродовый (постабортный) эндометрит	1
• хронический эндометрит	2
• хронический сальпингоофорит	1
Бактериальный вагиноз	5
Заболевания шейки матки	13
• эктопия шейки матки в анамнезе	12
• полип цервикального канала	1
Патология эндометрия	5
• гиперпластический процесс эндометрия	3
• полип	2
• киста яичника	2
• лейомиома матки	3
Эндометриоз	1
Синдром поликистозных яичников	1
Бесплодие	3
Заболевания молочных желез	9
Фиброзно-кистозная мастопатия	9
Гинекологической патологии не выявлено	12

влагалища использовалась тест-система «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технологии»), основанная на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) real-time (ПЦР в режиме реального времени).

Пациентки получали комбинацию: орнидазол – 500 мг; неомицин в форме неомицина сульфата – 65 000 МЕ; преднизолон в форме преднизолона натрия фосфата – 3 мг; эконазол в форме эконазола нитрата – 100 мг (ОНПЭ, Эльжина®), вводили в качестве одной вагинальной таблетки в день интравагинально перед сном в течение 9 дней.

Нежелательные явления, спонтанно сообщаемые пациентками или наблюдаемые исследователями, регистрировались в форме отчета о состоянии больного. Побочные явления определялись как любое нежелательное медицинское событие, происходящее в любое время в ходе клинического исследования, независимо от его отношения к проводимому лечению.

Клиническая эффективность лечения оценивалась после тщательного гинекологического обследования, а также интервью с пациенткой в конце лечебного визита (через 15 дней после первого введения препарата). Успех определялся разрешением (возвращение к обычным гинекологическим состояниям пациентки) или существенным снижением клинических проявлений вагинита (например, патологических выделений из влагалища) и/или вагинальных симптомов (жжение, боль, раздражение). Неудача лечения

определялась сохранением или ухудшением симптомов и клинических проявлений либо необходимостью альтернативного или специфического лечения.

Статистика

Материал обработан методом вариативной статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica, версия 7.0 («StatSoft, Inc», США). Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения М (SD). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) с нормальным распределением данных при оценке межгрупповых различий. Пропорции пациенток по динамике жалоб в начале и конце лечения сравнивались с помощью теста McNemar. По результатам обработки статистически значимыми принимались значения при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Все пациентки при первичном обращении предъявляли жалобы на патологические выделения, кроме того, 47 (85,5%) женщин отмечали зуд, жжение, боль в области гениталий различной степени выраженности, 17 (30,9%) – дискомфорт при мочеиспускании, 9 (16,4%) – неприятный запах, 8 (14,5%) – диспареунию, 4 (2,2%) – жаловались на ощущения инородного тела во влагалище.

Большинство женщин имели в анамнезе соматическую патологию – 44 (80%), среди которой отмечается преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта – 13 (29,5%) и острых вирусных респираторных инфекций с частотой обострения 4 и более раз в год – 7 (15,9%).

При анализе гинекологического анамнеза отмечается высокая частота воспалительных заболеваний, патологии шейки матки и бактериального вагиноза у обследуемых женщин (табл. 1).

При гинекологическом осмотре патологические выделения из половых путей различной степени выраженности отмечались у всех пациенток, у большинства выявлены отек и гиперемия вульвы – 31 (56,4%), гиперемия слизистой оболочки влагалища – 29 (52,7%), эктопия шейки матки обнаружена у 19 (34,5%), у 12 (21,8%) – рубцовые изменения после диатермокоагуляции шейки матки, у 1 (1,8%) – полип цервикального канала.

Опрос пациенток выявил следующие предрасполагающие факторы развития заболевания: 18 (32,7%) связывают начало заболевания с антибиотикотерапией различных экстрагенитальных инфекций, 8 (15,9%) – с половым актом, 5 (9,1%) – с применением гормональных контрацептивов, 5 (9,1%) – с погрешностями в диете, 19 (34,5%) – ни с чем не связывают.

По результатам комплексного обследования у всех 55 женщин выявлены признаки воспаления и выраженный дисбаланс влагалищной микрофлоры (по данным тест-системы «Фемофлор 16»): у 20 (36,4%) – аэробный, у 18 (32,7%) – бактериально-кандидозный, у 17 (30,9%) – аэробно-анаэробный (смешанный).

Клинико-лабораторная эффективность лечения составила 89,1% (49). У 6 (10,9%) пациенток отмечено клиническое улучшение, при наличии остающихся лабораторных признаков аэробного вагинита, что потребовало их даль-

Таблица 2. Динамика жалоб пациенток в процессе лечения (абс/%, n=55) Table 2. Dynamics of patients' complaints during the treatment (abs/%, n=55)			
Клинические симптомы	До лечения	2–3-е сутки	15-е сутки
Обильные выделения	55/100	46/83,6*	28/50,1**
Зуд, жжение в области гениталий	47/85,5	27/49*	7/12,7*
Дизурические расстройства	17/30,9	8/14,5	3/5,5
Неприятный запах	9/16,4	5/9,1	3/5,5
Диспареуния	3/9,4	3/9,4	2/3,6
* $p < 0,05$ – разница между показателем до лечения и на 2–3-е сутки; ** $p < 0,05$ – разница между показателем до лечения и на 15-е сутки. * $p < 0,05$ – the difference between the indicator before treatment and on the 2–3rd day; ** $p < 0,05$ – the difference between the indicator before treatment and on the 15th day.			

нейшего обследования и лечения. Анализируя случаи неудач лечения, отмечено, что у 4 пациенток из 6 выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта.

Отмечалась быстрая динамика купирования жалоб у большинства пациенток на 2–3-и сутки применения препарата (табл. 2). Ни у одной пациентки не зафиксированы побочные эффекты или отказ от применения.

Обсуждение

Данные показатели свидетельствуют о значительном клиническом эффекте проводимой терапии аналогично другим исследованиям, которые продемонстрировали эффективность лечения от 89,8 до 95,0% [11–14]. Отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов.

При применении препарата зарегистрировано быстрое купирование симптомов, имеющих важное значение в клинических проявлениях острого вагинита. Эти результаты предполагают, что будущие исследования должны быть сосредоточены на раннем купировании симптомов в качестве важной цели терапии. Результаты данного исследования должны быть интерпретированы с учетом контекста рутинной клинической практики в лечении острого вагинита. Однозначно, что клиническая картина теоретически должна сопровождаться определением этиологии вагинита и, следовательно, помогать в выборе соответствующего лечения. Реальность, однако, более сложна, особенно в случаях смешанных вагинитов, предшествующего самолечения. Микробиологический анализ представляется необходимым для выявления возбудителей заболевания. Однако по ряду причин это не всегда возможно сделать. Таким образом, далеко не всегда при остром вагините есть возможность сразу получить результаты микробиологического исследования. Кроме того, в настоящее время достоверность микробиологических исследований ставится под сомнение [15]. Кроме того, высказаны опасения по поводу того, что рекомендуемые клинико-диагностические методы микроскопической оценки, определения pH и аминного тестирования фактически не используются в рутинной клинической практике [16]. Имеется огромное разнообразие микроорганизмов, заселяющих влагалище, которые необязательно связаны с клиническими симптомами, но затрудняют интерпретацию [17]. В этой связи эмпирическое лечение обычно начинается в отсутствие или в ожидании результатов микробиологического исследования. В ряде клинических исследований не отмечено различий в результатах эффективности лечения инфекционного вагинита, проводимого с привлечением микробиологического анализа или простой эмпирической терапии [18]. Однако микробное разнообразие оправдывает применение комбинированных препаратов широкого спектра действия, включающих противогрибковые и антибактериальные средства в качестве 1-й линии для лечения острого вагинита. Следует обратить внимание и на тот факт, что, по некоторым данным, более чем у 20% женщин при наличии клинических симптомов вагинита возбудитель не определяется [15, 19].

Заключение

Сочетание высокой эффективности и безопасности препарата Эльжина® позволяет рекомендовать его к широкому применению при терапии бактериального вагинита (аэробного и аэробно-анаэробного) и вагинита, вызванного бактериально-грибковой инфекцией. Препарат Эльжина® включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Захарова Т.В. Бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит: клинико-микробиологические варианты течения. Вестн. новых медицинских технологий. 2008; 15 (2): 192–4. [Zakharova T.V. Bacterial vaginosis and bacterial vaginitis: clinical and microbiological variants of the course. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. 2008; 15 (2): 192–4 (in Russian).]
- Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. Доктор.Ру. 2018; 6 (150): 26–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-26-29 [Dikke G.B. Diagnosis and Treatment of Abnormal Vaginal Discharge. Doctor.Ru. 2018; 6 (150): 26–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-26-29 (in Russian).]
- Захарова Т.В. Проблема оппортунистических инфекций влагалища у женщин репродуктивного возраста г. Тулы. Вестн. новых медицинских технологий. 2008; 15 (1): 199–200. [Zakharova T.V. Bacterial vaginosis and bacterial vaginitis: clinical and microbiological course options. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. 2008; 15 (1): 199–200 (in Russian).]
- Sobel JD, Subramanian C, Foxman B et al. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep 2013; 15 (2): 104–8. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5
- Кузнецова И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: оптимальные схемы лечения больных с сочетанной инфекцией. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 13 (3): 42–6. [Kuznetsova I.V. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: optimal treatment regimens for patients with co-infection. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2013; 13 (3): 42–6 (in Russian).]
- Işık G, Demirezen Ş, Dönmez HG, Bektaş MS. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. J Cytol 2016; 33 (3): 135–40. DOI: 10.4103/0970-9371.188050
- Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 151–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 [Dikke G.B. Polimikrobnnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovykh organov u zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 6: 151–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 (in Russian).]
- Захарова Т.В., Волков В.Г. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 131–5. DOI: 10.18565/aig.2016.11.131-5 [Zakharova T.V., Volkov V.G. Experience in the treatment of bacterial vaginosis, associated with candidal vulvovaginitis. Obstetrics and Gynecology. 2016; 11: 131–5. DOI: 10.18565/aig.2016.11.131-5 (in Russian).]
- Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (3): 243–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246 [Volkov V.G., Zakharova T.V. Improving preoperative management of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019; 2 (3): 243–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246 (in Russian).]
- Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушников П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза. Клин. дерматология и венерология. 2018; 17 (4): 65–70. DOI: 10.17116/klinderma20181704165 [Dmitruk V.S., Denisov A.A., Lushnikova P.A. Modern opportunities of effective combined treatment of vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2018; 17 (4): 65–70. DOI: 10.17116/klinderma20181704165 (in Russian).]
- Кузьмицкая Е.В., Быковская Т.Ю., Доброрезова Ю.В. и др. Возможности использования комбинированного препарата местного действия для лечения вагинита с целью снижения риска развития патологии шейки матки на этапе постскрининговых мероприятий. РМЖ. 2017; 26: 1931–4. [Kuzmitskaya E.V., Bykovskaya T.Yu., Dobrorezova Yu.V. et al. The possibilities of using a topical combination drug for a treatment of vaginitis in order to reduce the risk of cervix pathology at the stage of postscreening activities. RMJ. 2017; 26: 1931–4 (in Russian).]
- Ткаченко Л.В., Вдовин С.В., Углова Н.Д. и др. Современное лечение вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста. Лекарственный вестник. 2018; 12 (3): 23–6.

- [Tkachenko L.V., Vdovin S.V., Uglova N.D. et al. Modern treatment of vulvovaginitis in women of reproductive age. *Medicinal Bulletin*. 2018; 12 (3): 23–6 (in Russian).]
13. Малова И.О., Афанасьева И.Г., Гусевская К.А. Острые вагиниты смешанной этиологии: современный подход к лечению. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (4): 79–86. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14007 [Malova I.O., Afanasieva I.G., Gusevskaya K.A. Acute vaginitis of mixed etiology: a modern approach to treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (4): 79–86. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14007 (in Russian).]
 14. Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения нового комбинированного препарата для лечения урогенитальных инфекций *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 68–72. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12009 [Sokolova T.M., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu. Experience of applying the new combination drug for the treatment of urogenital of infections. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 68–72. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12009 (in Russian).]
 15. Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (1): 89–95. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181909f63
 16. Савичева А.М., Воробьева Н.Е., Вагорас А. и др. Использование метода прямой микроскопии урогенитальных мазков на амбулаторном приеме с целью оптимизации диагностики урогенитальных инфекций. *Трудный пациент*. 2008; 6 (1): 9–12. [Savicheva A.M., Vorobyova N. E., Vahoras A. et al. Using the method of direct microscopy of urogenital smears at outpatient admission in order to optimize the diagnosis of urogenital infections. *Difficult patient*. 2008; 6 (1): 9–12 (in Russian).]
 17. Seo SS, Arokiyaraj S, Kim MK et al. High Prevalence of *Leptotrichia amnionii*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia sanguinegens*, and *Factor 1* Microbes and Association of Spontaneous Abortion among Korean Women. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5435089. DOI: 10.1155/2017/5435089
 18. Bretelle F, Chiarelli P, Palmer I, Glatt N. Prise en charge des infections vaginales après échec d'un traitement probabiliste : le prélèvement vaginal est-il réellement utile? [Management of vaginal infection following failure of a probabilistic treatment: is the vaginal swab really useful?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2015; 43 (2): 139–43. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.12.007
 19. Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4): 1004–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.015
 20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2019. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases involving pathological secretions from the genital tract of women. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2019 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Волков Валерий Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГУ. E-mail: valvol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7274-3837

Захарова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГУЗ «ГКБ №2 им. Е.Г. Лазарева». ORCID: 0000-0001-7716-0983

Valerii G. Volkov – D. Sci. (Med.), Tula State University. E-mail: valvol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7274-3837

Tatyana V. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Lazarev City Clinical Hospital №2. ORCID: 0000-0001-7716-0983

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе

М.В. Лазукина[✉], А.А. Михельсон, Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[✉]masha_balueva@mail.ru

Аннотация

Пациентки с тяжелыми формами пролапса гениталий (ПГ) постменопаузального возраста представляют собой наиболее сложную в клиническом отношении группу женщин, хирургическое лечение которых с применением сетчатых имплантатов представляет значительные трудности в связи с длительностью заболевания на фоне выраженных структурных изменений тканей урогенитального тракта в условиях дефицита гормонов. Именно поэтому особую значимость имеет изучение гистологических особенностей слизистой оболочки влагалища (СОВ) у женщин с ПГ, которым планируется проведение оперативного лечения вагинальным доступом.

Цель. Изучить гистологические особенности СОВ у женщин в постменопаузе с ПГ тяжелой степени в процессе подготовки к хирургическому лечению с применением вагинальной формы эстриола, прогестерона и лактобактерий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 женщин в постменопаузе, страдающих ПГ III, IV стадии в сочетании с генитоуринарным менопаузальным синдромом. Пациентки были рандомизированы слепым методом на две группы. В первой группе в качестве предоперационной подготовки СОВ проведена терапия с использованием вагинальных форм препаратов эстрогена и прогестерона в сочетании с лактобактериями. В группе сравнения предоперационная подготовка не проводилась. Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование: общий осмотр и гинекологическое обследование, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки передней стенки влагалища, которые были получены при последующем хирургическом лечении ПГ. Использовались методы параметрической статистики.

Результаты. Установлено, что очаговая дистрофия, акантозные тяжи, ороговение влагалищного эпителия, умеренное воспаление являются характерными морфологическими изменениями СОВ у женщин с ПГ в постменопаузе. Применение на этапе подготовки к хирургическому лечению локальной терапии с использованием вагинальных форм препаратов эстрогена и прогестерона в сочетании с лактобактериями позволяет уменьшить интенсивность воспалительного процесса в СОВ, снизить дистрофические изменения и их выраженность за счет комплексного влияния на процессы пролиферации и дифференцировки эпителия влагалища и активировать процессы регенерации в тканях.

Заключение. Уменьшение воспаления и степени выраженности дистрофических процессов в СОВ на этапе предоперационной подготовки женщин с генитальным пролапсом в постменопаузе благоприятно влияет на процессы регенерации и в этой связи может улучшить исходы оперативного лечения.

Ключевые слова: пролапс гениталий, предоперационная подготовка, сетчатый имплантат, слизистая влагалища.

Для цитирования: Лазукина М.В., Михельсон А.А., Башмакова Н.В. и др. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе. Гинекология. 2020; 22 (4): 33–38. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200155

Original Article

Influence of preoperative preparation on the vaginal architectonics of postmenopausal women with severe genital prolapse

Mariia V. Lazukina[✉], Anna A. Mikhelson, Nadezhda V. Bashmakova, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Anastasiia A. Grishkina
Ural Research Institute for Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia
[✉]masha_balueva@mail.ru

Abstract

Patients with severe postmenopausal genital prolapse (GP) are the most clinically difficult group of women, in which surgical treatment with mesh implants presents significant difficulties due to the duration of lesions amid pronounced structural changes in the tissues of the urogenital tract under conditions of hormone deficiency. That is why it is of particular importance to study the histological characteristics of the vaginal mucosa in women with GP, who must conduct surgical treatment of vaginal access.

Aim. To study the histological features of the vaginal mucosa in postmenopausal women with severe GP in preparation for surgical treatment with vaginal access.

Materials and methods. The study involved 70 postmenopausal women suffering from GP of stage III, IV in combination with genitourinary menopausal syndrome. Patients were randomized blindly into two groups. The therapy was carried out using vaginal forms of estrogen and progesterone preparations in combination with lactobacilli. In the comparison group, preoperative preparation was not performed. All patients underwent clinical and laboratory examination: general examination and gynecological examination, morphological examination of biopsy samples of the mucous membrane of the anterior vaginal wall, which were obtained during subsequent surgical treatment of GP. Methods of parametric statistics were used.

Results. It was established that focal dystrophy, acanthotic severity, keratinization of the vaginal epithelium, moderate inflammation are characteristic morphological changes in the vaginal mucosa in women with postmenopausal GP. Application at the stage of preparation for surgical treatment using vaginal forms, as a result of which estrogen and progesterone enhance the inflammatory process in the ulcerative vagina, reduce dystrophic changes and their severity in relation to complex changes and differentiation of the vaginal epithelium and activation of regeneration processes in tissues.

Conclusion. Reducing inflammation and the severity of dystrophic processes in vaginal enemas at the stage of preoperative preparation of women with postmenopausal GP favorably affects the regeneration processes, which in the first place can improve the outcome of surgical treatment.

Key words: genital prolapse, preoperative preparation, mesh implant, vaginal mucosa.

For citation: Lazukina M.V., Mikhelson A.A., Bashmakova N.V. et al. Influence of preoperative preparation on the vaginal architectonics of postmenopausal women with severe genital prolapse. Gynecology. 2020; 22 (4): 33–38. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200155

Научные и клинические данные об анатомо-физиологических изменениях в урогенитальном тракте женщин в постменопаузе позволили расширить существующие представления о ведении пациен-

ток старшей возрастной группы с пролапсом гениталий (ПГ) [1, 2]. Известно, что в период постменопаузы слизистая оболочка влагалища (СОВ) претерпевает атрофические изменения и утрачивает свои защитные свойства в

совокупности с изменением характера вагинальной микрофлоры [3–5].

У женщин в постменопаузе с тяжелой степенью ПГ одним из наиболее эффективных методов лечения является хирургическая коррекция с использованием синтетических материалов влагалищным доступом [6]. Результат реконструктивно-пластической хирургии у таких пациенток во многом определяется состоянием тканей СОВ в непосредственной зоне хирургического воздействия [7].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов [8–12] были определены ключевые особенности гистобиохимической картины стенки влагалища при несостоятельности тазового дна. В образцах выявлены неравномерные границы эпителия с рыхлым, отечным внеклеточным матриксом, содержащим большое количество фибробластов и тучных клеток; множество полнокровных сосудов; нарушение архитектоники гладкомышечных клеток, их дезорганизация, разобщение, общее снижение абсолютного числа; умеренное увеличение синтеза гликопротеина во внеклеточном матриксе.

В 2015 г. Российской ассоциацией по менопаузе принят термин, характеризующий симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения в наружных половых органах, промежности, влагалище и уретре – генито-урINARYный менопаузальный синдром (ГУМС) [13, 14]. Наличие ГУМС у женщин с ПГ тяжелой степени ухудшает прогноз послеоперационного течения по нескольким причинам. Во-первых, высока вероятность инфекционных осложнений. Во-вторых, симптомы ГУМС свидетельствуют о возможной сниженной регенеративной способности тканей. В-третьих, сопоставление исходно истонченной слизистой может привести к неполноценной эпителизации в области шва.

Следовательно, пациенткам в постменопаузе с ПГ перед плановым оперативным лечением обоснована предоперационная подготовка к хирургическому лечению пролапса тазовых органов, направленная на восстановление функционального состояния гормонозависимых тканей уrogenитальной системы и стимуляции механизмов естественной биологической защиты слизистых.

Указанные обстоятельства диктуют необходимость изучения эффективности современных методов подготовки тканей влагалища к хирургическому лечению ПГ вагинальным доступом с использованием сетчатых имплантатов.

Цель исследования – изучить гистологические особенности СОВ у женщин в постменопаузе с ПГ тяжелой степени в процессе подготовки к хирургическому лечению с применением вагинальной формы эстриола, прогестерона и лактобактерий.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное исследование было проведено на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» в период 2018–2019 гг. В исследование включены 70 женщин в возрасте от 52 до 79 лет, имеющие ПГ III, IV стадии по классификации Pelvic Organ Prolapse-Quantification (POP-Q). Всем женщинам были выполнены реконструктивно-пластические операции с использованием сетчатых имплантатов из биоинертных полипропиленовых и поливинилиденфторидных мононитов, имеющих макропористую структуру (размер пор до 2000 мкм, тип I по Amid). После подписания информированного согласия пациентки методом конвертов были рандомизированы на 2 группы. Основную, 1-ю группу, составили 35 пациенток, которые на этапе подготовки к хирургическому лечению получали трехкомпонентную локальную терапию, включающую вагинальную форму препаратов половых стероидов в сочетании с лактобактериями (эстриол 0,2 мг, прогестерон 2 мг и *Lactobacillus casei rham-nosus Doderleini*) по схеме: до операции по 2 капсулы 1 раз в день интравагинально в течение 2 нед, затем по 1 капсуле в день – 6 нед. Группу сравнения, 2-ю, составили 35 пациенток, которые не получали предоперационную подготовку.

Материал для морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования получен в ходе операции влагалищным доступом по поводу ПГ (взятие фрагмента ткани стенки влагалища) на основании информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Материалом для исследования послужили биоптаты СОВ. Биопсию передней стенки влагалища выполняли во время оперативного лечения пролапса, размер иссеченного участка примерно 55 мм. После выполнения биопсии стенки влагалища полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч. В последующем материал обезжизивали с помощью автоматической станции Thermo Scientific по стандартной схеме в спиртах нарастающей концентрации (70–95%), затем в ксилоле и парафине для изготовления гистологических и ИГХ-препаратов. Толщина серийных срезов составила 3–5 мкм. Гистологическое изучение парафиновых срезов СОВ проводили у всех женщин анализируемых групп при окраске материала гематоксилином Карazzi и еозином по стандартной методике. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 с использованием цифровой фотокамеры (Carl Zeiss Jena, Германия). При морфологическом исследовании слизистой стенки влагалища проводили оценку многослойного плоского неороговевшего эпителия (МПНЭ).

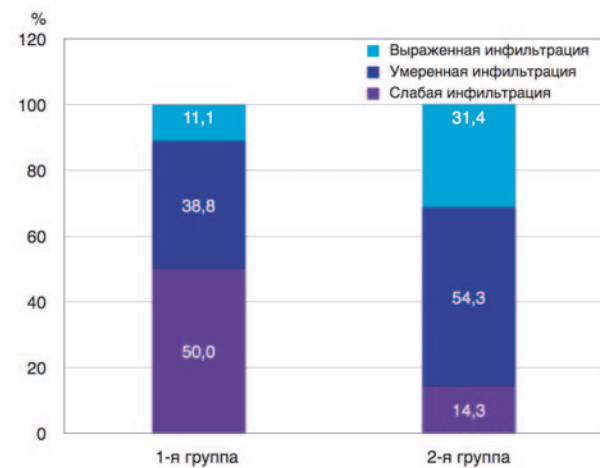
Для определения состояния рецепторного аппарата СОВ (эстрогеновые рецепторы – ЭР-α, ЭР-β) проводили ИГХ-исследование. Для ИГХ-исследования использовали двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирмы Bond RTU Primary (CША) с использованием иммуногистостейнера закрытого типа Bond-MaX (Leica, Германия). В ходе ИГХ-исследования для оценки экспрессии ЭР использовали антитела к ЭР-α и β с применением первичных моноклональных мышиных античеловеческих антител производства DakoCytomation в стандартном разведении 1:40 для рецепторов СОВ. Для ИГХ-реакций обрабатывали парафиновые срезы по традиционной методике с использованием мышиных моноклональных антител к ЭР-α (клон 6F-11), к ЭР-β (клон 6F-12). С целью визуализации первичных антител использовали безбиотинную систему детекции Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (Biogenex). В образцах определяли уровень экспрессии ЭР-α и ЭР-β (Bond RTU Primary). Результаты реакции ЭР идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток в коричневый цвет для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток и интенсивности окраски клеток. Экспрессию ЭР оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени).

Все данные статистически обработаны с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) и Statistica® для Windows 6.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней. Для проверки нормальности распределения использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения средних значений в двух группах у показателей с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента для независимых наблюдений. Критерий t Стьюдента применялся для определения достоверности. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки обеих групп наблюдения были сопоставимы по возрасту – $62,37 \pm 1,02$ года против $65,80 \pm 1,11$ года; $p > 0,05$. Антропометрические показатели женщин, включенных в исследование, также были сопоставимы. Масса тела женщин составила $70,5 \pm 1,42$ и $72,15 \pm 1,57$ кг в 1 и 2-й группах, рост – $166,1 \pm 0,94$ и $163,1 \pm 0,77$ см и индекс массы тела – $26,98 \pm 0,54$ и $27,17 \pm 0,53$ ($p > 0,05$ во всех случаях). При анализе акушерского анамнеза пациенток статистически значимых отличий по количеству беременно-

Рис. 1. Степень выраженности мононуклеарной инфильтрации.
Fig. 1. The severity of mononuclear infiltration.



стей ($5,00 \pm 0,47$ против $4,33 \pm 0,38$), родов ($2,17 \pm 0,14$ против $1,87 \pm 0,12$), а также самопроизвольных прерываний беременности ($0,49 \pm 0,20$ против $0,87 \pm 0,24$) не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях). Во 2-й группе количество прерываний беременности по желанию женщины было меньше и составило $1,37 \pm 0,20$, чем у пациенток 1-й группы – $2,23 \pm 0,35$ ($p < 0,05$).

Анализируя анамнестические данные, касающиеся одного из основных факторов риска развития ПГ – разрывов промежности или проведения эпизиотомии в родах, очевидно, что данные параметры изучаемых групп не показывают значимых отличий – $0,629 \pm 0,08$ против $0,667 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Возраст наступления менопаузы в 1 и 2-й группах составил $54,0 \pm 0,26$ и $54,37 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), длительность постменопаузы – $8,34 \pm 0,88$ и $8,4 \pm 0,82$ года ($p < 0,05$) соответственно.

Согласно дизайну исследования, для изучения морфологической структуры СОВ была проведена биопсия передней стенки влагалища во время операции у женщин с ПГ. Далее произведено сравнение результатов исследования биоптатов у пациенток, которым проводилась локальная предоперационная подготовка и без специальной подготовки. По результатам исследования биоптатов СОВ в группе с локальной подготовкой слизистой и без таковой до операции были обнаружены значимые различия.

У пациенток группы сравнения без предоперационной подготовки абсолютно во всех биоптатах стенки влагалища ($n=35$) наблюдались морфологические признаки воспаления в виде лимфоплазмочитарной инфильтрации. В то же время в основной группе, с применением предоперационной подготовки, мононуклеарная инфильтрация встречалась реже – в 51,4% случаев ($n=18$); $p < 0,05$. Локализация инфильтратов была чаще всего зарегистрирована в периваскулярной и субэпителиальной зонах. Слабая диффузная мононуклеарная инфильтрация наблюдалась в 1/2 случаев у женщин, которым была проведена локальная подготовка половыми гормонами в сочетании с лактобактериями ($n=9$), в то время как в группе без предоперационной подготовки – в 14,3% случаев ($n=5$). Более чем в 50% случаев ($n=19$) во 2-й группе встречалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация, одновременно с этим достоверно реже, в 38,8% случаев ($n=7$), инфильтрация средней степени была у женщин в 1-й группе ($p < 0,001$). Выраженная инфильтрация лимфоидными клетками достоверно чаще отмечалась у пациенток, которым не была проведена локальная предоперационная подготовка ($p < 0,001$). В образцах, взятых после местной подготовки влагалищной стенки, выраженная морфологическая реакция воспаления наблюдалась в 3 раза реже (рис. 1).

Наряду с морфологическими признаками хронического воспалительного процесса в тканях СОВ определялись

Рис. 2. Морфологическая картина стенки влагалища при тяжелой степени ПГ на фоне ГУМС. Клетки МПНЭ с частичным цитоллизом с образованием в цитоплазме вакуолей (вакуольная дистрофия), наполненных жидкостью. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$ (окуляр 10 $\times$ объектив 20).

Fig. 2. Morphological picture of the vaginal wall with a severe degree of GP on the background of GMS. Stratified squamous non-keratinizing epithelium cells with partial cytolysis with the formation of vacuoles in the cytoplasm (vacuole dystrophy) filled with liquid. Hematoxylin-eosin stain, $\times 200$ (eyepiece 10 $\times$ objective 20).

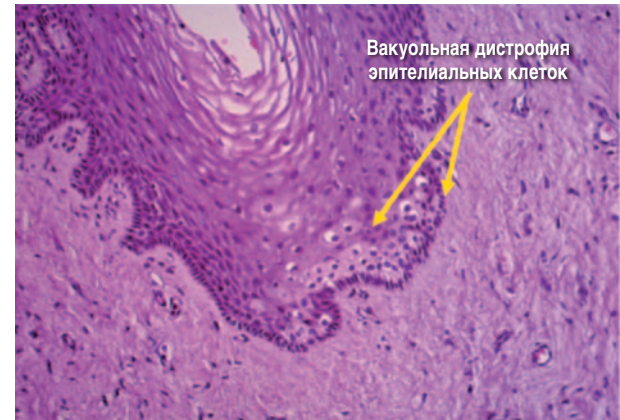


Рис. 3. Морфологическая картина стенки влагалища при тяжелой степени ПГ на фоне ГУМС. Клетки МПНЭ с полным цитоллизом и образованием в цитоплазме вакуолей (вакуольная дистрофия), наполненных жидкостью. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$ (окуляр 10 $\times$ объектив 20).

Fig. 3. Morphological picture of the vaginal wall with a severe degree of GP on the background of GMS. Stratified squamous non-keratinizing epithelium cells with complete cytolysis and formation of vacuoles in the cytoplasm (vacuole dystrophy) filled with liquid. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 200$ (eyepiece 10 $\times$ objective 20).



морфологические показатели дистрофических процессов. МПНЭ с вакуольной дистрофией эпителиальных клеток в 1-й группе встречался в 14,3% случаев, в то время как во 2-й группе достоверно чаще – в 39,1% ($p < 0,05$). Неравномерная толщина МПНЭ с преобладанием истончения как маркер дистрофических процессов наблюдалась в основной и контрольной группе в 85,7 и 78,9% соответственно.

Внутриклеточный отек эпителиальных клеток с появлением в цитоплазме вакуолей наблюдался достоверно чаще в группе женщин, не получавших локальную предоперационную подготовку, и регистрировался в 40,0% случаев ($n=14$); рис. 2. При этом в 14,3% случаев ($n=5$) у пациенток во 2-й группе наблюдения определялся МПНЭ с отдельными эпителиальными клетками в состоянии баллонной дистрофии, когда эпителиальная клетка максимально увеличена за счет выраженного внутриклеточного цитоплазматического отека с сохранением только оболочки клетки (рис. 3). Очаговая вакуольная дистрофия эпителиальных клеток, при которой вакуоль занимает почти всю клетку,

Рис. 4. Морфологическая картина стенки влагалища при тяжелой степени ПГ на фоне ГУМС. Визуализируются выраженные акантотические тяжи, в строме слабо выраженная круглоклеточная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$ (окуляр 10 $\times$ объектив 20).
Fig. 4. Morphological picture of the vaginal wall with a severe degree of GP on the background of GMS. Pronounced acanthotic cords are visualized, in the stroma weakly expressed round-cell infiltration. Hematoxylin-eosin stain, $\times 200$ (eyepiece 10 $\times$ objective 20).

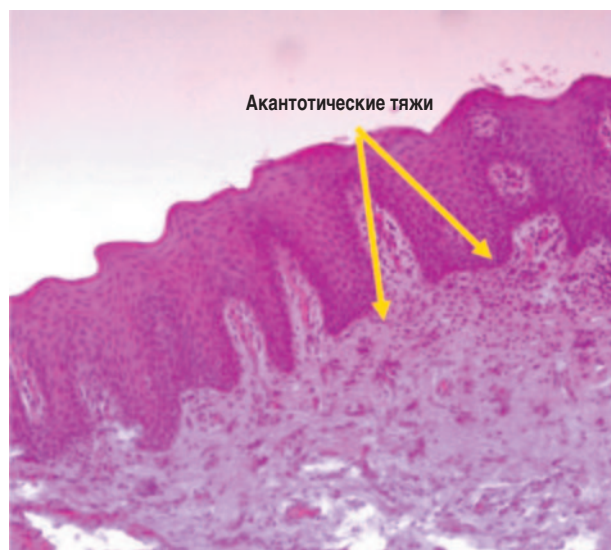
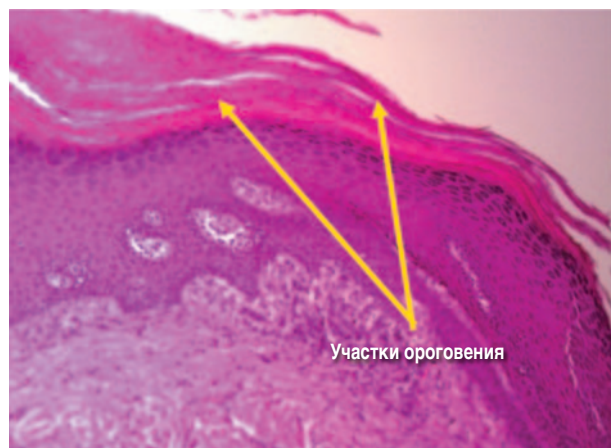


Рис. 5. Морфологическая картина стенки влагалища при тяжелой степени ПГ на фоне ГУМС. Визуализируются участки ороговения в виде однородных эозинофильных масс на поверхности слоя плоских клеток. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$ (окуляр 10 $\times$ объектив 20).
Fig. 5. Morphological picture of the vaginal wall with a severe degree of GP on the background of GMS. The keratinization sites in the form of homogeneous eosinophilic masses on the surface of a layer of flat cells are visualized. Hematoxylin-eosin stain, $\times 200$ (eyepiece 10 $\times$ objective 20).



оттесняя ядро к периферии, была выявлена достоверно реже в основной группе наблюдения 14,3% ($n=2$). Именно при дистрофических процессах в клетках промежуточного слоя МПНЭ уменьшается количество гликогена, который является субстратом для лактобактерий.

Морфологической особенностью строения плоского эпителия вагинальной стенки у женщин обеих групп явилось наличие акантотических тяжей. Морфологически акантоз проявлялся в виде утолщения и увеличения числа рядов промежуточного слоя МПНЭ с удлинением эпидермальных выростов, в некоторых случаях проникающих глубоко в подлежащую строму (рис. 4). В основе акантоза у женщин в постменопаузе на фоне дефицита как эстрогенов, так и прогестерона лежит замедление процессов дифференцировки клеток эпителия, когда продолжительность их жизни увеличивается [15].

ИГХ-показатели экспрессии ЭР- α и β в разных слоях МПНЭ у женщин обследованных групп (H-score, M $\pm$ m, p)

Immunohistochemical indicators of expression of estrogen receptors (ER) α and β in different layers of MPNE in women of the examined groups (H-score, M $\pm$ m, p)

Показатели	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	p
ЭР- α в поверхностном слое	62,17 $\pm$ 4,53	13,23 $\pm$ 2,81	0,001
ЭР- α в промежуточном слое	50,78 $\pm$ 4,58	23,63 $\pm$ 3,99	0,003
ЭР- α в базальном слое	48,17 $\pm$ 5,28	22,07 $\pm$ 4,61	0,007
ЭР- β в поверхностном слое	39,00 $\pm$ 4,33	15,70 $\pm$ 3,72	0,011
ЭР- β в промежуточном слое	41,60 $\pm$ 4,64	22,17 $\pm$ 4,47	0,012
ЭР- β в базальном слое	39,14 $\pm$ 4,71	23,93 $\pm$ 5,24	0,032

При гистологическом исследовании биоптатов тканей влагалища в нескольких случаях визуализировались участки ороговения МПНЭ (рис. 5). Роговой слой встречался в обеих группах наблюдения с примерно одинаковой частотой: в 1-й группе – у 20% ($n=7$), во 2-й – у 22,8% ($n=8$). Участки ороговения состоят из роговых чешуек и построены из кератиновых фибрилл и аморфного электроплотного материала. Ороговение МПНЭ у женщин с ПГ в постменопаузе можно объяснить формированием роговых чешуек на фоне вялотекущего хронического воспалительного процесса.

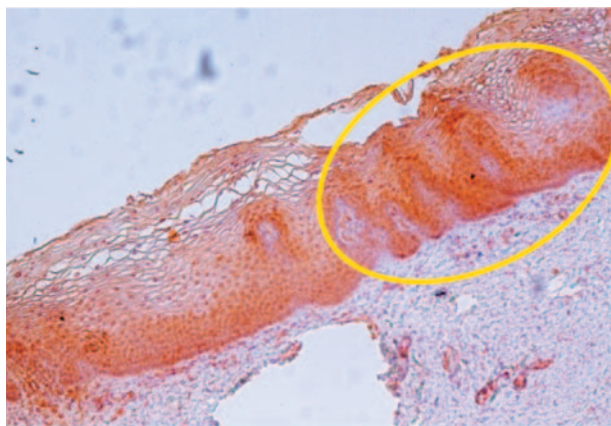
Таким образом, физиологический эстрогеновый и прогестероновый дефицит у женщин в постменопаузе вызывает нарушение процессов дифференцировки, а также пролиферации эпителия влагалища. Морфологические признаки дистрофии, слабо-умеренного хронического воспаления вне активности объясняют проявление симптомов вагинальной атрофии, а также могут быть причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения ПГ у женщин в постменопаузе. При выполнении хирургической коррекции ПГ с использованием сетчатых имплантатов вагинальным доступом производится линейный разрез СОВ с последующим ушиванием раны. Тем самым получается сопоставление тканей с нарушенной архитектоникой, патологической пролиферацией и дифференцировкой клеток. Следовательно, в таком вагинальном эпителии повреждены процессы восстановления и эпителизации. При дистрофических процессах, когда происходит альтерация ультраструктур клеток, нарушается регенерация на молекулярном и ультраструктурном уровнях. Непосредственно поражение процессов молекулярного морфогенеза у женщин с ПГ в сочетании с ГУМС может лежать в патогенезе таких имплантат-ассоциированных осложнений, как эрозия СОВ.

По результатам ИГХ-исследования биоптатов тканей влагалища, взятых во время оперативного лечения, нами была выявлена иммунопозитивная реакция на антитела к ЭР- α и β , однако прослеживалась достоверная разница в степени их иммунореактивности и распределения в СОВ (см. таблицу).

При исследовании экспрессии ЭР- α и β во всех слоях вагинального эпителия наблюдалась тенденция к большей степени экспрессии у женщин в группе, которым проводилась предоперационная подготовка с использованием половых гормонов и лактобактерий (см. таблицу). Продemonстрировано достоверное увеличение уровня экспрессии ЭР- α в поверхностном слое вагинального эпителия у женщин с трехкомпонентной предоперационной подготовкой в сравнении с группой женщин без подготовки вагинального эпителия – 62,17 $\pm$ 4,53 балла против 13,23 $\pm$ 2,80 балла ($p<0,05$); рис. 6. При исследовании образцов СОВ у женщин с тяжелой степенью ПГ в постменопаузе обращает на себя внимание высокая экспрессия ЭР- α в промежуточном слое эпителия в группе женщин, которым проводилась местная предоперационная подготовка: 50,77 $\pm$ 4,58 балла против 23,63 $\pm$ 3,99 балла ($p<0,05$). У женщин с ПГ на фоне ГУМС отмечена тенденция к снижению экспрессии ЭР- α в базальном слое в сравнении с другими слоями вагинального эпителия. Тем не менее выявлена умеренная экспрессия ЭР- α в базальном слое 1-й группы, достоверно превышающая контрольные значения: 48,17 $\pm$ 5,28 балла против 22,07 $\pm$ 4,61 балла ($p<0,05$); рис. 7.

Рис. 6. Участок МПНЭ стенки влагалища с выраженной экспрессией ЭР-α (коричневое окрашивание) в базальном, промежуточном и поверхностном слое на фоне акантотических тяжей у пациенток 1-й группы; x100 (окуляр 10 x объектив 10).

Fig. 6. Section of MPNE of the vaginal wall with pronounced expression of ER-α (brown staining) in the basal, intermediate and superficial layer against the background of acanthotic cords in group 1 patients; x100 (eyepiece 10 x objective 10).



После проведения лечения у женщин 1-й группы отмечено статистически значимое увеличение экспрессии ЭР-β во всех слоях влагалищного эпителия: в поверхностном слое – $39,00 \pm 4,33$ против $15,70 \pm 3,718$ ($p=0,0109$), в промежуточном слое – $41,60 \pm 4,64$ против $22,17 \pm 4,47$ ($p=0,0117$), в базальном слое – $39,14 \pm 4,70$ против $23,93 \pm 5,24$ ($p=0,0323$); рис. 8.

Обсуждение

Согласно данным, представленным рядом авторов, СОВ высокочувствительна к гормональному воздействию [16]. Отмечено, что терапию ГУМС, в патогенезе которого лежит дефицит половых стероидов, нужно начинать как можно раньше, еще до начала необратимых атрофических изменений СОВ.

В ходе настоящего исследования установлено, что состояние гормонального гомеостаза в период постменопаузы находит свое отражение в строении СОВ, обуславливая характерную картину инволюции на микроскопическом уровне.

Выявлено, что наиболее характерными изменениями гистеоархитектоники СОВ у женщин с ПГ в постменопаузе являются очаговая дистрофия, вплоть до вакуольной и баллонной дистрофии, умеренная инфильтрация мононуклеарами, а также акантоз и гиперкератоз. Продemonстрировано наглядное изменение гистологической и ИГХ-картины СОВ у женщин, которым проведена комплексная предоперационная подготовка половыми стероидами в сочетании с лактобактериями. Во-первых, обнаружено уменьшение интенсивности воспалительного процесса в СОВ на фоне проведения локальной терапии. Вероятно, этот эффект объясним противовоспалительным действием прогестерона, повышение количества которого, согласно теории качелей Арпада Чапо, приводит к подавлению синтеза простагландинов [15]. Лактобактерии, являющиеся одним из компонентов предоперационной подготовки, ингибируют рост патогенной флоры за счет конкурирования за рецепторы эпителия и образования биопленок, тем самым обеспечивают профилактику инфицирования. Во-вторых, установлено снижение выраженности дистрофических процессов у женщин с трехкомпонентной подготовкой. Очевидно, это происходит за счет влияния на процессы пролиферации и дифференцировки клеток эпителия влагалища под действием эстриола и прогестерона, используемых локально до операции. В-третьих, определена высокая экспрессия ЭР-α в базальном, промежуточном и поверхностных слоях влагалищного эпителия, при этом экспрессия ЭР-β менее выражена, однако превышает показатели у женщин без специальной предоперационной подготовки. Поскольку основными детерминантами специфич-

Рис. 7. Участок МПНЭ стенки влагалища с очень слабой экспрессией ЭР-α (коричневое окрашивание) у пациенток контрольной группы; x200 (окуляр 10 x объектив 20).

Fig. 7. Section of stratified squamous non-keratinizing epithelium of the vaginal wall with a very weak expression of ER-α (brown staining) in patients of the control group; x200 (eyepiece 10 x objective 20).

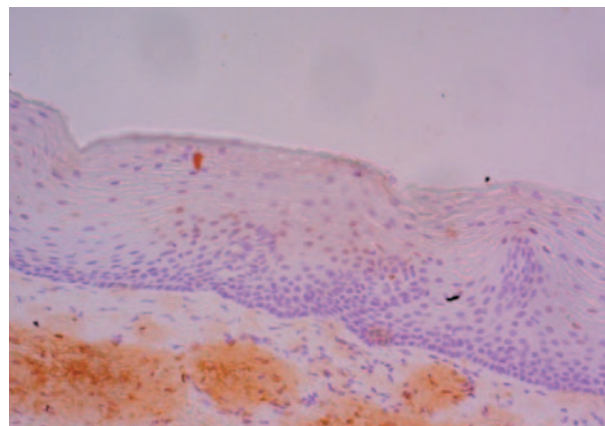
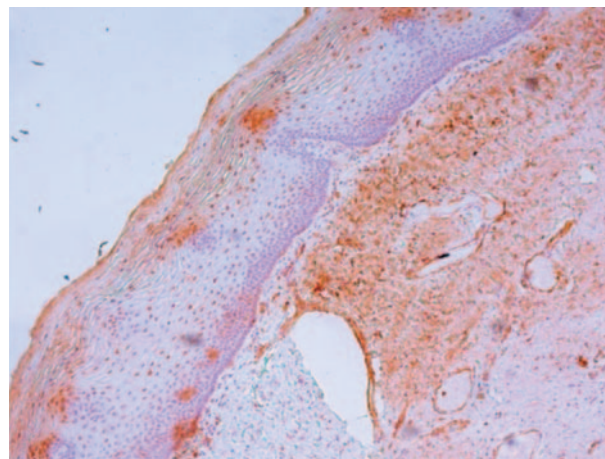


Рис. 8. Участок МПНЭ стенки влагалища с умеренной экспрессией ЭР-β (коричневое окрашивание) во всех слоях клеток; x200 (окуляр 10 x объектив 20).

Fig. 8. Section of stratified squamous non-keratinizing epithelium of the vaginal wall with moderate expression of ER-β (brown staining) in all layers of cells; x200 (eyepiece 10 x objective 20).



ности эндокринных гормонов являются локализация и степень экспрессии их рецепторов, именно активация рецепторов к эстрадиолу-α обеспечивает выраженное снижение дистрофических процессов в тканях вагинального эпителия у женщин с проведенной локальной подготовкой.

Полученные результаты позволяют заключить, что именно уменьшение степени и интенсивности воспалительных изменений и дистрофических процессов в СОВ у женщин, перенесших оперативное лечение по поводу пролапса тазовых органов после локальной подготовки гормонами в сочетании с лактобактериями, позволит снизить число имплантат-ассоциированных осложнений, таких как эрозия СОВ в месте установки сетчатого имплантата, а также возможных инфекционных осложнений.

Заключение

Таким образом, у пациенток с ПГ в постменопаузе имеется значительное нарушение гистеоархитектоники СОВ за счет локального истончения многослойного плоского эпителия, очаговой дистрофии, появления акантотических тяжей и участков ороговения вагинального эпителия. Восстановление пролиферативных свойств вагинального эпителия при атрофических изменениях у пациенток с ПГ в

постменопаузе, восстановление вагинальной микробиоты и повышение резистентности эпителия к инфекционным и воспалительным процессам обуславливает эффективность предоперационной подготовки с использованием препаратов, содержащих эстриол и прогестерон в сочетании с лактобактериями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Мед. совет.* 2019; 13: 106–11. [Ermakova E.I. Genitourinary menopause syndrome: diagnostics and principles of treatment. *Med. soviet.* 2019; 13: 106–11 (in Russian).]
2. Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в перименопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология.* 2016; 5: 138–44. [Iurenina S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnostika i terapiia genitourinarnogo menopauzalnogo sindroma u patsientok v peri- i postmenopauze (kratkie klinicheskie rekomendatsii). *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 5: 138–44 (in Russian).]
3. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
4. Setty P, Redekal L, Warren MP. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health initiative in New York City. *Menopause* 2016; 23 (1): 7–10.
5. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. *Мед. совет.* 2017; 2: 8–13. [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Estriol v terapii razlichnykh ginekologicheskikh zabolevaniy. *Med. soviet.* 2017; 2: 8–13 (in Russian).]
6. Шкарина Д.Д., Кубин Н.Д., Попов Э.Н. и др. Передне-апикальная протезирующая реконструкция тазового дна вагинальным доступом с применением сверхлегкого сетчатого имплантата: 2 года наблюдения. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2018; 67 (3): 55–63. [Shkarina D.D., Kubin N.D., Popov E.N. et al. Peredne-apikal'naya protezirovushchaya rekonstruktsiya tazovogo dna vaginal'nym dostupom s primeneniem sverkhlegkogo setchatogo implantata: 2 goda nabludeniya. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2018; 67 (3): 55–63 (in Russian).]
7. Башмакова Н.В., Михельсон А.А., Лазукина М.В. и др. Дискуссионные вопросы предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода женщин с пролапсом гениталий (обзор литературы). *Лечение и профилактика.* 2018; 8 (2): 43–7. [Bashmakova N.V., Mikhelson A.A., Lazukina M.V. et al. Diskussionnye voprosy predoperatsionnoi podgotovki i vedeniya posleoperatsionnogo perioda zhenshin s prolapsom genitaliy (obzor literatury). *Lechenie i profilaktika.* 2018; 8 (2): 43–7 (in Russian).]

8. Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р., Апокина А.Н. Морфологические и иммуногистохимические критерии тяжести пролапса гениталий. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2012; 3: 146–9. [Totchiev G.F., Toktar L.R., Apokina A.N. Morfoloicheskie i immunogistohimicheskie kriterii tiazhesti prolapsa genitaliy. *Ul'ianovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2012; 3: 146–9 (in Russian).]
9. Рулев М.В. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетического импланта PROLIFT. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. [Rulev M.V. Effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya prolapsa tazovykh organov s ispol'zovaniem sinteticheskogo implanta PROLIFT. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2010 (in Russian).]
10. Денисова Т.Б. Оптимизация хирургического лечения женщин с пролапсом тазовых органов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Denisova T.B. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya zhenshin s prolapsom tazovykh organov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian).]
11. Строни Р. Хирургическое лечение урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузальном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Stroni R. Khirurgicheskoe lechenie urogenital'nykh rasstroystv u zhenshin v postmenopauzal'nom periode. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian).]
12. Оразов М.Р., Демяшкин Г.А., Камнос Е. и др. Ультроструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов. *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология.* 2017; 8: 40–7. [Orazov M.R., Demiashekin G.A., Kampos E. et al. Ul'trastrukturnye kharakteristiki tkanei tazovogo dna kak patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya napravlennoi kontaktnoi diatermii pri prolapse tazovykh organov. *Doktor.ru. Ginekologiya. Endokrinologiya.* 2017; 8: 40–7 (in Russian).]
13. Еприкян Е.Г., Юренина С.В., Ермакова Е.И. и др. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов. *Гинекология.* 2018; 20 (3): 52–6. [Eprikan E.G., Iurenina S.V., Ermakova E.I. et al. Genitourinary menopause syndrome: optimizing the treatment of vaginal symptoms. *Gynecology.* 2018; 20 (3): 52–6 (in Russian).]
14. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. *Гинекология.* 2018; 20 (1): 5–9. [Prilepskaya V.N. Genitourinary menopause syndrome: the potential of estriol. *Gynecology.* 2018; 20 (1): 5–9 (in Russian).]
15. Portman DJ. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79 (3): 349–54.
16. Тюзиков И.А., Жиленко М.И., Поликарпова С.Р. Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона. *Гинекология.* 2018; 20 (1): 117–25. [Tuzikov I.A., Zhilenko M.I., Polikarpova S.R. Modern opportunities for optimizing local hormone therapy for urogenital disorders in women based on the combined use of vaginal forms of estriol and progesterone. *Gynecology.* 2018; 20 (1): 117–25 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лазукина Мария Валерьевна – аспирант, мл. науч. сотр. ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, рук. отд. сохранения репродуктивной функции, заведующая гинекологическим отделением ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Башмакова Надежда Васильевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «Уральский НИИ ОММ», засл. врач РФ. E-mail: BashmakovaNV@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-9938-7684

Мелкозерова Оксана Александровна – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: abolmed1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4090-0578

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: guzel@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Гришкина Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. отд.-ния иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: xumukyc.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7433-2217

Mariia V. Lazukina – Graduate Student, Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Nadezhda V. Bashmakova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: BashmakovaNV@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-9938-7684

Oksana A. Melkozerova – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: abolmed1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4090-0578

Guzel N. Chistyakova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: guzel@niomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Anastasiia A. Grishkina – Research Assistant, Ural Research Institute for Maternity and Child Care. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7433-2217

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой

Я.З. Зайдиева^{✉1}, Е.В. Кручинина¹, О.С. Горенкова¹, Е.Ю. Полякова², Е.Н. Карева³, Д.О. Кургузова³, Н.А. Кочина⁴, Е.В. Краснощок⁴, С.Ю. Сереброва⁵

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

✉7726101@rambler.ru

Аннотация

Введение. Пациентки с хирургической менопаузой – группа риска по развитию остеопенического синдрома (ОС). Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в комбинации с препаратами кальция и витамином D способствует приросту минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Уровень экспрессии рецептора витамина D в мононуклеарную фракцию клеток (МНФК) крови можно рассматривать как маркер прогноза эффективности терапии ОС.

Цель. Поиск молекулярного маркера для прогнозирования эффективности лечения ОС.

Материалы и методы. В исследование включены 100 женщин 40–55 лет с длительностью хирургической менопаузы от 12 мес до 6 лет. Критерием включения пациенток в исследование было отсутствие противопоказаний к применению МГТ. Предметом исследования стали определение МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ПЦР-диагностика уровня экспрессии генов витамина D, рецепторов эстрадиола и прогестерона, определение 25-OH витамина D в крови.

Результаты. Анализ эффективности 12-месячной терапии ОС оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ. Прирост МПКТ до 3–4% в год – отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Значительный эффект комбинированной терапии по сравнению с МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой с низким исходным уровнем МПКТ (на фоне гиповитаминоза D) связан с противовоспалительным, костнопротективным эффектом витамина D. До начала лечения в обеих группах пациенток, не отвечающих на проводимую терапию, проведен сравнительный анализ уровня экспрессии молекул – мишеней терапии в МНФК. Эффективность МГТ и комбинированной терапии нарушений МПКТ положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D в МНФК (до начала лечения). Следовательно, уровень матричной РНК витамина D – потенциальный маркер прогноза эффективности лечения ОС. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола типа β и мембранного рецептора прогестерона в МНФК до начала лечения выявили тенденцию к повышению у женщин, отвечающих на терапию.

Заключение. Уровень экспрессии рецептора витамина D в МНФК крови достоверно ниже в группе женщин с отсутствием/недостаточным эффектом на 12-месячную комбинированную терапию. Этот показатель можно рассматривать как маркер прогноза эффективности терапии ОС.

Ключевые слова: остеопенический синдром, экспрессия рецепторов, мононуклеарная фракция клеток, менопаузальная гормональная терапия, препараты кальция и витамина D.

Для цитирования: Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С. и др. Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Гинекология. 2020; 22 (4): 39–42. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200188

Original Article

Potential predictive marker of treatment effectiveness in patients with osteopenic syndrome after surgical menopause

Yanshiat Z. Zaydieva^{✉1}, Elena V. Kruchinina¹, Olga S. Gorenkova¹, Elena Yu. Polyakova², Elena N. Kareva³, Daria O. Kurguzova³, Natalya A. Kochina⁴, Katherine V. Krasnoshchok⁴, Svetlana Yu. Serebrova⁵

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow, Russia

✉7726101@rambler.ru

Abstract

Introduction. Patients with surgical menopause have a risk for osteopenic syndrome (OS). Menopausal hormone therapy (MHT) in combination with calcium and vitamin D promotes increase in bone mineral density (BMD). The expression level of vitamin D receptor in mononuclear fraction cells (MNFC) of blood can be considered as a predictive marker of effectiveness of OS therapy.

Aim. To search a molecular predictive marker of the effectiveness of OS treatment.

Materials and methods. The study included 100 women aged 40–55 years with a duration of surgical menopause from 12 months to 6 years. The criterion for including patients in the study was the absence of contraindications to the use of MHT. The subject of the study was the determination of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry, polymerase chain reaction diagnostics of the level of expression of vitamin D genes, estradiol and progesterone receptors, determination of 25-OH vitamin D in the blood.

Results. Analysis of 12-month OS therapy effectiveness evaluated with a surrogate marker BMD. The increase in BMD up to 3–4% per year was treated as absence of negative dynamics, more than 4% per year as positive one. Significant effect of combination therapy compared with MHT on BMD in patients with surgical menopause with a low baseline level of BMD (due to hypovitaminosis D) is associated with the anti-inflammatory, bone-protective effect of vitamin D. In both groups of patients not responding to the prescribed therapy we were able to conduct a comparative analysis of expression level of the target molecules in the MNFC before the start of treatment. The efficacy of MHT and combination therapy for BMD disorders is positively associated with the expression level of vitamin D receptors in MNFC before treatment. Therefore, the vitDR

mRNA level is a potential predictive marker of the effectiveness of OS treatment. The expression levels of nuclear estradiol beta receptor and membrane receptor for progesterone in MNFC before treatment showed an upward trend in women responding to therapy.

Conclusion. The expression level of the vitamin D receptor in MNFC of blood is significantly lower in the group of women with no/insufficient effect on 12-month combined therapy. This indicator can be considered as a predictive marker of the effectiveness of OS therapy.

Key words: osteopenic syndrome, receptors expression, mononuclear fraction cells, menopausal hormone therapy, calcium, vitamin D.

For citation: Zaydieva Ya.Z., Kruchinina E.V., Gorenkova O.S. et al. Potential predictive marker of treatment effectiveness in patients with osteopenic syndrome after surgical menopause. Gynecology. 2020; 22 (4): 39–42. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200188

Введение

В настоящее время существует ряд эффективных методов лечения остеопороза, которые повышают минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и снижают риск переломов. Однако не существует четкого консенсуса относительно оптимального метода оценки ответа на лечение у отдельного пациента. Целью лечения остеопороза является предотвращение переломов после минимальной травмы, но это относительно редкие события и их нельзя полностью избежать с помощью доступных в настоящее время методов лечения. Альтернативные методы оценки ответа на лечение включают последовательное измерение МПКТ или биохимических маркеров обмена кости, но они являются суррогатными. Долю пациентов, которые не реагируют на лечение остеопороза, трудно определить количественно. Клинические испытания показывают продолжающуюся потерю костной массы у 15% женщин на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) или бисфосфонатов [1]. Отсутствие ответа на лечение, вероятно, чаще встречается в клинической практике, но может быть связано с недостаточным соблюдением рекомендаций по лечению. Другие потенциальные причины очевидной неспособности реагировать на лечение включают: низкое потребление кальция с пищей, недостаточность витамина D, качество лекарственного препарата [2] и индивидуальную чувствительность пациенток к терапии (плотность транспортеров и рецепторов-мишеней, ферментов метаболизма). Резервом повышения эффективности терапии/профилактики остеопороза, таким образом, является поиск маркеров прогноза эффективности препаратов среди перечисленных.

Цель исследования – поиск маркеров прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома (ОС) у женщин после хирургической менопаузы среди мишеней лекарственной терапии – уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах периферической крови.

Материалы и методы

В исследование включены 100 женщин с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. Возраст обследо-

ванных пациенток колебался от 40 до 55 лет ($48 \pm 1,2$). Длительность хирургической менопаузы составила от 12 мес до 6 лет. Дополнительным критерием включения пациенток в исследование было отсутствие противопоказаний к применению МГТ. Критерии исключения: наличие болезней эндокринной системы (щитовидной железы, надпочечников), тяжелых экстрагенитальных заболеваний, способных вызвать развитие вторичного остеопороза; женщины, получавшие в предыдущие 6 мес МГТ; женщины, оперированные по поводу злокачественных опухолей любой локализации.

Всем женщинам произведено определение МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Hologic Discovery, США) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейка бедра, трохантер, область Варда). Оценивали результаты по Т-критерию, который сравнивает результат МПКТ с пиковой массой (максимальной МПКТ, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях). После обследования пациенткам при необходимости назначали два варианта медикаментозного лечения. В 1-й группе ($n=32$) у 84% пациенток выявлен недостаток 25(ОН) витамина D ($20,31 \pm 2,28$ нг/мл) и у 6% – дефицит ($9,7 \pm 0,3$ нг/мл). Во 2-й группе ($n=26$) показатели были в норме ($35,09 \pm 0,55$ нг/мл). В зависимости от степени тяжести менопаузальных расстройств, кальций-фосфорных изменений и уровня витамина D пациенткам 1-й группы (гиповитаминоз) назначена МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D и пациенткам 2-й группы – изолированно МГТ. Третью группу составили пациентки без ОС ($n=42$, контроль).

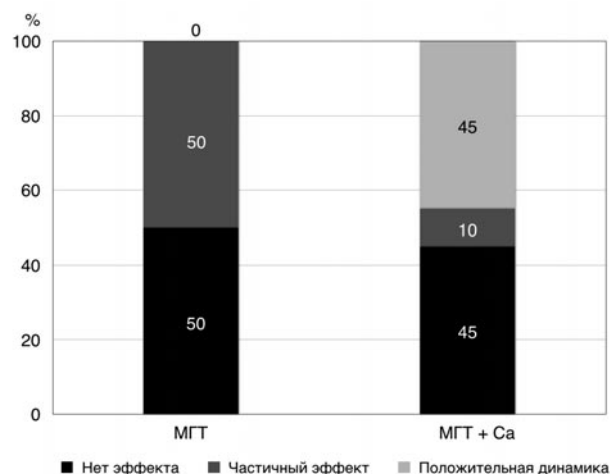
МГТ – преимущественно эстроген-гестагенные препараты (эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг) подбирали индивидуально на основании клинических рекомендаций Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2016 г. [3]. Пациентки 1-й группы дополнительно к МГТ получали препарат витамина D (колекальцеферол 1000 МЕ) и препарат кальция (кальция карбонат 1250 мг, колекальцеферол 400 МЕ 2 таблетки в сутки). Через 12 мес после старта терапии пациентки прошли повторное обследование. Эффективность терапии оценивали по данным МПКТ. По результатам анализа пациенток разделили на две группы: отвечающие на лечение (А) и не отвечающие на терапию (Б).

Перед началом лечения у пациенток забирали кровь и сразу выделяли мононуклеарную фракцию клеток (МНФК) по методу A. Youm [4]. Выделение матричной РНК (мРНК) из МНФК проводили с помощью набора готовых реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя. Образцы мРНК хранили до исследования в стабилизационном растворе в жидком азоте. Получение комплементарной ДНК на матрице мРНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции с использованием комплекта реагентов РЕВЕРТА-Л («АмплиСенс», Россия). Для полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) использовали набор готовых реактивов для ПЦР «Реакционная смесь 2,5х для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, Германия). В качестве контрольного гена использовали ген GAPDH. Последовательности праймеров искоемых генов представлены в таблице.

Для определения уровней экспрессии генов использовали формулы $0,5^{-(\Delta Ct)}$ – для выявления достоверных различий между группами данных. Результаты представлены в условных единицах (у.е.) = $100 \times 0,5^{-(\Delta Ct)}$, где $\Delta Ct = Ct$ (искомого гена) - $Ct(GAPDH)$.

Последовательности (5'-3') праймеров рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона и GAPDH для ПЦР		
Vitamin D, estradiol, progesterone and GAPDH receptor (5'-3') primers sequences for polymerase chain reaction		
	up	low
GAPDH	gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt	gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tcc
VDR	gca-gag-tgt-gca-ggc-gat-tcg	tga-agc-tcg-tgt-tcc-cgc-caa-t
mER	agg-gac-aag-ctg-agg-ctg-ta	gtc-tac-acg-gca-ctg-ctg-aa
ER α	tgc-caa-gga-gac-tcg-cta-ct	ctg-gcg-ctt-gtg-ttt-caa-c
ER β	tca-gct-tgt-gac-ctc-tgt-gg	tgt-atg-acc-tgc-tgc-tgg-ac
mPR	tgc-cct-gct-gtg-tga-tct-ta	gat-agc-tga-ggc-tcc-tgg-at
PGRmC1	agg-tgt-tcg-atg-tga-cca-aag	atc-gta-ctc-atc-ctt-cag-tgc
PR-A	aaa-tca-ttg-cca-ggt-ttt-cg	tac-agc-tac-tgc-cca-ctg-ac
PR-B	gac-tga-gct-gaa-ggc-aaa-gg	cga-aac-tcc-agg-caa-ggt-gt
Примечание. GAPDH – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, mER – мембранный рецептор эстрадиола, mPR, PGRmC1 – мембранные рецепторы прогестерона, PR-A, PR-B – ядерные рецепторы прогестерона. Note. GAPDH – glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, mER – membrane-associated estradiol receptor, mPR, PGRmC1 – membrane-associated progesterone receptors, PR-A, PR-B – nuclear progesterone receptors.		

Рис. 1. Влияние варианта терапии на изменение МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой.
Fig. 1. The effect of treatment option on changes in BMD in patients with surgical menopause.



Примечание. МГТ + Ca – МГТ + препараты витамина D и кальция (1000 мг); положительная динамика – прирост МПКТ более 4% в первый год терапии, частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля МПКТ (шейка бедра, трохантер, область Варда).

Note. MHT + Ca – vitamin D and calcium (1000 mg) MHT + drugs; positive dynamics is more than 4% increase in BMD for the first year of therapy, a partial effect is positive dynamics in one of the three points for BMD control (the femoral neck, Ward's area, the trochanteric region).

Все первичные экспериментальные данные обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0. Анализ соответствия признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение независимых переменных в двух выборках осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) не более 5%, т.е. $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

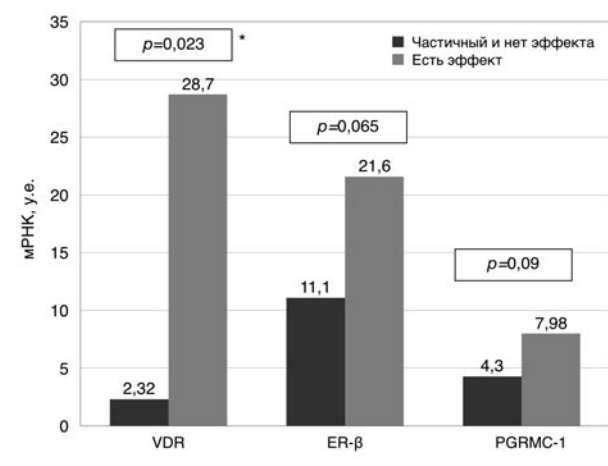
Результаты анализа эффективности 12-месячной терапии ОС у пациенток с хирургической менопаузой оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ (рис. 1). Прирост МПКТ до 3–4% в год расценивали как отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля (шейка бедра, трохантер, область Варда).

Более выраженный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению с изолированной МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой (45% vs 0% пациенток с положительной динамикой МПКТ, $p < 0,0001$) может быть связан как с более низким исходным уровнем МПКТ (ОС на фоне гиповитаминоза D) у этих пациенток, так и с противовоспалительным и остеопротекторным эффектом витамина D. Из представленных данных видно, что даже адекватно подобранная терапевтическая схема эффективна только в 50% случаев, что совпадает с литературными данными [5–7].

Большое число не отвечающих на терапию пациенток в обеих группах позволило нам провести сравнительный анализ уровня экспрессии молекул-мишеней лекарственной терапии в МНФК до начала лечения (рис. 2).

Оказалось, что эффективность медикаментозной коррекции (изолированной МГТ и МГТ на фоне витамина D и препаратов кальция) нарушений МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D (VDR) в мононуклеарах периферической крови (до начала лечения). Следовательно, уровень мРНК витамина D может служить потенциальным маркером прогноза эффективности тра-

Рис. 2. Уровень мРНК рецепторов стероидных гормонов, витамина D в МНФК и эффективность терапии.
Fig. 2. Steroid hormone, vitamin D mRNA receptor levels in MCF and the effectiveness of therapy.



диционных схем лечения ОС у пациенток с хирургической менопаузой. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола (ER)-β и мембранного рецептора прогестерона (PGRMC1) в МНФК пациенток до начала лечения продемонстрировали тенденцию к повышению у женщин, отвечающих на терапию. Увеличение выборки, вероятно, позволит достигнуть статистической достоверности, однако уже из представленных данных видно, что наибольшей информативной значимостью обладает именно экспрессия витамина D. Ранее были предприняты попытки поиска маркеров прогноза эффективности применения отдельных вариантов терапии остеопороза. В частности, для рекомбинантного паратгормона таким маркером оказалась гиперкальциурия [8]. Гиперкальциурия, которая часто встречается у пациентов с остеопорозом, позволяет предсказать не отвечающих на 6-месячное лечение рекомбинантным паратгормонам, и это помогает оптимизировать лечение конкретного пациента. Для традиционной схемы лечения менопаузального остеопороза (препараты МГТ, витамина D, кальция) таких молекулярных маркеров ранее предложено не было.

Следует отметить, что на фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, уровня паратгормона и витамина D. Таким образом, оба выбранных режима МГТ могут оказывать выраженный блокирующий эффект на костную резорбцию у женщин с хирургической менопаузой. МГТ переносилась пациентами хорошо, и после окончания периода наблюдения все женщины продолжили лечение, т.е. приемлемость терапии составила 100%.

Заключение

Уровень экспрессии VDR в МНФК крови пациенток с хирургической менопаузой и ОС достоверно ниже ($p = 0,023$) в группе женщин с отсутствием/недостаточным эффектом на 12-месячной терапии препаратами МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Так как этот показатель можно оценить до начала лечения МГТ, то его можно рассматривать как маркер прогноза эффективности классической терапии ОС. При отрицательном прогнозе целесообразно рассмотреть другие варианты антирезорбтивной терапии.

Подготовка статьи выполнена в рамках некоммерческого исследования.

The article was prepared as part of an uncommercial study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *J Br Menopause Soc* 2004; 10 (2): 76–80.
2. Cesario R, Falchetti A, Attanasio R et al. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifiediol? *Nutrients* 2019; 11: 1016. DOI: 10.3390/nu11051016
3. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, утвержденные информационным письмом Минздрава России от 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте». М., 2015. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/ [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov, utverzhdennye informatsionnym pis'mom Minzdrava Rossii ot 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 "Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste". Moscow, 2015. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/ (in Russian).]
4. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Lab Invest* 1968; 21 (97): 1–9.
5. Cesario R, Iozzino M, D'Onofrio L et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Mi-nerva Endocrinol* 2015; 40: 231–7. <https://www.researchgate.net/publication/280327589>
6. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166 (1–2): 22–7. DOI: 10.1007/s10354-015-0417-y
7. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. *Bone* 2017; 95: 41–6. DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.002
8. Siddique N, Fallon N, Steen G et al. Treatment of osteoporosis with recombinant parathyroid hormone, utilisation of total body DXA to observe treatment effects on total body composition and factors determining response to therapy. *Ir J Med Sci* 2019; 188 (2): 505–15. DOI: 10.1007/s11845-018-1875-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зайдиева Янсият Зайдиласвна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: 7726101@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4911-719X

Кручинина Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3628-0863

Горенкова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: olga-gore@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4448-5877

Полякова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. рентгенологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: polyakova_eu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1389-0271

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

Кургузова Дарья Олеговна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: d.kurguzova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1759-5592

Кочина Наталья Андреевна – ст. науч. сотрудник НИЛ молекулярной фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

Краснощок Екатерина Вадимовна – специалист врач-биохимик, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

Сереброва Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: svetaserbrova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7163-7119

Yansiiat Z. Zaydieva – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: 7726101@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4911-719X

Elena V. Kruchinina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3628-0863

Olga S. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: olga-gore@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4448-5877

Elena Yu. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: polyakova_eu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1389-0271

Elena N. Kareva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

Daria O. Kurguzova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: d.kurguzova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1759-5592

Natalya A. Kochina – Senior Research Officer, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

Katherine V. Krasnoshchok – biochemist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

Svetlana Yu. Serebrova – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center for Expertise of Medical Products. E-mail: svetaserbrova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7163-7119

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии

А.Н. Рубашкина^{✉1}, Н.П. Лапочкина¹, И.Ю. Торшин², О.А. Громова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

✉Zima_1990@mail.ru

Аннотация

В настоящей работе проведены количественные оценки влияния приема 7-гидроксиматаирезинола (7-hydroxymatairesinol – 7-HMR) на показатели эстрогенового баланса и клинические аспекты течения фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

Цель. Оценка эффектов 7-HMR на метаболизм эстрогенов и прогестерона в суточной моче у пациенток с ФКМ в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. Проведен анализ метаболитов эстрогена (16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, соотношения 2-OHE1/16α-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 и 4-OHE1/4-OMeE1) и прогестерона с использованием твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что прием 7-HMR (60 мг/сут, 1 мес) способствует нормализации метаболизма эстрогенов (снижение эстрадиола, эстрона, эстриола, 16α-OHE1) и улучшению клинической симптоматики мастопатии.

Заключение. 7-HMR, снижая уровни эстрогеновых метаболитов у пациенток с ФКМ, способствует снижению опухолевых рисков, связанных с гиперэстрогенией.

Ключевые слова: диффузная кистозная мастопатия, климактерический синдром, метаболиты эстрогенов, 7-HMR.

Для цитирования: Рубашкина А.Н., Лапочкина Н.П., Торшин И.Ю., Громова О.А. Роль 7-гидроксиматаирезинола в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. Гинекология. 2020; 22 (4): 43–48. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200183

Original Article

The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy

Anna N. Rubashkina^{✉1}, Nina P. Lapochkina¹, Ivan Yu. Torshin², Olga A. Gromova^{2,3}

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

✉Zima_1990@mail.ru

Abstract

Quantitative estimates of the effect of 7-hydroxymatairesinol (7-HMR) intake on estrogen balance and clinical aspects of the course of fibrocystic mastopathy have been carried out.

Aim. Assessment of effects 7-HMR on metabolism of estrogen (16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, a ratio 2-OHE1/16α-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 and 4-OHE1/4-OMeE1) and progesterone in daily urine at patients with fibrous and cystous mastopathy in the post-menopausal period.

Materials and methods. The analysis of metabolites of estrogen (16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, ratios 2-OHE1/16α-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 and 4-OHE1/4-OMeE1) and progesterone in daily urine with use of solid-phase immunofermental set (IFA) of "Amersham International" on the analyzer of Amersham by means of standard sets is carried out. Statistical 10.0 and Microsoft Excel spreadsheets were used in statistical material processing.

Results. It was found that taking 7-HMR (60 mg/day, 1 month) contributes to normalizing estrogen metabolism (decreasing estradiol, estrone, estriol, 16α-OHE1) and improves the clinical symptoms of mastopathy.

Conclusions. In patients with FCM, 7-HMR contributes to a decrease in hyperestrogenia-related tumor risks by lowering estrogen metabolites levels.

Key words: diffuse cystic mastopathy, menopause, estrogen metabolites, 7-HMR.

For citation: Rubashkina A.N., Lapochkina N.P., Torshin I.Yu., Gromova O.A. The role of 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy for mastopathy. Gynecology. 2020; 22 (4): 43–48. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200183

Введение

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-hydroxymatairesinol – 7-HMR) из экстракта ели (*Picea abies*) является одним из основных лигнанов хвойных деревьев (до 80% от общего количества лигнанов) [1]. 7-HMR проявляет антиоксидантные [2], противовоспалительные, противомикробные и противоопухолевые свойства [3, 4]. Систематический анализ исследований 7-HMR указал на высокую биодоступность (>50%) и низкую токсичность молекулы. Противовоспалительные свойства 7-HMR обусловлены ингибированием белка NF-κB, опосредующего провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли α, повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и гемоксигеназы-1 [5].

В экспериментах показано, что 7-HMR ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и аденоматозной полипозной кишечной неоплазии. Ранее нами было показано, что 7-HMR дозозави-

симо тормозит рост солидной карциномы Эрлиха даже на фоне приема эстрадиола [5]. Противоопухолевый эффект 7-HMR наиболее выражен при использовании 120 мг/сут 7-HMR: на 21-е сутки средний объем снижался на 620 мм³, что достоверно ниже, чем в группе контроля (D=0,59, p=0,00036). Прием 120 мг/сут 7-HMR достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приема эстрогенов: средний объем опухолевого узла на 21-е сутки снижался на 322 мм³ (p=0,007) [6]. Хемореактивное моделирование свойств молекулы 7-HMR показало, что противоопухолевые свойства 7-HMR могут реализоваться посредством антиоксидантного эффекта (ингибирование гемоксигеназы-2), ингибирования белков циклинзависимых киназ 3/4, ингибирования эффектов фактора роста эпидермиса и белка mTOR [5]. Таким образом, имеющиеся данные указывают на противоопухолевый потенциал 7-HMR, в том числе и в случае эстрогензависимых опухолей.

Большинство опухолей молочной железы является эстрогензависимыми [7]. Развитию опухоли молочной же-

лезы часто предшествует диффузная кистозная мастопатия (ДКМ). Доброкачественные дисплазии молочной железы (N60.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) связаны с нарушениями баланса эстрогенов (недостаток прогестерона, хроническая гиперэстрогения с преобладанием эстрадиола), приводящими к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия молочных желез [8]. Развитие мастопатии ассоциировано с рядом особенностей гинекологического анамнеза (аборты, отсутствие кормления грудью, раннее менархе, поздняя менопауза, поздняя первая беременность и др.) и соматического анамнеза (нейроэндокринные патологии, ожирение, длительный психологический стресс) [9]. Поэтому использование 7-HMR у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) с целью модуляции баланса эстрогенов может являться одним из важных способов торможения пролиферативных процессов в тканях молочной железы на самых ранних стадиях, наряду с купированием симптомов климактерического синдрома.

В настоящей работе проведены количественные оценки влияния приема 7-HMR на показатели эстрогенового баланса и клинические аспекты течения ДКМ.

Цель исследования – оценка эффектов 7-HMR на метаболизм эстрогенов (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕЕ1, 4-ОМЕЕ2, 4-ОНЕ1, соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕЕ1 и 4-ОНЕ1/4-ОМЕЕ1) и прогестерона у женщин с ДКМ в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

Обследованы 90 женщин, проходивших лечение в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» в период с 2017 по 2020 г. Из них 60 пациенток составили первую группу с ДКМ. В контрольную группу вошли 30 женщин без признаков патологии молочной железы. Средний возраст обследуемых пациенток с ФКМ 52,57 $\pm$ 0,81 года, пациенток контрольной группы – 57,13 $\pm$ 0,46 года. Диагноз ФКМ поставлен маммологом по результатам маммографии, пункции под контролем УЗИ. Цитологическое исследование проводилось в цитологической лаборатории ОБУЗ ИООД. У всех женщин имели место проявления климактерического синдрома (КС), степень выраженности которого оценивали по шкале Грина.

Пациенткам произведено количественное определение метаболитов эстрогенов (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМЕЕ1, 4-ОМЕЕ2, 4-ОНЕ1, соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1/2-ОМЕЕ1 и 4-ОНЕ1/4-ОМЕЕ1) в суточной моче с использованием твердофазного иммуноферментного набора (иммуноферментный анализ) «Amersham International» на анализаторе фирмы «Амеркард» (Россия) при помощи стандартных наборов.

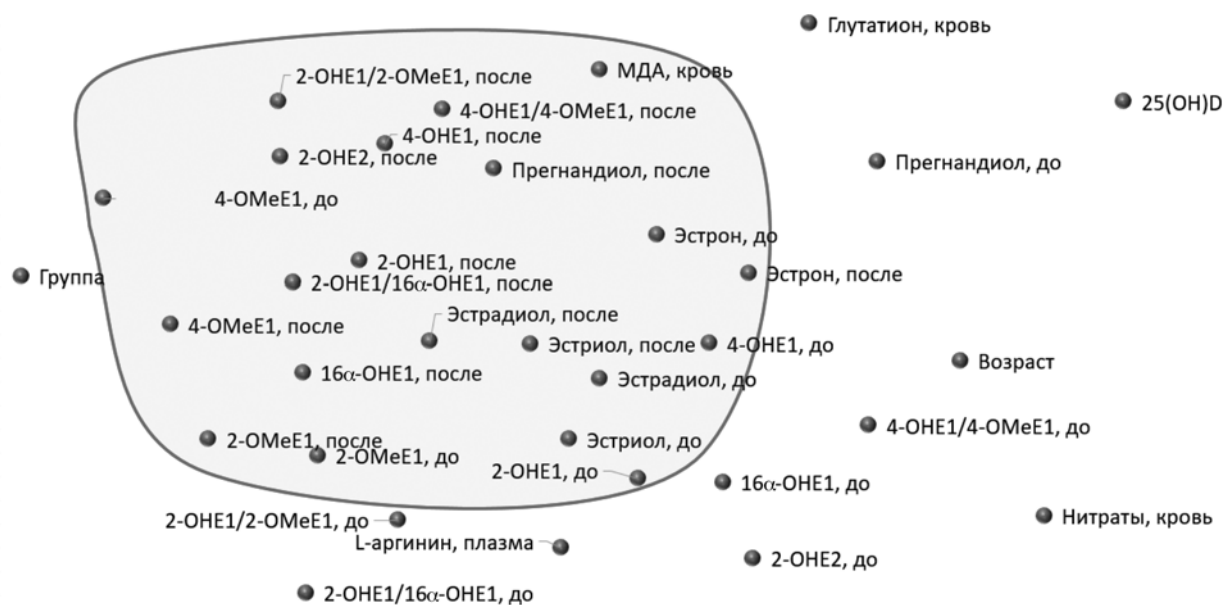
Пациентки с ФКМ в составе комплексной терапии получали лигнан 7-HMR в дозе 60 мг/сут в течение 30 сут. Метаболиты эстрогенов исследовали дважды – исходно (день «0» и после приема препарата день «30»).

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики в ходе анализа данных скрининга использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров [10], нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования [11] и построения метрических карт [12].

Результаты и обсуждение

Обследованы 90 женщин в возрасте от 45 до 59 лет. Пациентки с ФКМ чаще имели высшее образование (ФКМ – 70%; относительный риск – ОР 3,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,68–7,29; контроль – 20%; $p=0,000002$), а пациентки контрольной группы (80%) – среднее образование ($p=0,000002$). Большинство обследованных женщин состояли в браке (ФКМ – 70%; контроль – 80%; $p>0,05$).

Рис. 1. Метрическая диаграмма взаимодействий между показателями метаболизма эстрогенов и другими клинико-лабораторными параметрами.
Fig. 1. A metric diagram of interactions between estrogen metabolism indicators and other clinical and laboratory parameters.



Примечание. Расстояние между любой парой точек на диаграмме соответствует степени «взаимодействия» показателей: чем ближе точки, тем сильнее взаимодействуют (коррелируют) соответствующие показатели. Практически все метаболиты эстрогенов вошли в центральный кластер взаимодействий параметров. «Группа» – числовой параметр, отражающий основной диагноз пациентки (0 – контрольная группа, 1 – ФКМ, 2 – РМЖ).

Note. The distance between any pair of points on the diagram corresponds to the degree of indicator "interaction": the closer the points are, the stronger the corresponding indicators interact (correlate). Almost all estrogen metabolites are included in the central cluster of parameter interactions. "Group" – a numerical parameter reflecting the main diagnosis of the patient (0 – control group, 1 – FCM – fibrocystic mastopathy, 2 – breast cancer).

По особенностям менструальной и репродуктивной функции женщины исследованных групп не различались. Лактационный мастит чаще отмечен в анамнезе пациенток с ФКМ (ОР 3,5; 95% ДИ 1,68–7,29; $p=0,000002$), чем в контроле. Среди гинекологических заболеваний гиперплазия эндометрия чаще диагностировалась у пациенток с ФКМ (ОР 9,5; 95% ДИ 1,33–67,62; $p=0,00001$) в сравнении с группой контроля.

В структуре экстрагенитальных заболеваний пациенток с ФКМ по частоте встречаемости на первом месте находились заболевания системы кровообращения (IX), на втором – болезни органов пищеварения (XI), на третьем – болезни мочеполовой системы (XIV).

Средняя продолжительность КС – 2 года. Одни из ведущих проявлений КС у женщин обеих групп – приливы (86,6 и 90%; $p>0,05$) преимущественно легкой (76,6 и 80%; $p>0,05$) и средней (20 и 10%; $p>0,05$) степени тяжести. По шкале Грина у пациенток обеих групп преобладали психо-эмоциональное напряжение – шкала психических симптомов (15,2±1,3 и 9,7±1,4 балла; $p=0,02$), шкала тревоги (6,7±0,7 и 6,1±0,8 балла; $p>0,05$), шкала депрессии (6,7±0,7 и 3,6±0,8 балла; $p=0,001$), вегетативные расстройства (4,0±0,4 и 4,5±0,5; $p>0,05$) и снижение сексуальной функции (46,6 и 53,5%; $p>0,05$).

Анализ взаимодействий уровней эстрогенов с другими клинико-лабораторными показателями пациенток

В ходе проведения исследования собрана информация о возрасте, анамнезе, уровнях различных метаболитов эстрогенов до и после приема 7-HMR. На рис. 1 приведена метрическая диаграмма, отражающая взаимодействия между исследованными параметрами.

Метрическая диаграмма показывает: корреляции между уровнями различных эстрогенов образуют единственный кластер на метрической диаграмме. В центре кластера расположены точки, соответствующие уровню основных метаболитов эстрогенов (эстрадиола и эстриола). Точки, лежащие вне кластера (уровни прегнандиола, 25(OH)D, глутатиона, нитраты и др.), гораздо слабее взаимодействуют с уровнями метаболитов эстрогенов, чем уровни метаболитов эстрогенов друг с другом.

В результате исследования метаболитов эстрогенов у пациенток с ФКМ выявлена гиперэстрогения в виде увеличения эстрадиола (ФКМ – 14,05±4,5 мкг/сут; $p=0,02$, рак молочной железы – РМЖ – 3,73±0,2 мкг/сут; $p=0,02$, контроль – 3,02±0,9 мкг/сут) и эстрона (ФКМ – 13,59±3,01 мкг/сут; $p=0,002$; РМЖ – 6,09±0,29 мкг/сут; контроль – 3,5±0,43 мкг/сут; $p=0,002$). Как известно, главными индукторами гормонозависимой пролиферации служат активные метаболиты эстрогена. Метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксиэстрон (2-OHE1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1), соотношение которых имеет ключевое значение в развитии пролиферативных процессов молочных желез [6].

Взаимопревращения метаболитов эстрогена осуществляются монооксигеназами печени – цитохромами P450 (CYP450), катализирующими образование гидроксипроизводных различных стероидов, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. Цитохром CYP1A1 катализирует присоединение гидроксильной группы во 2 и 16-м положениях углерода в молекуле эстрона (E1). Изофермент CYP1A1, индуцируемый ксенобиотиками, в том числе продуктами термического разложения табака, катализирует образование 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Фермент CYP1B1 индуцируется канцерогенами и пестицидами и катализирует образо-

вание 16 α -OHE1 [13]. Метаболиты 2-OHE1 и 16 α -OHE1 являются важными биомаркерами риска развития эстроген-зависимых опухолей.

В частности, при повышении уровня 2-OHE1 наблюдается усиление гибели опухолевых клеток *in vitro*. Эксперименты *in vivo* показали, что отношение концентраций 2-OHE1/16 α -OHE1 является полезным биомаркером для оценки риска развития эстрогензависимых опухолей [14]. Значение 2-OHE1/16 α -OHE1 > 2,0 соответствует снижению риску развития ФКМ, РМЖ [15], эндометриоза, дисплазии и рака шейки матки, колоректального рака [16].

Средний уровень метаболита 2-OHE1 в группах обследованных женщин находился в пределах референсных значений (ФКМ – 4,72±0,58 мкг/сут; РМЖ – 6,41±0,75 мкг/сут; контроль – 5,05±0,87 мкг/сут; $p>0,05$). Соотношение метаболитов 2-OHE1/16 α -OHE1 в группах статистически достоверно не отличались (ФКМ – 1,67±0,09 мкг/сут; РМЖ – 1,71±0,21 мкг/сут; контроль – 1,9±0,09 мкг/сут). Высокие уровни агониста рецепторов эстрогенов 4-OHE1 выявлены в группе пациенток с РМЖ (2,85±0,37 мкг/сут) по сравнению с уровнями у групп пациенток с ФКМ (0,88±0,09 мкг/сут; $p=0,008$) и контроля (1,19±0,09 мкг/сут; $p=0,009$).

Динамика показателей концентраций метаболитов эстрогенов у пациенток, получавших 7-HMR

В течение 1 мес пациентки с ФКМ получали 7-HMR по 30 мг 2 раза в сутки. В результате приема 7-HMR отмечены комплексные изменения концентраций метаболитов эстрогенов в суточной моче. Для представления динамики этих изменений в целом мы построили метрические карты, точки которых соответствуют определенным метаболитам (рис. 2).

В результате анализа метрических карт очевидно, что комплексным изменениям уровней эстрогенов соответствовало «центростремительное» движение точек, обозначающих отдельные метаболиты, в область центрального кластера (см. рис. 1). Особенно наглядно это центростремительное движение видно на рис. 2, в. Иначе говоря, до лечения точки были весьма разрозненны, т.е. уровни различных метаболитов эстрогенов достаточно слабо коррелировали друг с другом. Этому соответствует состояние дисрегуляции метаболизма эстрогенов.

В результате применения 7-HMR точки становились менее разрозненными и собирались в центральный кластер диаграммы (см. рис. 2, б), т.е. корреляции между уровнями различных метаболитов эстрогенов усиливались. Соответственно, 7-HMR способствовал повышению координации метаболизма эстрогенов и как следствие – осуществления биологических эффектов эстрогенов.

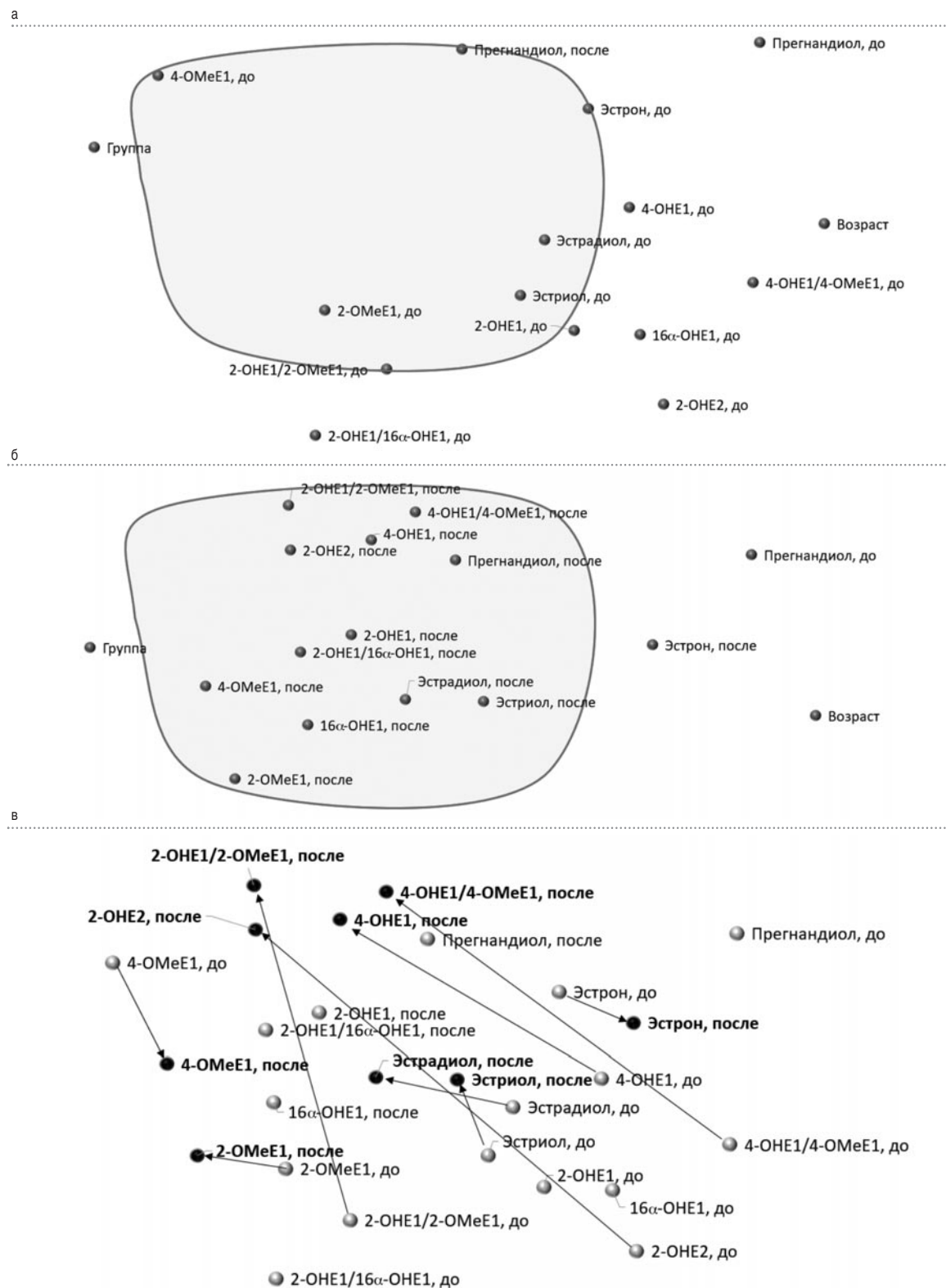
Установленному повышению координации метаболизма эстрогенов соответствуют результаты хемотранскриптомного анализа молекулы 7-HMR, в котором моделировались эффекты 7-HMR на изменения транскрипции генов в клетках опухоли молочной железы человека (линия клеток MCF7, неопубликованные данные). 7-HMR может снижать транскрипцию генов ATAD2 [17], WBP2 [18] и ARGLU1 [19], которые являются коактиваторами рецептора эстрогенов ESR1, стимулирующими транскрипцию эстрогензависимых генов.

По результатам хемотранскриптомного анализа молекула 7-HMR также способствовала повышению транскрипции генов LAT51 (негативный регулятор сигнального пути Hippo, ограничивающий пролиферацию клеток и стимулирующий регрессию рецептора эстрогенов ESR1 [20]),

Влияние применения 7-HMR по 60 мг/сут в течение 30 дней на метаболизм эстрогенов у женщин с ФКМ ($p<0,05$) The effect of 60 mg/day 7-HMR for 30 days on estrogen metabolism in women with FCM ($p<0,05$)			
Эстроген	Группа ФКМ, день «0» (n=60), мкг/сут	Группа ФКМ, день «30» (n=60), мкг/сут	Группа контроля (n=30), мкг/сут
Эстрадиол	14,05±4,5	1,57±0,1	2,91±0,9
Эстрон	13,59±3,01	2,37±0,01	2,23±0,75
Эстриол	13,58±2,58	3,17±0,35	6,48±0,04

Рис. 2. Комплексные изменения концентраций метаболитов эстрогенов в динамике лечения 7-HMR (60 мг/сут, 1 мес) пациенток с ФКМ. Выделен кластер, соответствующий корреляциям концентраций метаболитов эстрогенов: а – метрическая диаграмма, день «0»; б – метрическая диаграмма, день «30»; в – динамика перемещения точек, соответствующих различным метаболитам эстрогенов. Черными стрелками отмечены статистически достоверные изменения показателей метаболизма эстрогенов.

Fig. 2. Complex changes in estrogen metabolites concentrations in the dynamics of treatment of FCM patients with 7-HMR (60 mg/day, 1 month). A cluster corresponding to correlations of estrogen metabolites concentrations was identified: a – metric diagram, day "0"; b – metric diagram, day "30"; c – the dynamics of points movement corresponding to various estrogen metabolites. Black arrows indicate statistically significant changes in estrogen metabolism.



NR2C2 и SAFB2 (корепрессоры рецепторов эстрогенов [21]), BCAR3 (адаптерный белок, снижающий пролиферацию клеток при РМЖ за счет антиэстрогенового действия [22]). Описанные изменения транскрипции соответствуют усилению контроля метаболизма эстрогенов и корреляций

между уровнями различных метаболитов эстрогенов (на что и указывает «центробежное» движение точек на диаграмме на рис. 2).

В результате приема 7-HMR выявлено снижение содержания эстрадиола (исходно – $14,05 \pm 4,5$ мкг/сут; после приема

7-HMR – $1,57 \pm 0,1$ мкг/сут; контроль – $2,91 \pm 0,9$ мкг/сут; $p_{\text{исх.-после}} < 0,05$), эстрогена (исходно – $13,59 \pm 3,01$ мкг/сут; после приема 7-HMR – $2,37 \pm 0,01$ мкг/сут; контроль – $2,23 \pm 0,75$ мкг/сут; $p_{\text{исх.-после}} < 0,05$) и эстриола (исходно – $13,58 \pm 2,58$ мкг/сут; после лечения 7-HMR – $3,17 \pm 0,35$ мкг/сут; контроль – $6,48 \pm 0,04$ мкг/сут; $p_{\text{исх.-после}} < 0,05$; $p_{\text{исх.-контроль}} < 0,05$) в группе пациенток с ФКМ (см. таблицу).

7-HMR способствовал снижению концентрации 16α -ОНЕ1 в суточной моче пациенток с ФКМ с $3,16 \pm 0,33$ до $1,69 \pm 0,14$ мкг/сут ($p=0,03$) после лечения. Также отмечен тренд к повышению значений соотношения метаболитов 2 -ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1 в группе пациенток с ФКМ (исходно – $1,91 \pm 1,09$; после лечения – $3,12 \pm 3,02$; $p=0,09$).

С клинической точки зрения прием 7-HMR в группе пациенток с ФКМ приводил к снижению болевых ощущений в молочной железе, повышенной чувствительности кожи, нагрубания и отежности. Эти изменения соответствуют снижению эстрогенной активности, которая зарегистрирована по результатам измерения уровней метаболитов эстрогена в суточной моче. Также отмечался выраженный клинический эффект в виде уменьшения психоэмоционального напряжения, снижения тревожности и депрессивного состояния, уменьшения соматических, вегетативных и сексуальных расстройств.

В результате терапии 7-HMR у пациенток с ФКМ улучшился ряд показателей по шкале GCS: снизились психоэмоциональное напряжение – шкала психических симптомов ($11,2 \pm 1,4$ балла; $p=0,048$), снизились баллы по шкале тревоги ($6,3 \pm 0,9$ балла; $p>0,05$), шкале депрессии ($4,8 \pm 0,6$ балла; $p=0,0046$) и вегетативные расстройства ($3,2 \pm 0,3$ балла; $p=0,0028$). Таким образом, отмечался отчетливый клинический эффект в виде уменьшения психоэмоционального напряжения, а также соматических и вегетативных расстройств.

Заключение

Доброкачественная дисплазия молочной железы является важным звеном в формировании опухолевой пролиферации. Для снижения риска возникновения РМЖ важно проводить адекватную терапию ДКМ, отличающейся наиболее выраженным риском малигнизации. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 07 ноября 2018 №15-4/10/2-7235 [8] терапия ФКМ проводится с использованием препаратов прогестерона, растительных негормональных препаратов на основе экстрактов витекса священного (*Agnus Castus*), индол-3-карбинола, при гиперпролактинемии – агонистов дофамина, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, даназола, нестероидных противовоспалительных средств и др. Тем не менее результаты лечения не всегда удовлетворительны и с точки зрения врача, и с точки зрения пациентки. 7-HMR, влияя на профиль эстрогеновых метаболитов, способствует снижению клинических проявлений КС, опухолевых рисков, связанных с гиперэстрогенией при кистозной мастопатии. Поэтому весьма актуально проведение дальнейших клинических исследований по изучению эффектов 7-HMR при мастопатии.

Работа выполнена по теме гранта РФФИ №18-07-01022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Hovelstad H, Leirset I, Oyaas K, Fiksdahl A. Screening analyses of pinosylvin stilbenes, resin acids and lignans in Norwegian conifers. *Molecules*. 2006; 11 (1): 103–14. DOI: 10.3390/11010103
- Yamauchi S, Sugahara T, Nakashima Y et al. Radical and superoxide scavenging activities of matairesinol and oxidized matairesinol. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70 (8): 1934–40. DOI: 10.1271/bbb.60096
- Smets AI, Eklund PC, Willfor SM. Chemical characterization of high-molar-mass fractions in a Norway spruce knotwood ethanol extract.

- Phytochemistry* 2016; 130: 207–17. DOI: 10.1016/j.phytochem.2016.05.006
- Gerstenmeyer E, Reimer S, Berghofer E et al. Effect of thermal heating on some lignans in flax seeds, sesame seeds and rye. *Food Chem* 2013; 138 (2–3): 1847–55. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.117
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(13): 34–41. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rubashkina A.N. et al. Sistematičeskii analiz fundamental'nykh i klinicheskikh issledovaniy lignana 7-gidroksimatairezina. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019; 15(13): 34–41. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-34-41 (in Russian).]
- Громова О.А., Рубашкина А.Н., Филимонова М.В. и др. Адъювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 13: 14–9. [Gromova O.A., Rubashkina A.N., Filimonova M.V. et al. Ad'iuvantnaia terapiia lignanom 7-gidroksimatairezinolom kak metod povysheniia onkologicheskoi bezopasnosti priema estrogenov. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018; 13: 14–9 (in Russian).]
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014 (in Russian).]
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 07 ноября 2018 № 15-4/10/2-7235. М., 2018. [Adamyani L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V. et al. Benign breast dysplasia. Clinical recommendations (protocol), approved. Ministry of Health of the Russian Federation on November 07, 2018 No. 15-4/10/2-7235. Moscow, 2018 (in Russian).]
- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Мастопатии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. (in Russian). [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mastopathy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2013; 23 (2): 319–27.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (3): 483–96.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184–99.
- Swanek GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 α -phalhydroxyesterone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 7831–35.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. [Kiselev V.I., Lyashenko A.A. Molecular mechanisms of the regulation of hyperplastic processes. Moscow: Dimitreid Grafik Grupp, 2005 (in Russian).]
- Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344 (4): 276–85.
- Segars JH, Driggers PH. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: Membrane-associated signaling complexes. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002; 13 (8): 349–54.
- Zou JX, Revenko AS, Li LB et al. ANCCA, an estrogen-regulated AAA+ATPase coactivator for ERalpha, is required for coregulator occupancy and chromatin modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (46): 18067–72. DOI: 10.1073/pnas.0705814104
- Zhang D, Jiang P, Xu Q, Zhang X. Arginine and glutamate-rich 1 (ARGLU1) interacts with mediator subunit 1 (MED1) and is required for estrogen receptor-mediated gene transcription and breast cancer cell growth. *J Biol Chem* 2011; 286 (20): 17746–54. DOI: 10.1074/jbc.M110.206029

19. Dhananjayan SC, Ramamoorthy S, Khan OY et al. WW domain binding protein-2, an E6-associated protein interacting protein, acts as a coactivator of estrogen and progesterone receptors. *Mol Endocrinol* 2006; 20 (10): 2343–54. DOI: 10.1210/me.2005-0533
20. Britschgi A, Duss S, Kim S et al. The Hippo kinases LATS1 and 2 control human breast cell fate via crosstalk with ERalpha. *Nature* 2017; 541 (7638): 541–5. DOI: 10.1038/nature20829
21. Lee YF, Young WJ, Lin WJ et al. Differential regulation of direct repeat 3 vitamin D3 and direct repeat 4 thyroid hormone signaling pathways by the human TR4 orphan receptor. *J Biol Chem* 1999; 274 (23): 16198–205. DOI: 10.1074/jbc.274.23.16198
22. Van Agthoven T, van Agthoven TL, Dekker A et al. Identification of BCAR3 by a random search for genes involved in antiestrogen resistance of human breast cancer cells. *EMBO J* 1998; 17 (10): 2799–808. DOI: 10.1093/emboj/17.10.2799

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Рубашкина Анна Николаевна – аспирант каф. онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: Zima_1990@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9639-2525

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: lapochkina_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6722-2810

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author: 7003300274; WOS: C-7683-2018

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН, вед. науч. сотр. Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author: 7003589812; WOS: J-4946-2017

Anna N. Rubashkina – Graduate Student, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: Zima_1990@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9639-2525

Nina P. Lapochkina – D. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. E-mail: lapochkina_n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6722-2810

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of RAS. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author: 7003300274; WOS: C-7683-2018

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of RAS, Lomonosov Moscow State University. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author: 7003589812; WOS: J-4946-2017

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе

Т.Ю. Пестрикова[✉], Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева, И.В. Юрасов, Т.П. Князева, Е.С. Адамян, Х.М. Маштагова
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии у женщин с патологическими доброкачественными процессами эндометрия в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 34 пациентки с диагнозом: гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе и в постменопаузе. Для верификации диагноза помимо результатов клинического обследования (общего и гинекологического) пациенткам выполняли лабораторные (микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование аспиратов из полости матки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени), диагностические (ультразвуковое исследование, гистероскопия) и морфологические методы обследования.

Результаты. Проведение комбинированной антимикробной и противовирусной терапии у пациенток с наличием гиперпластических процессов эндометрия, полипа эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом позволило нам элиминировать микробных агентов из эндометрия перед началом проведения гормональной терапии. Положительный результат комбинированного лечения показал отсутствие рецидивов гиперпластических процессов эндометрия в течение 2 лет у 91,2% пациенток группы обследования.

Заключение. В своем исследовании мы оценили эффективность комбинированного лечения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в пери- и постменопаузе, на фоне хронического эндометрита, с использованием системной терапии антибиотиками и противовирусными препаратами, с последующим назначением гормональной терапии. Проведенное клиническое исследование позволяет нам сформулировать рекомендации по тактике ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия, перименопаузальный период, менопауза, микробиота полости матки, антимикробная, противовирусная терапия.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д. и др. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе. Гинекология. 2020; 22 (4): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200211

Original Article

Modern view on management tactics of patients with endometrial pathologic processes in the perimenopausal period and postmenopause

Tatyana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Tamara D. Kovaleva, Igor V. Yurasov, Tatyana P. Knyazeva, Evgeniya S. Adamyan, Khava M. Mashtagova
The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of combination therapy of pathological endometrial processes (benign forms) based on the determination of one of the variants of etiopathogenesis in patients of perimenopausal age and in postmenopause.

Materials and methods. The examination included 34 patients with a diagnosis of endometrial hyperplastic processes in the perimenopausal period and in postmenopause. To verify the diagnosis, in addition to the results of a clinical examination (general and gynecological), the patients underwent laboratory (microscopic and molecular biological studies using real-time polymerase chain reaction method of aspirates from the uterine cavity), diagnostic (ultrasound, hysteroscopy) and morphological examination methods.

Results. Conducting combined antimicrobial and antiviral therapy in patients with endometrial hyperplastic processes, endometrial polyp in combination with chronic endometritis, allowed us to eliminate microbial agents from the endometrium before starting hormonal therapy. A positive result of the combined approach showed the absence of recurrence of endometrial hyperplastic processes within 2 years in 91.17% of patients of the examination group.

Conclusion. In our study, we evaluated the effectiveness of the combined treatment of endometrial hyperplastic processes in patients in the perimenopausal period and in postmenopause, against a background of chronic endometritis, using systemic therapy with antibiotics and antiviral drugs, followed by hormonal therapy. A clinical study allows us to formulate recommendations on the management of patients with endometrial hyperplastic processes, endometrial polyps in the perimenopausal period and in postmenopause.

Key words: endometrial hyperplastic processes, endometrial polyp, perimenopausal period, postmenopause, uterine cavity microbiota, antimicrobial, antiviral therapy.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kovaleva T.D. et al. Modern view on management tactics of patients with endometrial pathologic processes in the perimenopausal period and postmenopause. Gynecology. 2020; 22 (4): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200211

Патология эндометрия представлена широким спектром нозологических форм, к которым относятся в том числе гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), полипы эндометрия (ПЭ). ГПЭ остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком эндометрия [1–4], который, по данным официальной статистики в России, занимает 2-е место среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы [5]. Известно, что фоном для развития рака эндометрия в периоде пери- и постменопаузы могут стать существующие в течение длительного времени и часто рецидивирующие ГПЭ. Несмотря на беспрецедентные темпы увеличения распространенно-

сти ожирения и неуклонную тенденцию к «омоложению» заболеваний, максимальная частота встречаемости ГПЭ, по данным ряда авторов, наблюдается у пациенток в периоде пери- и постменопаузы и составляет 60–76%. Пик частоты простой и комплексной гиперплазии эндометрия приходится на возраст 50–54 года [1, 2, 6]. К сожалению, по мнению ряда исследователей, истинную частоту ГПЭ оценить трудно [1, 6]. ПЭ протекают асимптомно в 12–15% случаев, злокачественные случаи встречаются в 1–2% [7, 8].

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной терапии у женщин с патологическими доброкачественными процессами эндометрия в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 пациентки с диагнозом: гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе и в постменопаузе. Группа наблюдения сформирована на основании выявления у пациенток клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии у них патологии эндометрия.

Критериями включения были: верифицированный диагноз ППЭ, ПЭ; возраст от 45 лет; нерегулярные менструации; обильные маточные кровотечения (ОМК); информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола, включая половой покой на период лечения; согласие на соблюдение указаний и рекомендаций врача, наличие обратной связи с пациенткой в течение 12 мес с начала исследования.

К критериям исключения относились: наличие у пациенток психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркотическая зависимость в настоящее время либо в анамнезе; наличие онкологической патологии, включая органы репродуктивной системы; отказ от участия в исследовании, несоблюдение указаний и рекомендаций врача либо утрата обратной связи с пациенткой.

В зависимости от характера менструальной функции пациентки были распределены нами на 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 18 (52,94±8,56%) пациенток перименопаузального периода. В подгруппу 2 вошли 16 (47,06±8,56%) пациенток в постменопаузе.

Для верификации диагноза помимо результатов клинического обследования (общего и гинекологического) пациенткам производили: определение гематологических и феррокинетических параметров крови; исследование системы гемостаза, определение биохимического профиля крови, определение толерантности к глюкозе, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с помощью трансвагинального датчика (Voluson E8), доплерометрию, Пайпель-биопсию эндометрия, жидкостную гистероскопию (жесткий гистероскоп Karl Storz), биопсию эндометрия с последующим морфологическим исследованием эндометрия, бактериологическое исследование аспиратов из полости матки, микроскопию влагалищных мазков, микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование аспиратов из полости матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (in real time), отделением цервикального канала и влагалища с оценкой состояния биоценоза и выявления патогенной микрофлоры (Фемофлор-16, Фемофлор Скрин ООО «ДНК-технология», Россия).

Полученные данные вносили в индивидуальные регистрационные анкеты, содержание которых впоследствии вводили в компьютерную базу данных.

Наблюдение за пациентками включало несколько визитов, целью которых стали верификация диагноза и назначение адекватной терапии с последующим проведением контрольного обследования.

При 1-м визите (этап обследования выполнялся в течение 7 дней) изучались жалобы пациенток, гинекологический анамнез, оценивался гинекологический статус. Выполнялось УЗИ органов малого таза. Проводился забор материала для микроскопии мазков, ПЦР-диагностики, бактериологического исследования из цервикального канала и влагалища. Назначались общий анализ крови, биохимические анализы крови.

На 2-м визите (через 7 дней) пациенткам проводилась Пайпель-биопсия эндометрия с последующим бактериологическим и ПЦР-диагностическим исследованием биоптата. Всем пациенткам 1 и 2-й подгруппы выполнена гистероскопия (в условиях стационара) с дальнейшим морфологическим исследованием биопсии эндометрия. При выявлении у пациенток железодефицитной анемии им назначена терапия с использованием препаратов железа.

На 3-м визите по результатам бактериологического и ПЦР-диагностического исследования биоптата эндомет-

рия назначена системная антимикробная терапия. При выявлении у пациенток в биоптате из полости матки *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* (в титре более 10^4) и *M. genitalium* им назначен Джозамицин (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). При наличии у пациенток в исследуемом материале представителей условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus aureus*) в титре, превышающем референсные значения, применялся амоксициллина клавуланат (по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней). При выявлении возбудителей вирусной этиологии пациенткам назначен инозин пранобекс по следующей схеме: 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Лечение включало 3 курса с интервалом 10 дней. При наличии представителей рода *Candida albicans* пациенткам назначены антимикотики (локально).

Четвертый визит осуществлен через 4 нед после окончания антимикробной терапии: проводилось клиническое исследование и забор материала для микробиологического обследования с целью контроля за эффективностью антимикробной терапии с последующим назначением гормональной терапии. Для проведения гормональной терапии использованы прогестагены: микронизированный прогестерон по 200–400 мг/сут вагинально в течение 6 мес. При сочетании ПЭ с миомой матки, диффузной дисплазией молочных желез (ДДМЖ) пациенткам назначены агонисты гонадолиберина (3,75 мг бусерелина в течение 6 мес).

Пятый визит (через 3 мес на фоне приема прогестагенов) включал проведение УЗИ органов малого таза, доплерометрии.

Шестой визит (через 6 мес, в течение которых пациентки получали гормональную терапию) являлся заключительным. Проводилась итоговая оценка результатов лечения по данным клинического обследования и результатам УЗИ.

Эффективность лечебных мероприятий оценивалась по субъективным и объективным критериям. Субъективные критерии включали: жалобы пациентки (нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, слабость, недомогание). К объективным критериям относились:

- наличие железодефицитной анемии по результатам общего анализа крови, уровню ферритина;
- результаты УЗИ органов малого таза;
- результаты доплерометрии.

Результаты проведенных исследований подвергнуты методикам статистической обработки информации с вычислением средней арифметической величины M (P – для показателей, рассчитанных в процентах), средней арифметической ошибки (m) и статистически достоверного различия между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента.

Результаты обследования

Под нашим наблюдением находились 34 пациентки в возрасте старше 45 лет: 45–49 лет – 20 (58,82±8,44%); 50–55 лет – 5 (14,71±6,07%); 56–60 лет – 9 (26,47±7,57%). Исследования проводились в течение 2016–2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии КГБУЗ «Роддом №1», Женской консультации №1, КГБУЗ «Городская клиническая больница №10».

На 1-м визите проанализированы анамнестические данные и характер жалоб пациенток.

Обратились в женскую консультацию с жалобами на кровянистые выделения на протяжении 6 мес 18 (52,94±8,56%) пациенток (1-я подгруппа). У них выявлены нерегулярные (от самого короткого до самого длинного больше 10 дней), обильные продолжительностью более 8 дней менструации.

В женскую консультацию обратились в связи с появлением кровянистых выделений в менопаузе 16 (47,06±8,56%) пациенток (2-я подгруппа). Менструации отсутствовали в течение 1 года у 2 (5,89±4,03%) пациенток; свыше 1 года до 5 лет – у 5 (14,71±6,07%); от 5 до 10 лет – у 5 (14,71±6,07%); свыше 10 лет – у 4 (11,76±5,52%).

Наличие гинекологической патологии в анамнезе зафиксировано у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток группы обследования. Воспалительные заболевания органов малого

Таблица 1. Клинические симптомы и лабораторные параметры крови у пациенток группы обследования (n=34) в процессе наблюдения
Table 1. Clinical symptoms and laboratory blood parameters in the study group patients (n=34) during the follow up period

Параметры	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	Клинические проявления (Р±п%)			
	1-й визит	6-й визит	1-й визит	6-й визит
Кровянистые выделения, включая ОМК	18 (52,94±8,56)	0 (0+10,53)***	16 (47,06±8,56)	0 (0+10,53)***
Тахикардия	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)***	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***
Раздражительность	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**	9 (26,47±7,57)	0 (0+10,53)**
Головокружение	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
Слабость	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***
Одышка при физической нагрузке	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***
Легкое недомогание	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***
Гематологические и феррокинетические параметры крови (М±п%)				
Гемоглобин, г/л	106,00±2,50	125,00±3,50***	101,00±4,70	121,00±3,90***
Цветной показатель	0,80±0,05	0,91±0,09	0,82±0,03	0,95±0,02
Сывороточное железо, ммоль/л	11,00±1,20	12,6±0,90	10,50±0,80	12,00±1,50
Ферритин, мкг/л	10,89±0,98	12,9±1,00	10,09±0,50	12,00±1,30
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	75,00±2,00	72,09±2,90	77,00±1,90	73,00±2,70
Примечание: р-уровень статистической значимости различий – **р<0,01; ***р<0,001.				

Примечание: p-уровень статистической значимости различий – **p<0,01; ***p<0,001.

Таблица 2. Результаты УЗИ, доплерометрии матки у пациенток группы обследования (n=34) в процессе наблюдения
Table 2. Data of ultrasound, dopplerometry of the uterus in the study group patients (n=34) during the follow up period

Параметры	1-я подгруппа (Р±m%)		2-я подгруппа (Р±m%)	
	М-эхо эндометрия			
	1-й визит	6-й визит	1-й визит	6-й визит
≤4 мм	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
≥5 мм	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
6–10 мм	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)
11–15 мм	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)
≤15 мм	3 (8,82±4,87)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Характеристика эхоструктуры эндометрия				
Гиперэхогенный эндометрий	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Гетерогенная структура (ан- и гипозоногенные включения)	3 (8,82±4,87)	0 (0+10,53)	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)
Участки повышенной эхогенности	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)
Эндометрий гипозоногенный	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
Линия смыкания листков эндометрия линейная	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
Линия смыкания листков эндометрия «нелинейная»	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***	0 (0+10,53)
Результаты цветового доплеровского картирования. Тип васкуляризации				
Единичный сосуд без разветвления	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Единичный сосуд с разветвлением	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)	16(47,06±8,56)	0 (0+10,53)
Сосуды располагаются в периферических отделах эндометрия	18(52,94±8,56)	0 (0+10,53)	16(47,06±8,56)***	0 (0+10,53)
Отсутствие потока цветовых сигналов в эндометрии	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
Примечание. Отличие показателей 1 и 6-го визитов статистически значимы: р<0,001.				

Примечание. Отличие показателей 1 и 6-го визитов статистически значимы: p<0,001.

таза (ВЗОМТ), к которым относятся хронический эндометрит (ХЭ) и сальпингоофорит, были у 24 (70,59±7,81%) пациенток. Опухоли и опухолевые образования яичников отмечены у 17 (50,00±8,57%) женщин; миома матки – у 5 (14,71±6,07%); рецидивы ГПЭ – у 11 (32,35±8,02%); эндометриоз/аденомиоз – у 4 (11,76±5,52%); синдром поликистозных яичников – у 3 (8,82±4,87%); ДДМЖ – у 9 (26,47±7,57%). Внутриматочные манипуляции (гистероскопия, с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия), выполненные ранее, 1–2 раза зафиксированы у 14 (41,18±8,44%) пациенток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток группы обследования ВЗОМТ (p<0,001), а также опухоли и опухолевые образования яичников (p<0,001) встречались статисти-

чески достоверно значимо по сравнению с другой гинекологической патологией.

Роды были у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток, аборт – у 24 (70,59±7,81%), более 3 абортов – у 8 (23,52±7,27%).

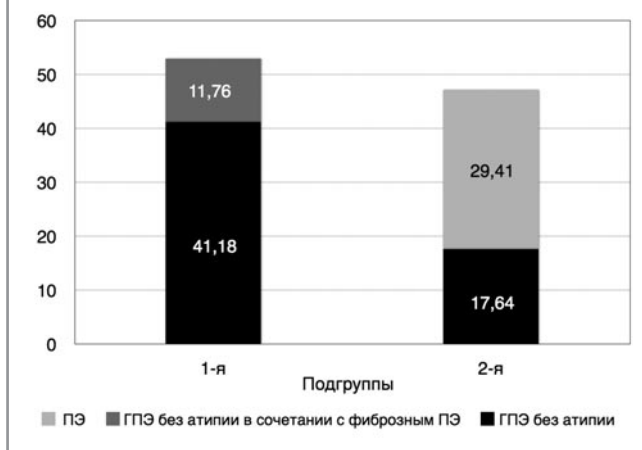
Экстрагенитальная патология верифицирована у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток: гипертоническая болезнь – у 8 (23,52±7,27%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (11,76±5,52%), избыточная масса тела/ожирение – у 12 (35,29±8,19%), патология щитовидной железы – у 6 (17,64±6,53%), ДДМЖ – у 18 (52,94±8,56%).

Железодефицитная анемия как основное осложнение ГПЭ зафиксирована у 24 (70,59±7,81%) женщин, что свидетельствует о статистически значимом ее преобладании среди других экстрагенитальных заболеваний (p<0,001).

Таблица 3. Характеристика микробного спектра эндометрия у пациенток группы обследования до и после курса комбинированной терапии (n=34) Table 3. Characteristics of the endometrial microbial spectrum in the study group patients before and after a course of combination therapy (n=34)				
Микроорганизмы	1-я подгруппа (Р±т%)		2-я подгруппа (Р±т%)	
	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит
Грамположительные кокки				
<i>Streptococcus</i> spp. >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
<i>Staphylococcus aureus</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)	2 (5,89±4,03)	0 (0+10,53)
Грамотрицательные бактерии				
<i>Escherichia coli</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
Факультативные анаэробы				
<i>Gardnerella vaginalis</i> spp. >10 ⁶ КОЕ/мл	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
Анаэробные грамположительные неспорообразующие бактерии				
<i>Peptostreptococcus</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/мл	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*	5 (14,71±6,07)	0 (0+10,53)
Класс Mollicutes				
<i>M. hominis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
<i>Ureaplasma</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/мл	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***	5 (14,71±6,07)	0 (0+10,53)
Вирусы				
Вирус простого герпеса I, II	8 (23,52±7,27)	1 (2,94±2,89)***	6 (17,64±6,53)	1 (2,94±2,89)***
Цитомегаловирусная инфекция	12 (35,29±8,19)	4 (11,76±5,52)***	9 (26,47±7,57)	4 (11,76±5,52)***
ВПЧ 16,18-го типов	9 (26,47±7,57)	5 (14,71±6,07)***	6 (17,64±6,53)	2 (5,89±4,03)***
Грибы				
<i>Candida albicans</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)
Примечание. Отличия от показателей 2 и 4-го визитов статистически значимы: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.				

Рис. 1. Результаты морфологического исследования биопсии эндометрия у пациенток 1 и 2-й подгруппы (%).

Fig. 1. Data of a morphological examination of endometrial biopsy in patients of the 1st and 2nd subgroups (%).



Верификация диагноза железодефицитной анемии базируется на основании жалоб пациенток (слабость, легкое недомогание, головокружение и т.д.), данных гематологических и феррокинетических параметров: гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и т.д. (табл. 1).

По результатам УЗИ и доплерометрии матки (табл. 2) у пациенток группы обследования верифицировано наличие ГПЭ (I этап обследования).

Забор биоптатов эндометрия с помощью Пайпель-биопсии (2-й визит) с последующим бактериологическим и ПЦР-диагностическим исследованием биоптата показало (табл. 3), что у всех пациенток группы обследования в эндометрии выявлен микробный фактор, в связи с чем им всем назначена антимикробная терапия, включая назначение противовирусных препаратов (3-й визит).

По результатам морфологического исследования биопсий эндометрия у всех 34 пациенток морфологическая

картина биопсий эндометрия свидетельствовала о наличии у них ХЭ (100,0 – 10,53%). На фоне ХЭ у пациенток 1-й подгруппы выявлено: у 14 (41,18±8,44%) человек – ГПЭ без атипии; у 4 (11,76±5,52%) – ГПЭ без атипии в сочетании с фиброзным ПЭ. У пациенток 2-й подгруппы морфологическая картина биопсий эндометрия (на фоне ХЭ) следующая: у 6 (17,64±6,53%) – ГПЭ без атипии; у 10 (29,41±7,81%) – ПЭ (рис. 1).

В соответствии с планом обследования оценка эффективности курса антимикробной терапии у пациенток группы обследования проводилась по результатам микробиологического исследования аспиратов из полости матки (4-й визит). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, получены статистически значимые результаты, свидетельствующие об элиминации микробных возбудителей из эндометрия после проведения курса комбинированной антимикробной и противовирусной терапии.

Далее пациенткам группы обследования с учетом результатов морфологического исследования биопсии эндометрия назначена гормональная терапия (4-й визит). Так, 5 (14,71±6,07%) пациенткам 1-й подгруппы, имевшим сочетание ГПЭ с миомой матки и ДДМЖ, назначены агонисты гонадолиберина, они также назначены 4 (11,76±5,52%) женщинам, у которых было сочетание ГПЭ, ПЭ и аденомиоза (наличие аденомиоза подтверждено данными УЗИ: диффузное увеличение матки, асимметрия толщины стенок матки, деформация полости матки, изменение экоструктуры миометрия) и ДДМЖ. Остальным 9 (26,47±7,57%) пациенткам 1-й подгруппы назначен микронизированный прогестерон.

На 4-м визите 6 (17,64±6,53%) пациенткам 2-й подгруппы, у которых морфологически выявлена ГПЭ без атипии, назначена терапия с использованием агонистов гонадолиберина. Гормональная терапия не проводилась 10 (29,41±7,81%) пациенткам 2-й подгруппы, у которых морфологически выявлен фиброзный ПЭ.

На 5-м визите (через 3 мес) на фоне проведения гормональной терапии проводилась оценка результатов УЗИ и доплерометрии. Выявлено отсутствие рецидива ГПЭ и ПЭ в эндометрии.

На заключительном 6-м визите (через 6 мес) проводилась итоговая оценка результатов лечения по данным кли-

нического обследования, показателям гематологических и феррокинетических параметров крови (см. табл. 1) и результатам УЗИ (см. табл. 2).

Как следует из данных табл. 1, на 6-м визите получены статистически значимые показатели, свидетельствующие об улучшении самочувствия пациенток и гематологических параметров крови, тогда как феррокинетические параметры крови хотя и имели определенную тенденцию к улучшению, но статистически значимых различий не получено.

Результаты УЗИ, доплерометрии матки у пациенток группы обследования через 6 мес, в течение которых женщины получали гормональную терапию (см. табл. 2), показали, что с высокой степенью статистической значимости достигнута стабилизация изменения структурных процессов в эндометрии, свидетельствующая об отсутствии рецидивов ГПЭ. Дальнейшее наблюдение за пациентками в течение 2 лет показало отсутствие рецидивов заболевания в 91,17±4,86% случаев.

Обсуждение

При выполнении исследования мы использовали известные методы диагностики ГПЭ и ПЭ у женщин в перименопаузе и в постменопаузе, которые представлены в ряде научных публикаций [1, 2, 9, 10]. Полученные нами результаты еще раз показали, что объем обследования для верификации диагноза является обширным, включает клинические, лабораторные, диагностические (неинвазивные, инвазивные) методы. В целом диагностика и процесс лечения ГПЭ длительные и составляют в среднем 9–10 мес, поэтому мы представили данный процесс 6 визитами с четким выполнением алгоритма на каждом из них. Соблюдение подобного алгоритма, по нашему мнению, позволяет определить основной этиопатогенетический фактор, приводящий к развитию ГПЭ/ПЭ, а также исключить возникновение рецидивов и осложнений данной патологии, включая железодефицитную анемию, влияющую на качество жизни пациенток, и, конечно, рак эндометрия. Схема развития ГПЭ на фоне ХЭ, предложенная нами ранее [11, 12], представлена на рис. 2.

В своем исследовании (по данным анамнеза) мы получили результаты, свидетельствующие о том, что у пациенток группы обследования ВЗОМТ ($p<0,001$), а также опухоли и опухолевые образования яичников ($p<0,001$) встречались достоверно чаще, чем другая гинекологическая патология. Кроме этого, в исследовании биоптатов эндометрия на наличие в нем микробных агентов нами получен широкий спектр, включающий грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии, факультативные анаэробы, анаэробные грамположительные неспорообразующие бактерии, представители класса *Mollicutes*, вирусы, грибы.

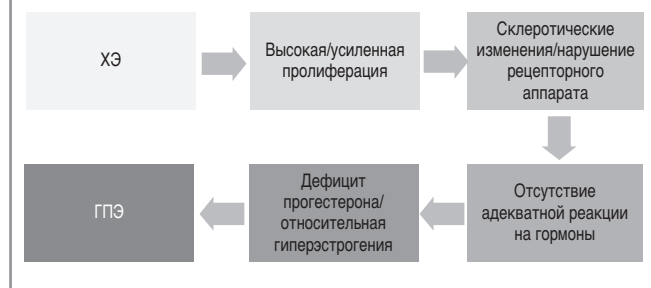
Полученные нами данные подтверждаются результатами исследований ряда авторов, свидетельствующих о том, что в развитии ГПЭ/ПЭ участвуют инфекционные агенты, включая бактерии, абсолютные патогены, аэробные и анаэробные представители микроорганизмов, а также вирусы и грибы [2, 9, 12, 13].

Ранее Ю.Ю. Табакман и И.А. Васильев (1987 г.) обосновали гипотезу о механизме развития ГПЭ в постменопаузе, основанном на снижении биологических факторов защиты, препятствующих проникновению инфекционных агентов в полость матки. В результате вполне возможным является развитие ХЭ, особенно у женщин, страдающих длительными или хроническими формами ВЗОМТ [14]. Аналогичного мнения придерживаются другие исследователи, считающие, что ВЗОМТ ингибируют апоптоз и ускоряют трансформацию повреждения клеток в эндометрии [15]. Кроме этого, наши данные, указывающие на наличие предыдущих внутриматочных манипуляций у 41,18% пациенток, согласуются с мнением Ю.Э. Доброхотовой, Л.В. Сапрыкиной, которые также подчеркивают негативное влияние диагностических выскабливаний матки как одного из факторов риска развития ХЭ [2].

В этой связи крайне важным при ведении пациенток с ГПЭ/ПЭ является установление этиопатогенетического

Рис. 2. Схема развития ГПЭ на фоне ХЭ.

Fig. 2. Scheme of the development of HPE on the background of CE.



фактора. В нашем исследовании такими факторами были ХЭ и наличие микробных агентов в биоптатах эндометрия. Проведение комбинированной антимикробной и противовирусной терапии позволило нам элиминировать микробные агенты из эндометрия перед началом проведения гормональной терапии ($p<0,001$). Положительный результат комбинированного подхода позволяет существенно снизить не только частоту рецидивов ГПЭ/ПЭ, но и улучшить качество жизни пациенток за счет снижения частоты железодефицитной анемии, обусловленной ОМК. Восстановление феррокинетических параметров крови является более длительным процессом, контролировать который у пациенток необходимо, даже несмотря на улучшение их самочувствия (отсутствие жалоб) на фоне приема железосодержащих препаратов.

Частота рецидивов ГПЭ в течение 2 лет после отмены 6-месячного курса гормонотерапии составляет примерно 40%. В связи с этим у женщин с реализованной репродуктивной функцией необходимо проведение длительной терапии в течение 2 лет и более [1].

Проводимые нами ранее исследования свидетельствуют о том, что отсутствие рецидивов ГПЭ только при использовании гормональной терапии, без предварительного проведения антимикробной терапии, достигает 66,67% [11, 12].

Эффективность использования комбинированного лечения (антимикробная терапия с последующим назначением гормональной терапии) еще раз доказана данными проведенного нами настоящего исследования. Положительный эффект достигнут в 91,17±4,86% случаев, т.е. частота рецидивов ГПЭ на протяжении 2 лет у пациенток группы обследования составила 8,82±4,86%. Рецидивы выявлены только у женщин 1-й подгруппы, получавших микронизированный прогестерон.

Снижение частоты рецидивов ГПЭ у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе является архиважным фактором, поскольку именно в данный период повышается заболеваемость раком эндометрия [1, 16–19].

Своевременная диагностика патологии эндометрия, адекватно проведенная терапия являются профилактикой ее рецидивов, а также рака эндометрия [1, 20, 21].

Заключение

В своем исследовании мы показали клиническую эффективность комбинированного лечения, включающего использование антимикробной терапии, с последующим применением гормональных препаратов, ГПЭ на фоне хронического эндометрита у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе. Частота рецидивов на протяжении 2 лет у пациенток группы обследования составила 8,82±4,86% (3 чел.).

Обоснованием для проведения комбинированного лечения было выявление у пациенток, по данным морфологического исследования, ГПЭ/ПЭ на фоне ХЭ, а также выявление в биоптатах эндометрия микробных агентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Endometrial hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).]
3. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE Joint Guideline. February 2016. Green-top Guideline. No. 67.
4. ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2015; 125: 1272–8.
5. Основные показатели акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году. М., 2019. [The main indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2018. Moscow, 2019 (in Russian).]
6. Каркусова А.В., Гудиева И.Р. Гиперплазия эндометрия – проблема XXI века. Молодой ученый. 2019; 5: 57–61. [Karkusova A.V., Gudiev I.R. Endometrial hyperplasia – a problem of the XXI century. Young scientist. 2019; 5: 57–61 (in Russian).]
7. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16 (4): 465–71.
8. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG et al. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21 (2): 180–3.
9. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Dallenbach F. Atlas of Endometrial Histopathology. 2009.
10. Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. V. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 01.06.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade. http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf
11. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Ивашков Е.А., Муранова В.Н. Роль инфекций, передающихся половым путем, в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Дальневосточный мед. журн. 2001; 2: 50–3. [Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Ivashkov E.A., Muranova V.N. The role of sexually transmitted infections in the development of endometrial hyperplastic processes. Far Eastern Medical Journal. 2001; 2: 50–3 (in Russian).]
12. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия. Акушерство и гинекология. 2003; 3: 36–40. [Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Belikov V.A. Early diagnosis and pathogenetic substantiation of therapy for endometrial hyperplastic processes. Obstetrics and gynecology. 2003; 3: 36–40 (in Russian).]
13. Сапрыкина Л.В. Хроническая инфекция в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Вестн. РГМУ (Спецвып.). 2013; 1: 24–5. [Saprykina L.V. Chronic infection in the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Russian State Medical University (Special edition). 2013; 1: 24–5 (in Russian).]
14. Табакман Ю.Ю., Васильев И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Акушерство и гинекология. 1987; 9: 55–6. [Tabakman Yu.Yu., Vasiliev I.A. On the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Obstetrics and Gynecology. 1987; 9: 55–6 (in Russian).]
15. Хаятова З.Б., Пекарев О.Г., Боброва С.В. Интегральный подход к лечению анемии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Акушерство и гинекология. 2007; 2: 63–5. [Hayatova Z.B., Pekarev O.G., Bobrov S.V. Integrated approach to the treatment of anemia in women with endometrial hyperplasia and inflammatory diseases of internal genital organs. Obstetrics and Gynecology. 2007; 2: 63–5 (in Russian).]
16. Orbo A, Arnes M, Verride AB, Straume B. Replace risk of hyperplasia after treatment with the levonorgestrel – impregnated system or oral progestogens. BJOG 2016; 123 (9): 1512–9.
17. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U et al. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Gynecol Obstet Invest 2011; 72 (1): 10–4.
18. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2014; 133: 499–505.
19. Trimble CL, Method M, Leitaio M et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol 2012; 120: 1160–75.
20. Адамян Л.В. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015. [Adamyan L.V. et al. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus. Clinical recommendations for managing patients. Moscow, 2015 (in Russian).]
21. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. М.: Практическая медицина, 2015. [Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Tumors of the body and cervix. Morphological diagnostics and genetics. Moscow: Practical medicine, 2015 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Ковалева Тамара Даниловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: kov-express@mail.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ivaiva@yandex.ru

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц., ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Адамян Евгения Самвеловна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. Email: yanny_adam@mail.ru

Маштагова Хава Муратовна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: khavam@list.ru

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Tamara D. Kovaleva – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: kov-express@mail.ru

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: ivaiva@yandex.ru

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Evgeniya S. Adamyan – Resident, The Far Eastern State Medical University. Email: yanny_adam@mail.ru

Khava M. Mashtagova – Resident, The Far Eastern State Medical University. E-mail: khavam@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности

Р.И. Габидуллина^{✉1}, А.И. Купцова¹, Е.А. Кошельникова², Ф.Р. Нухбала¹, Р.Р. Багирли¹, Э.Р. Мингалева¹, Э.А. Халиуллина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГТАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы аденомиоза матки и влияние на репродуктивную функцию женщин.

Материал и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска исследований в электронных ресурсах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library и Elibrary.

Результаты. Аденомиоз является распространенным, но недостаточно изученным заболеванием. Современные методы визуализации, такие как трансвагинальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, позволяют поставить диагноз на ранних стадиях заболевания и провести органосохраняющее лечение. Медикаментозное лечение аденомиоза требует разработки стратегии пожизненного ведения, выбор зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов. В настоящее время появились доказательства отрицательного воздействия аденомиоза на фертильность и исходы беременности. Диеногест, производное 19-нортестостерона, является прогестином с высокой селективностью к рецепторам прогестерона, оказывает гипогонадотропный эффект и антипролиферативное действие на эндометрий. Мягкий режим угнетения функции яичников создает адекватные условия кровоснабжения матки перед планированием беременности. Иммуномодулирующее действие прогестина может быть полезным для имплантации и защиты плода при беременности, возникающей после лечения. Терапия диеногестом повышает эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения при аденомиозе разной степени тяжести.

Заключение. В обзоре обобщены аспекты распространенности, коморбидности, факторов риска, классификации, механизмов патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения аденомиоза, влияние на фертильность и исходы беременности.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, беременность, диеногест.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А. и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264

Review

Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Angelina I. Kuptsova¹, Ekaterina A. Koshelnikova², Fikret R. Nuhbala¹, Rufat R. Bagirli¹,

Elmira R. Mingaleva¹, Endzhe A. Khaliullina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the modern condition of the problem of adenomyosis and its impact on women's reproductive function.

Material and methods. The article presents a systematic literature review on the results of research search in electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Elibrary.

Results. Adenomyosis is a common but insufficiently studied disease. Modern imaging methods, such as transvaginal ultrasound and MRI, make it possible to diagnose adenomyosis at the early stages of the disease and perform the organ-preserving surgery. A medical treatment of adenomyosis requires to develop a lifelong management plan, the choice depends on the woman's age, reproductive status and clinical symptoms. Currently, there is evidence of a negative impact of adenomyosis on fertility and pregnancy outcomes. Dienogest, a 19-nortestosterone derivative, is a progestin with high selectivity to progesterone receptors, it exerts a hypogonadotropic effect and an antiproliferative effect on the endometrium. A mild regime of suppression of ovarian function provides adequate conditions for blood supply to the uterus before planning a pregnancy. The immunomodulating effect of progestin may be useful for implantation and fetal protection to pregnancies occurring after treatment. Dienogest treatment increases the effectiveness of IVF cycles for adenomyosis of varying severity.

Conclusion. The review summarizes the aspects of prevalence, comorbidity, risk factors, classification, mechanism of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment of adenomyosis, impact on fertility and pregnancy outcomes.

Key words: adenomyosis, infertility, pregnancy, dienogest.

For citation: Gabidullina R.I., Kuptsova A.I., Koshelnikova E.A. et al. Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome. Gynecology. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264

Аденомиоз – распространенное, но недостаточно изученное гинекологическое заболевание, которое остается для врачей дилеммой в диагностике и лечении [1]. В Международной классификации болезней аденомиоз считается специфической формой эндометриоза и определяется как «эндометриоз матки». Вместе с тем в настоящее время накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о том, что аденомиоз является отдельной патологией, отличающейся от наружного и экстрагенитального эндометриоза по патогенезу и морфологической структуре. К сожалению, находясь в тени проблемы эндометриоза, аденомиоз не получил достаточного внимания исследователей, несмотря на большое влияние на жен-

ское здоровье [2]. Остаются открытыми вопросы патогенеза, единой терминологии, классификации, диагностики и лечения.

Аденомиоз – доброкачественное заболевание, характеризующееся распространением эктопической ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, на разной глубине внутри миометрия (более 2,5 мм ниже базального слоя эндометрия), часто окруженной гипертрофическими и гиперпластическими гладкомышечными клетками [3, 4].

Факторы риска развития аденомиоза включают раннее менархе, короткие менструальные циклы, увеличение индекса массы тела, наличие в анамнезе депрессии [5]. Хирур-

гическое повреждение тканей эндометрия, миометрия во время беременности, в том числе кесарево сечение, является наиболее известным фактором риска аденомиоза [6]. Влияние курения дискуссионно. F. Parazzini и соавт. сообщили о более низкой частоте аденомиоза у курящих по сравнению с некурящими женщинами. Однако в других исследованиях, наоборот, аденомиоз чаще встречался среди курящих женщин или связи не было выявлено [7]. Более высокая распространенность аденомиоза определяется у женщин, получавших тамоксифен для лечения рака молочной железы [8]. Длительное время диагноз аденомиоза основывался на гистологическом исследовании матки после гистерэктомии. Поэтому считалось, что аденомиоз встречается у многорожавших женщин в 40–50 лет и ассоциируется с ранним менархе, высоким паритетом и выкидышами в анамнезе [1, 3, 9].

Заболеваемость аденомиозом точно не установлена, что связано с отсутствием единых критериев постановки диагноза. В публикациях распространенность аденомиоза по результатам гистологического анализа послеоперационного материала удаленной матки варьирует в широких пределах: от 5–8 до 40–70% (в среднем 20–25%) [10]. Аденомиоз все чаще выявляется у молодых женщин с болезненным синдромом: у 30–50% – при бесплодии, у 30% протекает бессимптомно, что было показано при помощи методов визуализации: трансвагинальной ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [11]. В недавнем одномоментном углубленном исследовании пациенток, страдающих бесплодием, распространенность аденомиоза составила 24,4% у женщин в возрасте 40 лет и старше и 22% – у женщин моложе 40 лет. Этот процент увеличивался до 38,2% в случаях повторной потери беременности и до 34,7% при предыдущих неудачах вспомогательных репродуктивных технологий [12].

Важно учитывать, что аденомиоз часто сочетается с другими гинекологическими заболеваниями: в 4/5 случаев аденомиоза сопутствующими заболеваниями являются миома матки и эндометриоз [13]. J. Kitawaki показал, что одновременно аденомиоз с лейомиомой встречается в 35–55% случаев, аденомиоз с эндометриозом – в 70% случаев [14]. Также отмечено, что полипы эндометрия, типичная и атипичная гиперплазия эндометрия, карцинома эндометрия чаще сочетаются с аденомиозом, чем выявляются изолированно [15].

Этиология аденомиоза до сих пор не ясна. Из всех теорий патогенеза наиболее популярными считаются две. Первая теория исходит из предположения, что базальные железы эндометрия и строма проникают (инвагинируют) в нижележащий миометрий, вызывая развитие внутреннего аденомиоза. Установлено, что при аденомиозе наблюдаются более выраженные и несинхронные сокращения матки. Эти сокращения могут вызывать микроразрушения в зоне соединения эндометрия и миометрия (JZ), что приводит к смещению эндометрия в окружающий миометрий, где клетки миометрия пролиферируют и подвергают метаплазии, что способствует утолщению JZ [16]. Травматизация переходной зоны усугубляется развитием воспаления, гиперэстрогений и резистентностью к прогестерону, тем самым способствуя стимуляции патологической пролиферации эндометрия. В 1983 г. H. Hricak и соавт. впервые описали функциональную зону матки, которая представляет собой соединение между эндометрием и внутренним миометрием [17]. В литературе JZ обозначается разными названиями: архиометрий, базальный слой, внутренний миометрий, миометрий соединительной зоны, интерфейс эндометрио-миометрия, переходная зона и субэндометриальный миометрий [3].

Вторая теория исходит из предположения, что аденомиоз является образованием *de novo* путем метаплазии эмбриональных плюрипотентных остатков мюллеровых протоков или взрослых стволовых клеток [18]. Альтернативные теории включают инвагинацию эндометрия вдоль лимфатических узлов внутри миометрия, агрегацию и активацию тромбоцитов как возможную причину индукции

аденомиоза [19]. Кроме того, сообщалось о более высоком риске аденомиоза у женщин, несущих MMP-1-1607 1G/2G и MPM-2-1306 C/T-полиморфизмов в их промоторной области [20, 21].

Аденомиоз может проявляться в разных формах, начиная с простого утолщения JZ до очаговых, кистозных и диффузных поражений. Вместе с тем утолщение JZ должно быть правильно интерпретировано, поскольку известно, что изменения этой зоны могут быть вызваны циклическими гормональными изменениями. Как правило, толщина JZ составляет 5 мм или менее с тенденцией к увеличению с возрастом женщин, достигая в норме 8 мм. Изменение размера и характеристик JZ (>12 мм, геморрагические пятна миометрия с высоким уровнем сигнала) свидетельствует о развитии аденомиоза [3]. M. Bazot и E. Darai [22] предположили, что аденомиоз имеет гетерогенную природу, и предложили выделять внутренний и наружный типы аденомиоза. На основании клинического опыта, оценки результатов МРТ и гистологии исследователи рассматривают внутренний аденомиоз как результат прямой инвазии эндометрия с вовлечением внутреннего (субэндотелиального) и среднего миометрия, а наружный аденомиоз – как поражение эндометриозом, исходящим извне матки [23].

Клинические симптомы аденомиоза включают прогрессирующую дисменорею, хроническую тазовую боль, диспареунию, аномальные маточные кровотечения (АМК). Заболевание значительно снижает качество жизни. Тяжесть и частота симптомов коррелируют с протяженностью и глубиной инвазии эктопического эндометрия в миометрий [16, 19].

В настоящее время проблема аденомиоза стала еще более значимой в связи с доказательствами отрицательного воздействия заболевания на фертильность и исходы беременности. В исследовании «случай–контроль» группы женщин, подвергнутых процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота имплантации была значительно ниже у пациенток с диагнозом «аденомиоз» по сравнению с пациентками без аденомиоза [24]. В многоцентровом проспективном исследовании D. Mavrelou и соавт. показали, что вероятность наступления клинической беременности снижается с 42,7% у женщин без аденомиоза, до 22,9% у пациенток с четырьмя ультразвуковыми признаками аденомиоза и до 13,0% у пациенток со всеми семью ультразвуковыми признаками [25]. Из этого следует, что тяжесть состояния, выраженная в количестве морфологических признаков по ультразвуковому исследованию (УЗИ), ухудшает репродуктивные исходы. Результаты систематического обзора и метаанализа по исходам применения ЭКО при аденомиозе, включая 11 исследований и 519 пациенток с диагностированным аденомиозом по УЗИ или МРТ, подтвердили негативное влияние аденомиоза на репродуктивные исходы. Частота имплантации, клинической беременности на цикл, частота клинической беременности на перенос эмбриона, прогрессирующая беременность и частота живорождения – эти показатели были ниже среди женщин с аденомиозом, тогда как частота выкидыша была значительно выше [26]. В недавнем ретроспективном исследовании женщин, перенесших цикл ЭКО, наличие аденомиоза влияло на частоту клинической беременности, частоту живорождения и частоту выкидышей. При сравнении женщин с диагностированным эндометриозом пациентки с аденомиозом имели значительно более низкую частоту клинической беременности (26,4% против 12,5%) и частоту живорождения (26,4% против 12,5%) [27]. Относительно связи между эндометриозом, аденомиозом и фертильностью результаты систематического обзора и метаанализа 2014 г. сообщили о снижении вероятности наступления беременности на 68% у пациенток после оперативного вмешательства по поводу ректоцервикального и колоэктогального аденомиоза [28].

Предложено несколько теорий для объяснения механизмов, лежащих в основе бесплодия. Одним из факторов развития бесплодия считается аномальный маточно-трубный транспорт за счет анатомической деформации полости

матки, нарушения ее перистальтики и, соответственно, транспорта сперматозоидов. Повреждение внутреннего слоя миометрия приводит к дисфункциональной гиперперистальтике и повышенному внутриматочному давлению, нарушается сократительная деятельность матки. При бесплодии, связанном с аденомиозом, в эндометрии выявлены значительные молекулярные изменения, ведущие к измененной рецептивности. Измененный синтез половых гормонов, повышенные маркеры воспаления и оксидативного стресса, снижение экспрессии маркеров имплантации и молекул адгезии, измененная функция гена эмбрионального развития (гена НОХА 10) вызывают нарушение имплантации [29].

Известно, что аденомиоз влияет не только на репродуктивную функцию, но и на исход беременности. В опубликованном метаанализе P. Vercellini и соавт. частота выкидышей у женщин с аденомиозом составила 31%, у здоровых женщин – 14,1% (относительный риск – ОР 2,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–3,75) [30]. Недавнее ретроспективное исследование «случай–контроль» показало, что аденомиоз связан с увеличением риска выкидыша во II триместре (ОР 11,2, 95% ДИ 2,2–71,2), развитием преэклампсии (ОР 21,0, 95% ДИ 4,8–124,5) и аномальным расположением плаценты (ОР 4,9, 95% ДИ 1,4–16,3). Доказан повышенный риск развития преждевременных родов (ОР 1,84, 95% ДИ 1,32–4,31) и преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР 1,98, 95% ДИ 1,39–3,15) у пациенток с аденомиозом. Эти результаты были получены у небольшой когорты пациенток с диагнозом аденомиоза, подтвержденным до наступления беременности по УЗИ или МРТ. У этой когорты пациенток регистрировался значительно более высокий риск родов путем кесарева сечения (ОР 4,5, 95% ДИ 2,1–9,7), рождения плодов, маловесных к сроку гестации (ОР 4,3, 95% ДИ 1,8–10,3), развития послеродовых кровотечений (ОР 6,5, 95% ДИ 2,2–19,0), а также неправильных предлежаний плода (ОР 4,2, 95% ДИ 1,6–10,8). Оказалось, что тип аденомиоза может оказывать влияние на исход беременности: более высокие показатели гипертензии, индуцированной беременностью, и внутриматочной инфекции были зарегистрированы у пациенток с диффузным аденомиозом по сравнению с пациентками с очаговым аденомиозом. Кроме того, риск развития истмико-цервикальной недостаточности увеличивался в соответствии с распространенностью аденомиоза [29].

Относительно патогенетических механизмов, участвующих в развитии акушерских осложнений при аденомиозе, воспаление, повышенная продукция простагландинов в миометрии, нарушение сократительной способности матки и внутриматочного давления гипотетически объясняют связь с преждевременными родами. При аденомиозе активация местного и системного воспалительного ответа влияет на взаимодействие децидуальной оболочки трофобласта на ранних сроках беременности, а также на взаимодействие хориона-децидуальной оболочки, что приводит к инициации механизмов преждевременных родов на поздних сроках беременности. Нарушение моделирования спиральных артерий миометрия и глубокая плацентация могут быть отнесены к основным причинам акушерских осложнений при аденомиозе [29].

«Золотым стандартом» диагностики аденомиоза является гистопатологическое подтверждение наличия эктопического эндометрия в пределах миометрия. Методы визуализации, такие как трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) и МРТ, произвели прорыв в диагностике аденомиоза у женщин с сохраненной маткой. ТВУЗИ (предпочтительно 2D- и 3D-ТВУЗИ в комбинации) считается первой линией диагностики аденомиоза благодаря доступности, скорости выполнения, низкой стоимости. При подозрении на аденомиоз УЗИ проводят во II фазу менструального цикла за несколько дней до менструации [31].

Наличие одного или более из следующих признаков на 2D-ТВУЗИ (двумерном ТВУЗИ) позволяет поставить диагноз:

- 1) шаровидная конфигурация матки;
- 2) переднезадняя асимметрия стенок матки, не связанная с лейомиомой;
- 3) гетерогенная эхоструктура миометрия;
- 4) нечетко определяемая граница эндо- и миометрия;

When you find the one*

* Когда ты нашла то единственное



АЛВОВИЗАН

Диеногест 2 мг



Alvogen Россия
A ZENTIVA COMPANY

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 12, 45 этаж, офис 2
E-mail: info.russia@zentiva.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

5) экзогенная линейная исчерченность миометрия (акустические тени, исходящие не из лейомиомы или другого экзогенного очага);

6) кисты миометрия;

7) диффузное распространение мелких сосудов в миометрии [32].

УЗИ в диагностике аденомиоза имеет чувствительность 72% (95% ДИ 65–79%), специфичность 81% (95% ДИ 77–85%). Вместе с тем точность диагностики зависит от опыта врача, проводящего исследование [1].

Еще один ультразвуковой признак был недавно добавлен итальянской исследовательской группой: «тело матки с изгибом кзади, дно матки обращено к заднему отделу, а шейка матки – направлена фронтально по направлению к мочевому пузырю». Признак, названный «вопросительный знак матки», показал высокую чувствительность и специфичность (92 и 75% соответственно) [33].

3D-ТВУЗИ (трехмерное ТВУЗИ) позволяет непосредственно визуализировать инвазию эндометрия в миометрий. Кроме того, использование 3D-ТВУЗИ с цветной доплерографией помогает в дифференциальной диагностике аденомиоза и лейомиомы, а также других распространенных гинекологических заболеваний со сходными клиническими симптомами [34]. В недавнем исследовании оценили индекс резистентности вокруг и внутри патологических изменений. Наличие «центральной васкуляризации» и «нечетко определяющейся переходной зоны» на 3D-УЗИ показало высокую чувствительность и специфичность (95,6 и 93,4% соответственно) в диагностике очагов аденомиоза [35].

МРТ традиционно считается более точным методом диагностики аденомиоза, чем ТВУЗИ (чувствительность 77%, 95% ДИ 67–85%; специфичность 89%). Однако в более позднем метаанализе статистически значимой разницы между качеством диагностики МРТ и ТВУЗИ выявлено не было. Преимуществом МРТ является то, что результат меньше зависит от опыта исследующего. Учитывая высокую стоимость метода, он часто выполняется в отдельных случаях (например, сопутствующие миома, полипы, эндометриоз). МРТ позволяет идентифицировать переходную зону как полосу низкой интенсивности сигнала в T2-взвешенных изображениях по сравнению с миометрием или эндометрием [35]. В 2001 г. M. Bazot и соавт. предложили несколько диагностических критериев, которые до сих пор учитываются:

1) очаги высокой интенсивности сигнала в миометрии;

2) толщина переходной зоны >12 мм (диффузная или очаговая) и/или слабо определяющиеся поражения с низкой интенсивностью сигнала;

3) толщина переходной зоны/толщина миометрия >40% [36].

Место гистероскопии в диагностике аденомиоза в настоящее время не определено. Косвенные признаки аденомиоза: эндометриоидные ходы (точечные темно-красные отверстия, из которых может выделяться кровь), затрудненное расширение полости матки, деформация одной из стенок матки. При гистероскопии возможно взятие биопсии эндометрия для гистологической верификации диагноза [2]. Однако после выскабливания полости матки происходит повреждение сосудов базального слоя, которые могут давать сходную картину.

Лечение аденомиоза требует разработки стратегии пожизненного ведения, так как заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни. Выбор лечения зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов [3]. Основным показанием для лечения аденомиоза является наличие симптомов, которые оказывают негативное влияние на повседневную жизнь женщин. Нестероидные противовоспалительные препараты, гормональное лечение, включающее пероральные прогестины, левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [37], применяются в настоящее время для купирования болевого синдрома и лечения аномального маточного кровотечения при аденомиозе [38].

При неэффективности или наличии противопоказаний к медикаментозной терапии проводится хирургическое лечение, которое можно разделить на консервативное (органосохраняющее) и радикальное. К консервативным хирургическим операциям относятся абляция/резекция эндометрия, электрокоагуляция миометрия, перевязка маточной артерии. Однако эти методы не относятся к высокоэффективным. Операции по удалению/уменьшению миометрия, в том числе по методике Осада, в настоящее время не являются распространенными, показания к ним не стандартизированы. Гистерэктомия – последняя линия лечения при аденомиозе [3].

В настоящее время нет данных о рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности лечения аденомиоза нестероидными противовоспалительными препаратами и КОК [18]. КОК не входят в рекомендации по лечению эндометриоза в Российской Федерации.

Аналоги ГнРГ показали значительное сокращение объема матки с облегчением тяжелых симптомов тазовой боли и маточного кровотечения [39]. Однако использование аналогов ГнРГ сопряжено с гипоэстрогенными эффектами, в том числе с развитием вазомоторных симптомов, снижением минеральной плотности костей, генитальной атрофией и нестабильностью настроения, что ограничивает длительность их применения. Поэтому лечение аналогов ГнРГ обычно ограничено женщинами, рефрактерными к другим видам медикаментозной терапии, или рассматривается как альтернатива гистерэктомии [40].

Диеногест – производное 19-нортестостерона, является прогестином с высокой селективностью к рецепторам прогестерона (PR) [41]. Диеногест вызывает угнетение функции яичников с небольшим гипоэстрогенным эффектом, что оказывает антипролиферативное действие на эндометрий. Клеточная пролиферация ингибируется также путем индукции апоптоза [40]. В тканях матки, полученных после гистерэктомии у женщин, получавших диеногест, отмечены значительные гистологические изменения в виде уменьшения пролиферации клеток, экспрессии фактора роста нервов и плотности нервных волокон [42]. Эти данные объясняют клинический эффект, достигаемый при лечении боли, связанной с аденомиозом.

Результаты исследования S. Prathoomthong и соавт. [16] показали, что пероральное использование диеногеста приводило к увеличению инфильтрации NK-клеток в железистой структуре эндометрия. Это подтверждает, что диеногест оказывает прямое влияние на эндометрий в дополнение к его системному эффекту, что способствует улучшению локального иммунитета в эндометрии.

Не выявлено влияния диеногеста на инфильтрацию макрофагов в эндометрии и эндометриозе. Эффект диеногеста на инфильтрацию макрофагов отличался от эффекта ГнРГ, показанного K. Khan и соавт. [43]. Агонисты ГнРГ (аГнРГ) уменьшали инфильтрацию CD68-экспрессирующих клеток в эндометрии женщин с эндометриозом и аденомиозом. Возможно, что локальное воздействие на эндометрий диеногеста и аГнРГ при эндометриозе и аденомиозе различается.

M. Mehasseb и соавт. [44] исследовали паттерн экспрессии PR-A и PR-B методом иммуногистохимии у женщин при очаговом аденомиозе и в контрольной группе. Экспрессия PR при аденомиозе была ниже в строме эндометрия, а также во внутреннем и наружном миометрии в сопоставлении с уровнем экспрессии рецепторов в железах. Следовательно, диеногест оказывает дифференцированное воздействие на различные ткани матки, уменьшая кровотечение и боль [18].

Первое пилотное исследование по диеногесту включало 17 женщин в перименопаузе с симптомным аденомиозом. Препарат эффективно уменьшал проявления боли, хотя у части женщин отмечалась меноррагия [45]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что ежедневный прием диеногеста женщинами при аденомиозе в течение 16 нед приводит к значительному снижению боли по визуальной

аналоговой шкале [46]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, хотя и сообщалось о нерегулярных маточных кровотечениях во время лечения. В другом недавнем исследовании проведена оценка безопасности и эффективности длительного применения диеногеста (52 нед) [47]. Диеногест был эффективен в уменьшении дисменореи и тазовой боли, снижалась потребность в анальгетиках. Снижение параметров боли через 24 и 52 нед лечения способствовало улучшению качества жизни пациенток, причем эффект обезболивания длился до 104 мес после отмены при длительности применения в течение 24 нед. 67% пациенток, получавших диеногест до менопаузы, избежали гистерэктомии [48].

Диеногест и аналоги ГнРГ в равной степени показали высокую эффективность в борьбе с болью при аденомиозе. Вместе с тем лечение аналогами ГнРГ способствовало более быстрому купированию АМК и уменьшению объема матки по данным УЗИ [49]. В то же время уровень эстрадиола при использовании диеногеста, в отличие от аГнРГ, поддерживался на нижней границе физиологического диапазона, не вызывая гипоестрогенных эффектов. Терапия аденомиоза требует пожизненного применения, поскольку отмена лечения приводит к возобновлению симптомов. Поэтому диеногест является препаратом выбора при необходимости длительной терапии [50].

Для женщин, страдающих бесплодием, органосохраняющая терапия имеет ключевое значение. В настоящее время имеется небольшое количество публикаций по лечению аденомиоза при бесплодии. Достижение беременности у этой когорты женщин еще раз косвенно подтверждает влияние аденомиоза на фертильность. Вместе с тем рекомендации по лечению бесплодия при аденомиозе отсутствуют [40, 51].

Хирургические методы лечения заключаются в иссечении аденомиомы и гистеропластики лапароскопическим или лапаротомным доступом. При оценке наступления спонтанной беременности общий уровень был очень низким (18,2%). Однако при использовании аналогов ГнРГ в течение 24 нед после операции суммарная частота беременности была выше (40,7% против 15,0%; $p=0,002$) [52]. Живорождения зарегистрированы у 36,2% женщин, перенесших операцию [53].

Ряд исследований показал, что применение аналогов ГнРГ может способствовать улучшению репродуктивной функции за счет повышения восприимчивости матки и эндометрия в период имплантации при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [26, 54]. Протокол длительной стимуляции у женщин с аденомиозом оказался более эффективным в сопоставлении с коротким протоколом по частоте наступления беременности (43,3% против 31,8%; $p=0,0001$), живорождению (43,0% против 23,1%; $p=0,005$) и снижению частоты выкидышей (18,5% против 31,1%; $p<0,0001$) [52].

ЭКО позволяет преодолеть многие факторы бесплодия, связанные с генитальным эндометриозом, однако нарушенная рецептивность эндометрия в случае аденомиоза становится непреодолимым фактором бесплодия при использовании этой процедуры. Известно, что при аденомиозе в эндометрии определяются патологические изменения на микроскопическом уровне – снижение развития пиноподий. Также отмечаются молекулярные патологические изменения в эндометрии, а именно снижение экспрессии гена НОХА-10, интергина $\alpha\upsilon\beta 3$, L-селектина, муцина MUC-1, фактора, ингибирующего лейкемию, нарушение экспрессии ароматазы цитохрома P450 и изменения соотношения изоформ прогестероновых и эстрогеновых рецепторов [55]. Также наблюдается повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов в небеременной матке. Все это приводит к нарушению нишадии blastocysts, неполноценной инвазии трофобласта, а в конечном итоге – бесплодию и выкидышам на ранних сроках гестации.

А. Hayashi и соавт. [56] показали, что диеногест снижает резистентность к прогестерону в ткани эндометрия за счет увеличения относительной экспрессии соотношения

PR-B/PR-A и снижения соотношения изоформ ERb/ERa и, следовательно, может оказывать положительное влияние на наступление и исход беременности.

В недавнем исследовании S. Prathoomthong и соавт. [16] выявлено, что введение диеногеста вызывает увеличение зрелых НК-клеток в железистой структуре эндометриального эндометрия у пациенток с аденомиозом. Авторы предположили, что иммуномодулирующее действие прогестина при аденомиозе может быть полезным для имплантации и защиты плода при беременности, возникающей после лечения.

Предполагается, что мягкий режим угнетения функции яичников при лечении диеногестом по сравнению с аГнРГ может создать адекватные условия кровоснабжения матки перед планированием беременности [55]. Э.В. Вартанян и соавт. [57] показали, что терапия диеногестом повышает эффективность циклов ЭКО при аденомиозе разной степени тяжести (при сочетании с наружными формами эндометриоза), в том числе у пациенток с длительным бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе. Эффективность ЭКО у пациенток, применявших диеногест, повысилась в 2 раза и составила 48,6%. Характер менструаций после терапии диеногестом нормализовался более чем у 1/2 пациенток, снижение болевого синдрома отметили 74,3%. Авторы предложили проводить консервативную терапию аденомиоза диеногестом в течение 4–6 мес на этапе подготовки к ЭКО: при аденомиозе 1–2-й степени тяжести в течение 4 мес, а при аденомиозе 3-й степени – 6 мес.

Для длительной консервативной терапии аденомиоза желательно, чтобы лекарственные средства были недорогими и доступными, вместе с тем обязательно качественными.

В 2019 г. на российском фармацевтическом рынке появился генерический препарат Алвовизан, содержащий 2 мг диеногеста. Исследование биоэквивалентности показало, что и воспроизведенный лекарственный препарат, и оригинальное средство имеют высокую степень сходства показателей фармакокинетики, профили фармакокинетических кривых совпадающей формы. Для сравниваемых препаратов характерны близкие значения относительной биодоступности, максимальной концентрации и относительной скорости всасывания. ДИ для AUC (area under curve, площадь под графиком изменения концентрации во времени), C_{max} (максимальная концентрация препарата в крови) и C_{max}/AUC соответствуют допустимым пределам 80–125% [58].

Таким образом, проблему аденомиоза в настоящее время нельзя отнести к решенным. Аденомиоз оказывает негативное влияние на фертильность, исходы беременности и снижает качество жизни женщин. Важно начинать лечение с первых клинических проявлений заболевания, и это лечение должно быть длительным, эффективным и безопасным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Tan J, Yong P, Bedaiwy MA. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31 (4): 212–21. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000555
2. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 380–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
3. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28 (6): 839–46. DOI: 10.17219/acem/79176
4. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 369–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.035
5. Templeman C, Marshall SF, Ursin G et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90: 415–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027

6. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *J Reprod Med* 2014; 59: 20–4.
7. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 371–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
8. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 258–68.
9. Parazzini F, Mais V, Cipriani S et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143 (2): 103–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010
10. Graziano A, Lo Monte G, Piva I. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (7): 1146–54.
11. Horton J, Sterrenburg M, Lane S et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25 (5): 592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012
12. Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14 (1): 60. DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
13. Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M et al. Uterine fibroid: Common features of widespread tumor (Review article). *Folia Med Cracov* 2015; 55 (1): 61–75.
14. Kitawaki J. Adenomyosis: The pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (4): 493–502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010
15. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: The risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (10): 5589–97. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5589
16. Prathoomthong S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4): 279–86. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5137
17. Hricak H, Alpers C, Crooks LE et al. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 1119–28. DOI: 10.2214/ajr.141.6.1119
18. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
19. Vercellini P, Bonfanti I, Berlanda N. Adenomyosis and infertility: is there a causal link? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14 (6): 365–7. DOI: 10.1080/17446651.2019.1697675
20. Kang S, Zhao X, Xing H et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 226–31. DOI: 10.1002/em.20375
21. Ye H, He Y, Wang J et al. Effect of matrix metalloproteinase promoter polymorphisms on endometriosis and adenomyosis risk: evidence from a meta-analysis. *J Genet* 2016; 95: 611–9. DOI: 10.1007/s12041-016-0675-5
22. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109: 389–97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024
23. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A et al. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019; 39 (2): 343–53.
24. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014; 29 (5): 606–11. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021
25. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (5): 549–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.026
26. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 483–90.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
27. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online* 2019; 38 (1): 13–21. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014
28. Vercellini P, Consonni D, Barbara G et al. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014; 28 (6): 704–13. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.01.003
29. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2019; 8: F1000 Faculty Rev–283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
30. Vercellini P, Consonni D, Dridi D et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29 (5): 964–77. doi.org/10.1093/humrep/deu041
31. Савельева Г.М. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Savelyeva G.M. Gynecology. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
32. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F et al. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? *J Minim Invasive Gynecol* 2019. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.09.788
33. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G et al. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 126–7. DOI: 10.1002/uog.14750
34. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (2): 257–64. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.653
35. Soave I, Wenger J, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (5): 839–49. DOI: 10.1080/03007995.2017.1393404
36. Bazot M, Cortez A, Darai E et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001; 16: 2427–33. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2427
37. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 333–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.006
38. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2016; 3590: 1–5. DOI: 10.1080/09513590.2016.1197200
39. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: A case report. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 538–9.
40. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 398–405. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
41. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.10.003
42. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 157–61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053
43. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 642–53. DOI: 10.1093/humrep/dep437
44. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril* 2011; 95 (7): 2228–35. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
45. Hirata T, Izumi G, Takamura M et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 726–9. DOI: 10.3109/09513590.2014.926882
46. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017; 108: 673–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.021
47. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 1441–8. DOI: 10.1111/jog.13406
48. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A et al. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 639–44. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01778.x

49. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 1267–71. DOI: 10.1007/s00404-015-3755-5
50. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44 (8): 1439–4. DOI: 10.1111/jog.13674
51. Harada T, Khine YM, Kaponis A et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71 (9): 557–68. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346
52. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci* 2018; 25 (4): 480–6. DOI: 10.1177/1933719118756754
53. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Миометриэктомия – метод выбора терапии больных аденомиозом в репродуктивном периоде. *Акушерство и гинекология*. 1995; 5: 31. [Strizhakov A.N., Davydov A.I. Miometriektomiia – metod vybora terapii bol'nykh adenomiozom v reproduktivnom periode. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1995; 5: 31 (in Russian).]
54. Wang PH, Yang TS, Lee WL et al. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2000; 73: 1061–2.
55. Коган И.Ю., Геркулов Д.А., Джемлиханова Л.Х. и др. Эффективность протоколов ЭКО у больных с тяжелой степенью эндометриоза после адъювантной терапии диеногестом. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (2): 39–44. [Kogan I.Yu., Gerkulov D.A., Dzhemlikhanova L.Kh. et al. Effektivnost' protokolov eko u bol'nykh s tiazhelei stepen'iu endometriioza posle ad'iuvantnoi terapii dienogestom. *Problemy reproduksii*. 2015; 21 (2): 39–44 (in Russian).]
56. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res* 2012; 5: 31. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31
57. Вартамян Э.В., Цатурова К.А., Петухова Н.Л. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Доктор.Ру*. 2015; 1 (102): 21–5. [Vartanian E.V., Tsaturova K.A., Petukhova N.L. et al. Konservativnaia terapiia endometriioza pri podgotovke k lecheniiu besplodiia metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. *Doktor.Ru*. 2015; 1 (102): 21–5 (in Russian).]
58. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контрарверсии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2019. [Infertility and endometriosis. Versions and contraversions. Ed. V.E. Radzinsky, M.R. Orazov. Moscow: Media Bureau Status Present, 2019 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидулина Рушания Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Купцова Ангелина Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Кошельникова Екатерина Артуровна – врач акушер-гинеколог ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Нухбала Фикрет Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1244-7577

Багирли Руфат Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: dr.bagirli.rufat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0211-3872

Мингалева Эльмира Радиковна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: elmira_mutygova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6711-9079

Халиуллина Эндже Айратовна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: khaliullina-endzhe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3675-6841

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof, Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Angelina I. Kuptsova – Resident, Kazan State Medical University. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Ekaterina A. Koshelnikova – gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Fikret R. Nuhbala – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1244-7577

Rufat R. Bagirli – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: dr.bagirli.rufat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0211-3872

Elmira R. Mingaleva – Student, Kazan State Medical University. E-mail: elmira_mutygova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6711-9079

Endzhe A. Khaliullina – Student, Kazan State Medical University. E-mail: khaliullina-endzhe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3675-6841

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения

А.А. Хрянин^{✉1,2}, Г.Ю. Кнорринг³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

[✉]khryanin@mail.ru

Аннотация

Обзор посвящен клинико-эпидемиологическим характеристикам герпес-вирусной инфекции, в частности генитального герпеса. Представлены современные возможности лечения рецидивирующего генитального герпеса. Дана подробная характеристика валацикловира.

Ключевые слова: герпес, вирус простого герпеса, герпес-вирусная инфекция, генитальный герпес, ациклические нуклеозиды, валацикловир, Валвир.

Для цитирования: Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. Гинекология. 2020; 22 (4): 62–67.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200259

Review

Genital herpes: modern views and prospects for the treatment

Aleksey A. Khryanin^{✉1,2}, German Yu. Knorring³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists, Novosibirsk, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]khryanin@mail.ru

Abstract

The review focuses on the clinical and epidemiological characteristics of herpes viral infection, in particular genital herpes. The current treatment options for recurrent genital herpes are presented. A detailed description of valaciclovir is given.

Key words: herpes, herpes virus infection, genital herpes, acyclic nucleosides, valaciclovir, Valvir.

For citation: Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Genital herpes: modern views and prospects for the treatment. Gynecology. 2020; 22 (4): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200259

В современном мире, медицине и структуре инфекционной патологии все большее значение приобретают герпес-вирусные инфекции [1, 2]. Внимание вирусологов и клиницистов к герпес-вирусным заболеваниям человека связано со значительной эпидемиологической ролью и медико-социальной значимостью. Среди подобных инфекций простой герпес занимает одно из ведущих мест из-за широкого распространения, многообразия клинических проявлений, как правило, хронического течения, а также различных путей передачи [1–7]. В настоящее время все большее влияние обретает важная парадигма: оценка и прогнозирование интегрального эффекта различных вирусных инфекций (в частности вируса простого герпеса – ВПГ), оказывающих кумулирующее воздействие, – так называемая «инфекционная коалиция» и даже «бремя инфекции». Предполагается, что разные ВПГ действуют одновременно и разнонаправленно, постепенно формируя «бремя инфекции». Очевидно, что критическим для развития различных патологических состояний является не просто персистенция вируса, а состояние его латентности или репликации. Конкретные механизмы влияния сочетанных вирусных инфекций на организм человека постепенно раскрываются [3, 4].

В эпоху «бремени вирусных инфекций» у пациентов выявляются вирусные ассоциации нескольких видов (микст-герпесные вирусные ассоциации), крайне неоднозначно отражающиеся как на общем соматическом, так и на иммунологическом фоне индивидуумов.

Типы клинического проявления герпеса зависят от его локализации и возбудителя. Всего насчитывают около 200 разновидностей вируса, но человека поражает только 8 из них. У каждого из типов свои признаки и причины появления. До конца не изученными все еще остаются 7 и 8-й типы герпеса (табл. 1).

Характерной особенностью герпес-вирусных инфекций является нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии [5, 8]. Клиническая манифестация и обострение ВПГ связывают с иммунодефицитом, эпизодами стресса, наличием аутоиммунных или эндокринных заболеваний, провоцирующих иммунокомпрометацию (сахарный диабет, гипотиреоз, гипокортицизм и др.).

Итак, выделяют 3 вида подсемейств ВПГ:

1. α-Герпес-вирусы – ВПГ 1, 2, 3-го типа.

2. β-Герпес-вирусы – ВПГ 5, 6, 7-го типа.

3. γ-Герпес-вирусы – ВПГ 4, 8-го типа.

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Эти вирусы широко распространены в человеческой популяции и вызывают разнообразные поражения слизистых оболочек, кожи, глаз, центральной и периферической нервной системы и внутренних органов. Среди 8 типов герпес-вирусов особый интерес представляют ВПГ 1 и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орорациальных и генитальных поражений [1–7].

ВПГ-1 и ВПГ-2 наиболее изучены и имеют наибольшее клиническое и медико-социальное значение. Они имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов и кодируемых ими белков-антигенов. Именно поэтому большая часть антител у инфицированных ВПГ людей реагирует перекрестно с обоими типами вирусов. Однако инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению человека ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1 [2–6, 9, 10].

Генитальный герпес (ГГ) – это заболевание половых органов, вызываемое ВПГ. В 80% случаев ГГ вызван ВПГ-2, в 20% – ВПГ-1 или их сочетанием. Вирус 1-го типа чаще вызывает первый эпизод ГГ, а вот повторные проявления ГГ

Таблица 1. Современная клиническая классификация герпес-вирусной инфекции человека [9]
Table 1. Modern clinical classification of human herpesvirus infection [9]

Вид герпес-вируса человека	Название вируса	Подсемейство вирусов	Род вирусов	Вызываемая болезнь
ГВЧ-1	ВПГ-1 (<i>Herpes simplex virus-1</i>)	α-Герпес-вирусы	<i>Simplexvirus</i>	Простой пузырьковый лишай (лабиальный/назальный/глазной, офтальмогерпес)
ГВЧ-2	ВПГ-2 (<i>Herpes simplex virus-2</i>)	α-Герпес-вирусы	<i>Simplexvirus</i>	Простой пузырьковый лишай (ГТ)
ГВЧ-3	Вирус ветряной оспы (<i>Varicella-zoster virus</i>)	α-Герпес-вирусы	<i>Varicellovirus</i>	Ветряная оспа, опоясывающий лишай (<i>Varicella herpes zoster</i>)
ГВЧ-4	Вирус Эпштейна–Барр (<i>Epstein–Barr virus</i>)	γ-Герпес-вирусы	<i>Lymphocryptovirus</i>	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома центральной нервной системы у больных с иммунодефицитом, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром, назофарингеальная карцинома
ГВЧ-5	Цитомегаловирус человека	β-Герпес-вирусы	<i>Cytomegalovirus</i>	Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный ЦМВ-инфекцией, ретинит, гепатит, увеличение органов брюшной полости, воспаление слюнных желез
ГВЧ-6	Розеоовирусы	β-Герпес-вирусы	<i>Roseolovirus</i>	Шестая болезнь – детская розеола (розеола инфантум, <i>roseola infantum</i>) или внезапная экзантема (экзантема субитум, <i>exanthem subitum</i>)
ГВЧ-7	Розеоовирус (<i>Human herpesvirus 7</i>)	β-Герпес-вирусы	<i>Roseolovirus</i>	Вероятная причина синдрома хронической усталости. Часто сосуществует с вирусом герпеса 6-го типа
ГВЧ-8	Герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши	γ-Герпес-вирусы	<i>Rhadinovirus</i>	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, болезнь Кастлемана

Примечание. ГВЧ – герпес-вирус человека.

Таблица 2. Общее число носителей ВПГ-2 в мире (млн) и их доля среди населения (%) [10]
Table 2. The total number of HSV-2 carriers in the world (million) and their percentage in the population (%) [10]

Возраст, лет	Женщины		Мужчины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15–19	25,8	9,0	14,6	4,8	40,4	6,9
20–24	39,4	15,1	24,1	8,8	63,5	11,9
25–29	46,5	19,0	30,5	12,0	77,1	15,4
30–34	51,5	21,4	36,1	14,6	87,6	18,0
35–39	52,9	23,8	38,8	17,1	91,8	20,3
40–44	50,8	25,9	38,8	19,4	89,6	22,6
45–49	47,9	27,7	37,8	21,5	85,6	24,6
Всего	314,8	19,4	220,7	13,1	535,5	(16,2)

практически всегда связаны с ВПГ-2. ГТ обычно вызывает поражение наружных половых органов, области промежности и заднего прохода и (реже) влагалища и шейки матки (вагинальный и цервикальный герпес). В отдельных тяжелых случаях инфекция может переходить на тело матки и ее придатки (маточные трубы и яичники) [1–7].

Ключевой путь передачи ГТ – половой. Вирус передается при обычных генитальных контактах (чаще ВПГ-2) и при оральном (ВПГ-1) и анальном сексе (ВПГ-2). Заражение возможно и при отсутствии каких-либо проявлений заболевания более чем в 1/2 случаев. Бытовой путь заражения (через предметы быта или личной гигиены) при ГТ отмечается нечасто. При этом риск инфицирования возрастает при наличии клинических проявлений герпеса и/или повреждений кожи и/или слизистой оболочки. Вероятность заразиться от инфицированного партнера для женщины составляет около 17% [6, 10]. При этом ГТ чаще страдают женщины, имеющие один или несколько факторов риска:

- Иммунодефицитные состояния (хронические стрессы, хронические заболевания и интоксикации, лечение кортикостероидами и цитостатиками, проведение лучевой терапии, сахарный диабет, авитаминоз).
- Промискуитетные связи и незащищенные половые контакты.

ВПГ является не транзитным возбудителем, а хронической персистирующей инфекцией человека. Латентное пребывание ВПГ в паравертебральных ганглиях нервной системы обеспечивает ему защиту от иммунной системы, а в неактивной форме он недостижим для противовирусных средств. За счет системной активности ВПГ и его высокой тропности к клеткам эпителия, нервной и лимфопролиферативной систем возможно развитие патологического процесса в различных органах. Наличие более 123 антигенных групп различных штаммов ВПГ обуславливают возмож-

ность реинфицирования более вирулентными типами инфекции (в том числе при половых контактах) [2, 8].

Возможные проявления и осложнения ВПГ у женщин: осложненное течение беременности (угроза выкидыша, многоводие, маловодие, гестозы и др.), мертворождение, врожденные герпес-вирусные инфекции, первичный герпес новорожденных, неудачи экстракорпорального оплодотворения, осложнения послеродового периода. По данным статистики, герпес новорожденных встречается в США с частотой 1 случай на 25 тыс. родов, а в Великобритании – 1 случай на 60 тыс. родов [8]. Обсуждаемыми механизмами действия при первичном герпесе являются прямое трансплацентарное цитопатическое действие на плод, а при рецидивах инфекции – опосредованное иммунопатологическое воздействие посредством циркулирующих иммунных комплексов.

По данным глобальной оценки распространенности ВПГ (общее количество случаев) и частоты (количество новых случаев), более 0,5 млрд людей в мире инфицированы ВПГ-2, который вызывает большинство случаев ГТ, верифицируется около 25 млн новых случаев в год (табл. 2) [10].

По данным Centers for Disease Control, США (CDC), распространенность ВПГ-2 в среднем в 2 раза выше у женщин (20,9%), чем у мужчин (11,5%). ГТ, вызываемый ВПГ-2, повторно возникает более чем у 90% пациентов, при этом частота рецидивов при ГТ, связанном с ВПГ-2, составляет 0,3–0,4 в месяц, а при ГТ, вызванном ВПГ-1, средняя частота рецидивов – 0,09 в месяц [8].

В Российской Федерации обязательная регистрация ГТ была установлена в 1993 г. Частота выявленных новых случаев ГТ составляет около 5,1 на 100 человек в год. В РФ показатели заболеваемости ГТ в 2014 г. таковы: 14,2 случая на 100 тыс. населения; в возрасте от 0 до 14 лет – 0,1 случая на 100 тыс. населения, в возрасте 15–17 лет – 8,5 случая на

100 тыс. населения, в возрасте 151–7 лет – 8,5 случая на 100 тыс. населения, у лиц в возрасте старше 18 лет – 17,2 случая на 100 тыс. населения [11].

Дать оценку истинной распространенности ГТ на основании обращаемости и клинических данных не представляется возможным в силу частого бессимптомного течения и большого числа недиагностированных эпизодов заболевания. Поэтому большее значение имеют итоги эпидемиологических исследований с применением типоспецифических методов, дифференцирующих герпес-вирусы обоих типов. К сожалению, крупномасштабные популяционные сероэпидемиологические исследования по распространности ВПГ в России были единичными [12].

Требуется повышение квалификации врачей при консультировании больных простым герпесом гениталий. Нужно четко доносить до пациентов, что ГТ хорошо поддается лечению, и современные лекарства позволяют как купировать обострения, так и минимизировать число рецидивов. Очевидно, что лечение больных ГТ, особенно при хронических рецидивирующих формах, является непростой в методическом и практическом плане задачей. Это связано с пожизненной персистенцией ВПГ в организме человека, развитием иммунодефицита, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать ВПГ из организма.

Препаратами 1-го выбора для лечения острых и рецидивирующих форм ВПГ-2 являются ациклические нуклеозиды. Это группа лекарственных средств, блокирующих размножение ВПГ 1-го и 2-го типов. Нуклеозиды целенаправленно воздействуют на процесс размножения вируса, проникая только в пораженную клетку и не затрагивая здоровую. Благодаря высокому сродству по химической структуре к естественным компонентам клетки, которые вирус использует для воспроизведения, ациклические нуклеозиды встраиваются в ДНК вируса, нарушая тем самым процесс его репликации [13, 14].

Хорошо изученным с точки зрения доказательной медицины и широко применяемым [15] из препаратов этой группы является Валвир (валацикловир) – ациклический нуклеозид II поколения, который представляет собой L-валиновый эфир ацикловира [15]. Эта форма обеспечивает высокий уровень всасывания ацикловира из желудочно-кишечного тракта при пероральном применении, повышает его биодоступность, благодаря чему Валвир обеспечивает высокую приверженность пациентов терапии и при высокой эффективности обладает хорошим профилем безопасности и переносимости¹ [14–21].

Какие существуют в настоящее время современные возможности лечения герпес-вирусной инфекции?

1. Эпизодическая терапия, которая применяется с целью сокращения периода клинических проявлений ГТ.

2. Супрессивная терапия, при которой уменьшается частота рецидивов и вероятность передачи инфекции здоровым половым партнерам.

3. Местная симптоматическая терапия.

Для того чтобы эпизодическая терапия ГТ оказалась успешной, ее следует начинать в течение первых часов после появления высыпаний, а лучше в продромальном периоде, предшествующим их появлению [22]. Для этого у пациента всегда с собой должны быть противовирусные препараты или рецепты для их получения.

Показаниями для супрессивной терапии ГТ являются: тяжелое течение с частыми обострениями (более 6 в год), отсутствие продромального периода, особые обстоятельства (отпуск, свадьба и т.п.), во время иммуносупрессивной терапии, при психосексуальных расстройствах и во избежание риска передачи (дискордантные пары). Супрессивная терапия ГТ может продолжаться около 6–12 мес¹ [12–14, 16–18].

Как правило, при первичном ГТ рекомендуется Валвир (валацикловир) – по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней. При рецидивах ГТ и для купирования острых проявлений реко-

мендуют Валвир (валацикловир) – по 500 мг 2 раза в сутки 3 или 5 дней² [12–19, 21].

Важно помнить, что необходимо назначать валацикловир в продромальном периоде или при появлении первых симптомов заболевания, т.е. пощипывании, зуде, жжении. Как правило, у пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуют проводить супрессивную терапию валацикловиrom по 500 мг 1 раз в сутки, а у пациентов с иммунодефицитом – 500 мг 2 раза в сутки² [14–21]. Таким образом, можно заключить, что длительный опыт применения в отечественной и зарубежной клинической практике и доказательные исследования по эффективности и безопасности валацикловира позволяют считать его несомненным лидером среди системных противовирусных препаратов [23]. Препарат обладает высокой противовирусной активностью против ВПГ-1 и ВПГ-2 и может применяться как для лечения рецидива герпеса (эпизодическая терапия), так и для предупреждения рецидивов инфекции (супрессивная терапия) [15, 21]. Пролонгированная терапия имеет первостепенное значение как для адекватного контроля рецидивов инфекции, так и в качестве профилактики передачи ГТ половым партнерам. Снижение частоты рецидивов инфекции на фоне приема препарата способствует существенному снижению психоэмоциональных переживаний по поводу заболевания, психологической реабилитации пациентов и значительному повышению качества жизни [24]. Однако длительная противовирусная терапия оригинальным валацикловиrom является высокочастотной, и часто больные не могут применять ее по экономическим причинам. В связи с этим линейка генериков оригинального препарата постоянно пополняется новыми воспроизведенными препаратами. Снижение себестоимости терапии повышает ее доступность, а следовательно, и приверженность пациентов лечению.

Кроме того, возможна «длительная» супрессивная терапия, при которой сроки лечения не ограничены временем, но не менее 6 мес, и «эпизодическая» супрессивная противовирусная терапия ГТ.

Как известно, супрессивная терапия ГТ препятствует возникновению рецидивов и снижает риск передачи ВПГ неинфицированному партнеру [1]. Стратегия супрессивной терапии валацикловиrom направлена на предупреждение передачи ВПГ в дискордантных парах. Так, L. Corey и соавт. провели масштабное исследование среди 1484 иммунокомпетентных гетеросексуальных моногамных дискордантных по ВПГ пар и установили, что риск передачи вируса от манифестных партнеров восприимчивым партнерам был на 75% ниже в группе получавших валацикловир (500 мг 1 раз в день), по сравнению с теми, кто получал плацебо [25]. Супрессивная терапия препаратом Валвир снижает риск передачи ГТ, но полностью не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валвир рекомендуется в сочетании с надежными средствами барьерной контрацепции [15].

В последние годы валацикловир используется в лечении беременных при соблюдении всех должных правил, хотя препарат пока еще не одобрен для противовирусного лечения у беременных, детей и подростков, поскольку безопасность и эффективность не установлены, особенно у детей.

В многоцентровом исследовании во Франции валацикловир применяли у беременных, у которых плод был инфицирован цитомегаловирусом. Препарат назначали в дозе 8 г в день в течение в среднем 26 нед. В результате 82% новорожденных родились без признаков герпес-вирусной инфекции против 43% в контроле. Наконец, валацикловир при этой высокой дозировке хорошо переносится пациентками [26].

Таким образом, эти данные подтверждают высокий профиль безопасности и эффективности валацикловира при его использовании во время беременности при подавлении рецидивирующего ГТ, и в ближайшей перспективе возможны изменения в официальных клинических

¹Биодоступность валацикловира – 54%, биодоступность ацикловира – 10–30%.

²Иммунокомпетентные взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет [15].

ВАЛВИР

Валацикловир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Свобода
действий,
свобода
эмоций



ВАЛВИР — валацикловир европейского¹ производства для лечения и профилактики герпесвирусных инфекций² с удобным режимом приема³⁻⁵

1. Произведено в Болгарии; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валавир; 3. Горькихина М. В., Белоусова Т. А. Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами // Клиническая дерматология и венерология № 4/2014, С. 68-74; 4. Халдин А. А. и соавт. Опоясывающий герпес: современные особенности клиники и принципы терапевтической тактики // Клиническая дерматология и венерология, 2015, № 1, С. 77-81; 5. Имеется в виду снижение кратности/частоты приема по сравнению с ацикловиром.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Валавир. Регистрационный номер: ЛП-001725. Торговое наименование препарата: Валавир. Международное непатентованное наименование (МНН): валацикловир. Действующее вещество: валацикловира гидрохлорида гидрат 611,70 мг или 1223,40 мг, соответствующий 500 мг или 1000 мг валацикловира. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: взрослые и подростки в возрасте от 12 до 18 лет - лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (Нгерес genitalis), а также лабиальный герпес (Нгерес labialis); профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес, в том числе у взрослых с иммунодефицитом; профилактика инфекций, вызванных цитомегаловирусом (ЦМВ), и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов. Взрослые - лечение опоясывающего герпеса (Нгерес zoster) и опоясывающего герпеса. Способ применения и дозы: препарат Валавир можно принимать вне зависимости от приема пищи; таблетки следует запивать водой. Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный и лабиальный герпес: иммунокомпетентные взрослые и подростки от 12 до 18 лет - 500 мг 2 раза в сутки. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. В случае первичного герпеса, продолжительность лечения должна быть увеличена с 5 до 10 дней. В качестве альтернативного лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Валавир в дозе 2000 мг 2 раза в сутки в течение 1 суток. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не раньше, чем через 6 часов) после приема первой дозы, при этом продолжительность лечения не должна превышать 10 суток. Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес: иммунокомпетентные взрослые и подростки от 12 до 18 лет - 500 мг 1 раз в сутки. Взрослые с иммунодефицитом - 500 мг 2 раза в сутки. Эффективность супрессивной терапии необходимо оценивать через 6-12 месяцев. Профилактика инфекций, вызванных ЦМВ, и заболеваний после трансплантации паренхиматозных органов: взрослые и подростки от 12 до 18 лет - 2000 мг 4 раза в сутки, назначается как можно раньше, после трансплантации. Продолжительность лечения обычно составляет 90 дней. Лечение опоясывающего герпеса и опоясывающего герпеса у взрослых: 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Полную информацию см. в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детский возраст до 12 лет; детский возраст до 18 лет при лечении опоясывающего герпеса и опоясывающего герпеса. Побочное действие: головная боль, тошнота. Полную информацию см. в инструкции по применению. Особые указания: у пациентов с риском дегидратации необходимо обеспечить адекватный водно-электролитный баланс; необходимо уменьшить дозу препарата Валавир у пациентов с нарушением функции почек. Пациентам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов при наличии симптомов генитального герпеса, даже если лечение противовирусным препаратом Валавир уже было начато. Терапия препаратом Валавир рекомендуется в сочетании с надежными средствами барьерной контрацепции. Полную информацию см. в инструкции по применению. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

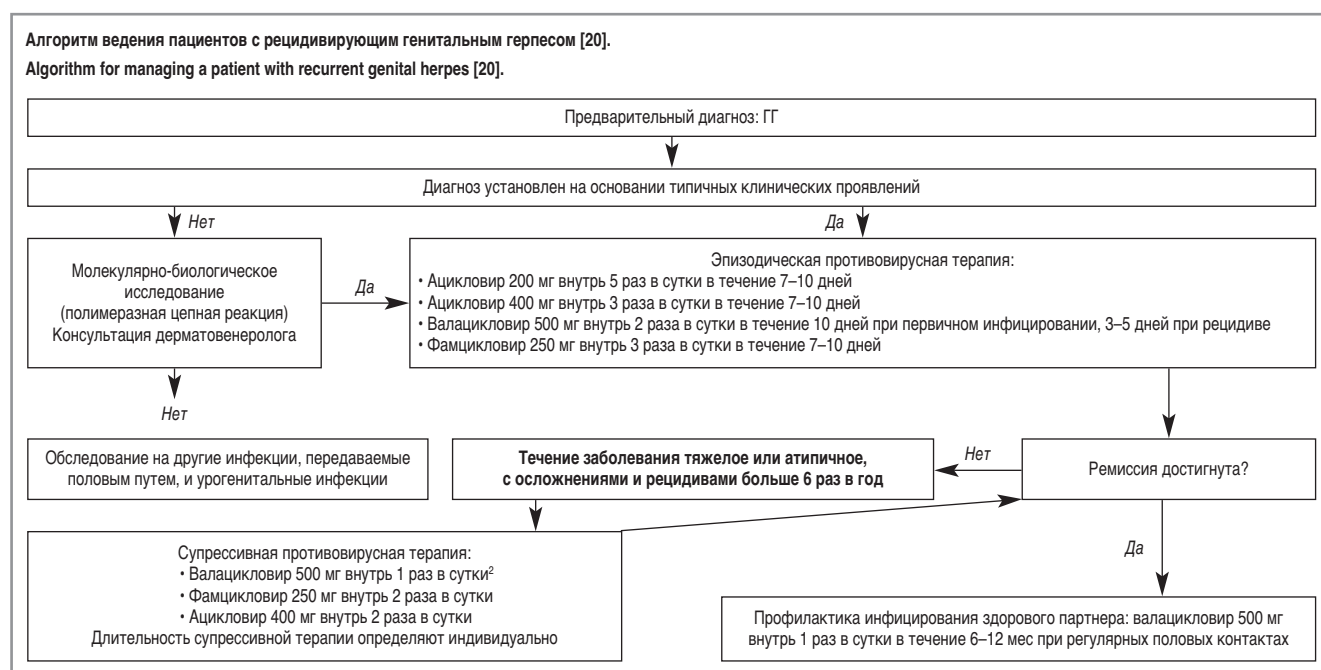
Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

ООО «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35
www.teva.ru

VALV-RU-00157-DOK-PHARM

РЕКЛАМА

teva



рекомендациях по ведению больных ГГ и в инструкции к применению валацикловира [27–29].

Общий алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим ГГ приведен на рисунке.

Высокая распространенность инфицирования населения ВПГ-2 требует широкого внедрения программ профилактики и лечения этой инфекции. Препаратами 1-й линии терапии обострений простого герпеса и профилактики его рецидивов являются ациклические синтетические нуклеозиды. Подходы к выбору схемы лечения должны базироваться на частоте обострений инфекции, а не на локализации высыпаний. Согласно принципам рациональной терапии обострений ГГ, необходимо как можно более раннее начало лечения (наилучший эффект при начале лечения в первые 24 ч) при ГГ и адекватный объем лечения (соблюдение доз препаратов, кратности и длительности их назначения).

Таким образом, современные тактические подходы в отношении ГГ включают терапию первичной герпетической инфекции, рецидива инфекции (обычная/импульсная) и профилактическую (эпизодическая/супрессивная). При управляемом вирусном процессе минимизируется вероятность развития рецидивов. Снижение рецидивов ГГ способствует постепенной психологической реабилитации пациентов и их адаптации к нормальной жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017; 28 (14): 1366–79. DOI: 10.1177/0956462417727194.
2. Исаков В.А., Сафонова М.М., Семенова А.Е. Медико-социальное значение и современная терапия генитального герпеса. *Intl J Immunorehabilitation* 1996; 2: 11. [Isakov V.A., Safonova M.M., Semenova A.E. Mediko-sotsial'noe znachenie i sovremennaya terapiya genital'nogo herpesa. *Intl J Immunorehabilitation* 1996; 2: 11 (in Russian).]
3. Gnan J, Whitley R. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med* 2016; 375 (7): 666–74. DOI: 10.1056/NEJMcpr1603178
4. Johnston C, Corey L. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29 (1): 1496–1.

5. Groves MJ. Genital Herpes: A Review. *Am Fam Physician* 2016; 93 (11): 928–34.
6. Hofstetter AM, Rosenthal SL, Stanberry LR. Current thinking on genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (1): 75–83. DOI: 10.1097/QCO.000000000000029
7. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician* 2012; 85 (3): 254–62.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR*, 2015.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaffler MA. *Medical Microbiology*. 5th. Elsevier Mosby, 2005.
10. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 805–12.
11. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд, перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Business Express, 2016 (in Russian).]
12. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2010; 5: 96–101. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kandrushina M.P. Mnogoletnie tendentsii v rasprostranennosti virusa prostogo herpesa v populatsii Sibiri. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2010; 5: 96–101 (in Russian).]
13. Львов А.Л., Халдин А.А., Маркова Ю.А. Современные возможности контроля течения рецидивирующего простого герпеса и ассоциированных с ним психосоматических расстройств. *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Герпес*. 2009; 2: 54–6. [L'vov A.L., Khaldin A.A., Markova Yu.A. Sovremennye vozmozhnosti kontrolya techeniya retsidiviruiushchego prostogo herpesa i assotsirovannykh s nim psikhosomaticeskikh rasstroistv. *Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. Gerpes*. 2009; 2: 54–6 (in Russian).]
14. Халдин А.А., Гилядов А.Д., Быханова О.Н., Исаева Д.Р. Воспроизведенные ациклические синтетические нуклеозиды в этиотропной терапии рецидивов простого герпеса. *Клин. дерматология и венерология*. 2014; 2: 79–83. [Khaldin A.A., Giliadov A.D., Bykhanova O.N., Isaeva D.R. Vosproizvedennyye atsiklicheskie sinteticheskie nukleozidy v etiotropnoi terapii retsidivov prostogo herpesa. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2014; 2: 79–83 (in Russian).]
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вальвир. [Instructions for the medical use of the drug Valvir (in Russian).]
16. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации. М., 2016.

- [Herpes simplex. Cytomegalovirus infection. Methodical recommendations. Moscow, 2016 (in Russian).]
17. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами. *Клин. дерматология и венерология*. 2014; 4: 68–74.
[Goriachkina M.V., Belousova T.A. Epizodicheskaya i supressivnaya terapiya prostogo gerpesa atsiklicheskimi nukleozidami. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2014; 4: 68–74 (in Russian).]
 18. Орлов Е.В., Котельникова Е.В., Васильев-Ступальский Е.А. и др. Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии. *Клин. дерматология и венерология*. 2015; 3: 40–5.
[Orlov E.V., Kotelnikova E.V., Vasil'ev-Stupal'skii E.A. et al. Genital'nyi herpes: effektivnost' protivovirusnoi terapii. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2015; 3: 40–5 (in Russian).]
 19. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016; 9: 129–41.
 20. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Рос. общество дерматовенерологов и косметологов. www.cnikvi.ru/docs/2015.
[Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami. Ros. obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. www.cnikvi.ru/docs/2015 (in Russian).]
 21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацикловир.
[Instructions for the medical use of the drug Acyclovir (in Russian).]
 22. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы профилактики и лечения простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (11): 44–7.
[Isakov V.A., Ermolenko D.K., Isakov D.V. Perspektivy profilaktiki i lecheniia prostogo gerpesa s monotonnym tipom retsidivirovaniia. *Therapeutic Archive*. 2011; 83 (11): 44–7 (in Russian).]
 23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=valaciclovir>
 24. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A Comparison of One Year of Episodic or Suppressive Treatment of Recurrent Genital Herpes With Valacyclovir. *Sexually Transmitted Diseases*. May 2007; 34 (5): 297–301. DOI: 10.1097/01.olq.0000237853.69443.71
 25. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350 (1): 11–20.
 26. Lerez-Ville M, Ghout I, Bussi res L et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (4): 462.e1–462.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.003.
 27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acyclovir versus valacyclovir for herpes virus in children and pregnant women: a review of the clinical evidence and guidelines. CADT Rapid Response Reports. 2014.
 28. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal herpes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004946.
 29. Хрянин А.А., Решетников О.В. Современные перспективы лечения генитального герпеса. *Мед. совет*. 2019; 13: 16–22.
[Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Sovremennye perspektivy lecheniia genital'nogo gerpesa. *Med. sovet*. 2019; 13: 16–22 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Aleksey A. Khryanin – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University, Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists. E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

German Yu. Knorring – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Опыт лечения хронического эндометрита

Н.И. Тапильская^{✉1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, К.В. Шалепо^{1,2}, А.А. Копылова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]tapnatalia@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время в формировании хронического эндометрита значительная роль отводится бактериальным пленкам. В приведенном нами клиническом случае у пациентки с бесплодием в анамнезе в течение нескольких лет отсутствует половая жизнь, однако бактериальный вагиноз ежемесячно рецидивирует. Восходящая бактериальная инфекция с развитием хронического эндометрита подтверждена данными иммуногистохимии (обнаружение CD138), а также микробиологическими данными (выявление анаэробных микроорганизмов, в том числе *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vagine*, в эндометрии). Для лечения хронического эндометрита нами использован антибактериальный препарат моксифлоксацин с последующим назначением бовгиалуронидазы азоксимера (препарат Лонгидаз[®]) в виде ректальных свечей. В результате комплексной терапии у пациентки улучшилось состояние эндометрия (исчезли CD138 и анаэробные бактерии), последующая повторная инсеминация спермой донора привела к наступлению прогрессирующей беременности.

Ключевые слова: биопленки, микробиота полости матки, бесплодие, хронический эндометрит, Лонгидаз.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. Гинекология. 2020; 22 (4): 68–70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312

Clinical Case

Experience in the treatment of chronic endometritis

Natalya I. Tapilskaya^{✉1,2}, Alevtina M. Savicheva^{1,2}, Kira V. Shalepo^{1,2}, Anastasiya A. Kopylova¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]tapnatalia@yandex.ru

Abstract

At present, bacterial biofilms play a significant role in chronic endometritis. In our clinical case, a patient with a history of infertility has had no sex life for several years, but bacterial vaginosis recurs monthly. Ascending bacterial infection with chronic endometritis was confirmed by immunohistochemistry data (detection of CD138), as well as microbiological data (detection of anaerobic microorganisms, including *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vagine*, in the endometrium). To treat chronic endometritis, we used antibiotic moxifloxacin, followed by administration of bovyaluronidase azoximer (Longidaza[®]) in the form of rectal suppositories. As a result of complex therapy, the patient's endometrium improved (CD138 and anaerobic bacteria revealed), subsequent repeated insemination with donor sperm led to the onset of progressive pregnancy.

Key words: biofilms, uterine cavity microbiota, infertility, chronic endometritis, Longidaza.

For citation: Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. Gynecology. 2020; 22 (4): 68–70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) относится к воспалительным заболеваниям органов малого таза и обычно является результатом инфекции, восходящей из нижних отделов репродуктивного тракта. Факторами риска развития ХЭ могут быть инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливания полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и др.), инфекционно-воспалительные осложнения беременности и родов, использование внутриматочных контрацептивов, инфекции влагалища и шейки матки, бактериальный вагиноз (БВ), стеноз шейки матки и деформации полости матки с нарушением циклического отторжения эндометрия, лучевая терапия в области органов малого таза и пр.

Частота ХЭ варьирует от 2 до 73%, в 12–68% случаев он сопутствует бесплодию, а у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения возрастает до 60%, у женщин с привычным невынашиванием беременности встречается с частотой более чем в 70% случаев [1–3].

В настоящее время значительная роль в формировании ХЭ отводится бактериальным пленкам, которые рассматриваются как специфический вид персистирующей бактериальной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее часто бактериальные пленки формируют *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, в ряде случаев их об-

разуют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. После первоначальной инвазии бактерии прикрепляются к живым и неживым поверхностям (протезы, внутренние медицинские устройства, слизистые оболочки), создавая биопленку, состоящую из внеклеточных полисахаридов, белков и других компонентов. У человека ее образование может вызвать лекарственную устойчивость и воспаление, приводящие к развитию стойких рецидивирующих инфекций.

Поскольку биопленочные инфекции, к которым можно отнести и ХЭ, связаны с хроническим воспалением, следует ожидать, что лечение должно содержать 3 активных компонента: антибиотики для воздействия на биопленочные и планктонные бактерии, противовоспалительные средства для нейтрализации воспалительных реакций, вызванных бактериями и ферментами биопленки, и соединения, разрушающие биопленку [4–6]. В связи с этим поиск новых препаратов, способных воздействовать на бактериальные пленки при хронических рецидивирующих инфекциях, к числу которых относится и ХЭ, является актуальной задачей.

В данной статье приводится описание клинического случая ХЭ, в лечении которого наряду с антибактериальным препаратом использовался фермент Лонгидаз[®].

Клинический случай

Пациентка Б., 35 лет, обратилась с целью планирования беременности. В анамнезе беременности отсутствовали. В течение 2 лет замужества беременность не наступала.

В настоящий момент в браке не состоит, половой жизнью не живет в течение 3 лет. Во время предыдущего менструального цикла проведена искусственная инсеминация спермой донора. Беременность не наступила.

Пациентка констатирует частые рецидивы БВ (подтверждены результатами микробиологического исследования), в связи с чем неоднократно проводилась как системная, так и локальная антибактериальная терапия.

Два года назад выполнена гистероскопия по поводу диагностированного полипа эндометрия. Произведено иммуногистохимическое исследование тканей эндометрия, выявлена сверхэкспрессия CD138.

При микробиологическом исследовании вагинальных выделений с использованием теста Фемофлор (компания «ДНК-Технология», Москва) в январе 2020 г. и в апреле 2020 г. установлен выраженный анаэробный дисбиоз с дефицитом лактобацилл и преобладанием *G. vaginalis* и *Eubacterium* (см. рисунок). В мае 2020 г. по результатам теста Флороценоз (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва) установлен диагноз – БВ. Лечение проводилось согласно российским клиническим рекомендациям 2019 г.

По нашему мнению, изучение характера микробиоты эндометрия у данной пациентки является крайне важным. После взятия аспирата из полости матки путем пайпель-биопсии методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени оценен микробный пейзаж эндометрия с использованием исследовательского теста «ДНК-Технология». В полости матки обнаружены *G. vaginalis* в количестве 10^7 ГЭ/мл, *A. vaginae* – 10^7 ГЭ/мл, другие факультативные и облигатные анаэробные бактерии, в том числе бифидобактерии в количестве 10^8 ГЭ/мл.

По результатам исследования установлен диагноз: бесплодие 1. ХЭ. Рецидивирующий БВ.

Проведено лечение: моксифлоксацин 400 мг внутрь в течение 14 дней. Дополнительно назначен препарат Лонгидаза® ректально в свечах 1 раз в 3 дня 20 введений.

После лечения через месяц получен аспират эндометрия. В полости матки обнаружены лактобациллы в количестве 10^4 ГЭ/мл. Другие микроорганизмы не выявлены.

После окончания лечения в следующем менструальном цикле повторно проведена искусственная инсеминация спермой донора. В момент описания клинического случая констатирована прогрессирующая клиническая беременность.

Обсуждение

Рецидивирующий БВ является фактором риска развития восходящей инфекции с поражением ткани эндометрия. Согласно существующим литературным данным можно полагать, что частые рецидивы БВ, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, при отсутствии видимых провоцирующих факторов обусловлены сформировавшимися биопленками, состоящими из разных микроорганизмов [7]. В приведенном нами клиническом случае у пациентки в течение нескольких лет отсутствует половая жизнь, однако БВ ежемесячно рецидивирует. Восходящая бактериальная инфекция с развитием ХЭ подтверждена данными иммуногистохимии (обнаружение CD138), а также микробиологическими данными (выявление анаэробных микроорганизмов, в том числе *G. vaginalis* и *A. vaginae*, в эндометрии).

Для лечения ХЭ нами использован антибактериальный препарат моксифлоксацин, после которого назначен препарат Лонгидаза® в виде ректальных свечей. Если использование антибактериальных препаратов в лечении эндометрита регламентировано российскими и международными рекомендациями, то применение препарата Лонгидаза® обсуждается в мировой литературе [8]. Лонгидаза® обладает гиалуронидазной (ферментативной) активностью пролонгированного действия, проявляет противомембранные свойства [9]. Гиалуронидаза способна разрушать бактериальные пленки, которые образовались в полости матки. Бовгиалуронидаза азоксимер (750 МЕ/мл, 2 ч инкубации)

Результат исследования вагинальных выделений с использованием теста Фемофлор.

The result of vaginal discharge examination using the Femoflor test.

The image shows a screenshot of a Femoflor test result form. It contains two main tables with various microbiological parameters and their corresponding values. The form is titled 'Результат исследования вагинальных выделений с использованием теста Фемофлор' and 'The result of vaginal discharge examination using the Femoflor test'. The tables include data for different bacterial groups and their concentrations.

обеспечивает разрушение матрикса зрелых бактериальных биопленок грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*) и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий на 40–50% ($p < 0,05$) in vitro [10]. Кроме того, препарат Лонгидаза® способен потенцировать действие антибактериальных препаратов. В результате комплексного лечения у пациентки улучшилось состояние эндометрия (исчезли CD138 и анаэробные бактерии). После инсеминации наступила беременность.

Таким образом, препарат Лонгидаза® способен воздействовать на биопленки эндометрия и может быть использован в комплексной терапии ХЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
2. Горбачева Т.И., Востриков В.В. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите. Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2013; 11 (2): 99–104. [Gorbacheva T.I., Vostrikov V.V. Faktory riska neudach ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia pri khronicheskom endometrite. Vestn. NGU. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2013; 11 (2): 99–104 (in Russian).]
3. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В. и др. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология, репродукция. 2012; 6 (1): 31–3. [Fen I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V. et al. Sochetanie giperplasticheskikh protsessov endometriia s khronicheskim endometritom. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktciya. 2012; 6 (1): 31–3 (in Russian).]
4. Hall-Stoodley L, Stoodley P, Kathju S et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2012; 65: 127–45.
5. Lebeaux D, Chauhan A, Rendueles O, Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. Pathogens 2013; 2 (2): 288–356.
6. Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S et al. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed? Nat Rev Drug Dis 2013; 12 (10): 791–808.
7. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y. Infection through structured polymicrobial gardnerella biofilms (STPM-GB). Акушерство. Гинекология. Генетика. 2016; 2 (4): 51–73. [Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y. Infection through structured polymicrobial gardnerella biofilms (STPM-GB). Akusherstvo. Ginekologiya. Genetika. 2016; 2 (4): 51–73 (in Russian).]
8. Трошин Н.А. Влияние лонгидазы на микробный пейзаж цервикального канала и полости матки при лечении женщин с хроническим неспецифическим эндометритом и миомой матки. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; 4: 71–4. [Troshin N.A. Vliianie longidazy na mikrobnii peizazh tservikal'nogo kanala i polosti matki pri lechenii zhenshchin s khronicheskim nespesitsificheskim endometritom i miomoy matki. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunoologii. 2015; 4: 71–4.

- ficheskim endometritom i miomoi matki. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2015; 4: 71–4 (in Russian).]*
9. Лонгидаз® (Longidaza). Инструкция по применению. [Longidaza® (Longidaza). Instructions for use (in Russian).]
10. Тризна Е.Ю., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. [Trizna E.Ju., Kaïumov A.R. Vliianie in vitro izolirovannogo i sochetanogo s antibakterial'nymi sredstvami primeneniia bovgiialuronidazy azoksimer na tselostnost' bakterial'noi bioplenki i zhiznesposobnost' mikroorganizmov. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya. 2020; 83 (2): 38–44 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Савичева Алевтина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, засл. деятель науки РФ. E-mail: savicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Шалепо Кира Валентиновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: 2474151@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3002-3874

Копылова Анастасия Александровна – аспирант отд. репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-6387-4878

Natalya I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Alevtina M. Savicheva – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: savicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Kira V. Shalepo – Cand. Sci. (Biol.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: 2474151@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3002-3874

Anastasiya A. Kopylova – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-6387-4878

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

23–25 НОЯБРЯ, 2020

Москва, Площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская»
Гостиница и Деловой Центр



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

Руководители конгресса:

Е.Н. Байбарина

директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, д.м.н.

Д.Н. Дегтярев

зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.



Г.Т. Сухих

директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН

А.В. Пырегов

директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

В основе научной программы мероприятия лежит решение задач по оказанию своевременной и качественной медицинской помощи женщинам во время беременности и в процессе родов, а также детям – в период новорожденности.

На конгресс приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, трансфузиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторы здравоохранения, ординаторы, аспиранты, студенты и другие специалисты, работающие в области перинатальной медицины. Также приглашаем принять участие в работе конгресса сотрудников профессиональных сообществ и благотворительных фондов, и просто неравнодушных к тематике мероприятия.

Конгресс мультидисциплинарный – на одной площадке имеют возможность встретиться эксперты различных и в то же время связанных между собой медицинских направлений в области здоровья матери и ребёнка.

За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.

В дни проведения Конгресса будет организована выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Также будут представлены новые разработки в области медицинских препаратов и техники.

Контакты

По вопросам участия

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru
Ионов Олег Вадимович
o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

По вопросам участия в конкурсе молодых ученых:

Зубков Виктор Васильевич
v_zubkov@oparina4.ru

По вопросам регистрации участников и получения тезисов:

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

По вопросам бронирования гостиниц:

Лазарева Елена
hotel@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

По вопросам участия в выставке:

Князева Анастасия
Менеджер проекта
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
+7 (926) 611-23-94

Аккредитация СМИ:

Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
+7 (926) 611-23-59

МЭДИА ЭКСПО

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»
mediexpo.ru

Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза

И.В. Куртов[✉], А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова, А.И. Куртова, И.Л. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

[✉]sam-med@mail.ru

Аннотация

В статье показана возможность применения сулодексида у пациентки с первичным бесплодием неясного генеза, связанным с избытком ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Клинический пример иллюстрирует возможность наступления беременности при приеме сулодексида на этапе прегравидарной подготовки у пациентки с гипофибринолизом.

Ключевые слова: сулодексид, бесплодие, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Для цитирования: Куртов И.В., Осадчук А.М., Фатенкова Е.С. и др. Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза. Гинекология. 2020; 22 (4): 72–74. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200285

Clinical Case

A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin

Igor V. Kurtov[✉], Alexey M. Osadchuk, Elena S. Fatenkova, Alexandra I. Kurtova, Igor L. Davydkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

[✉]sam-med@mail.ru

Abstract

The article shows the possible use of sulodexidi in a patient with primary infertility of unknown origin associated with an excess of the plasminogen activator type 1 inhibitor. This method illustrates the possibility of pregnancy when taking sulodexidi at the stage of pregravidar preparation in a woman with hypofibrinolysis.

Key words: sulodexidum, infertility, inhibitor of plasminogen activator type 1.

For citation: Kurtov I.V., Osadchuk A.M., Fatenkova E.S. et al. A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin. Gynecology. 2020; 22 (4): 72–74.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200285

В настоящее время большую роль при первичном бесплодии неясного генеза играют тромбофилии, обусловленные нарушениями в системе фибринолиза. Не выявленные ранее протромботические изменения в плазминовой системе могут играть значимую роль в дефектах имплантации и препятствовать инвазии трофобласта, что приводит к ранним преембриотическим потерям, а также к неудачным попыткам искусственного оплодотворения [1].

Состояние гипофибринолиза часто определяется у женщин при привычном невынашивании беременности, тромбозе глубоких вен, антифосфолипидном синдроме. В настоящее время низкомолекулярные гепарины, а также другие способы лечения гиперкоагуляционного синдрома широко используются при ведении пациенток [2–4]. Определенный интерес вызывают выявление у женщин с данной проблемой избытка ингибитора активатора плазминогена (ИАП) 1-го типа и замедление фибринолиза. ИАП-1 может возрастать при разных патологических состояниях. Его выработку стимулируют тромбин, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, глюкокортикоиды и эндотоксины. Повышение активности ИАП-1 может быть также вызвано полиморфизмом кодирующего его гена SERPINE1. Частота полиморфизма ИАП-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте 4G/4G уровень ИАП-1 повышается на 25%. Увеличение уровня ИАП-1 и снижение уровня тканевого активатора плазминогена могут рассматриваться в качестве маркерных сдвигов, отражающих степень эндотелиопатии при привычном невынашивании беременности [5].

Данные показатели нередко выявляются при обследовании женщин на этапе подготовки к экстракорпоральному методу оплодотворения, чем, вероятно, может быть обусловлена невысокая эффективность этого вида вспомогательных репродуктивных технологий [6].

Подходы к терапии при выявлении нарушений в системе фибринолиза включают назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол), а также низкомолекулярных гепаринов. Однако отсутствие прямого влияния анти-

агрегантов и антикоагулянтов на процессы фибринолиза не позволяет рассчитывать на достаточную эффективность.

В связи с данными нарушениями целью работы стало изучить возможность воздействия на систему фибринолиза на этапе прегравидарной подготовки для наступления беременности в естественном цикле, без помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Исходя из цели работы нами выбран препарат сулодексид (Вессел® Дуэ Ф). Сулодексид является биологическим лекарственным препаратом, представляющим собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Механизм действия сулодексида обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III, а дерматановая – к кофактору II гепарина. После перорального применения в рекомендованной дозировке количество сулодексида и его производных после эффекта первого прохождения достаточно для индуцирования антитромбинового действия без влияния на обычные параметры коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время, активированный фактор X). При пероральном приеме препарат обладает профибринолитическим, ангиопротекторным и антитромботическим действием. Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора [7]. Возможность перорального приема, отсутствие необходимости в подкожных инъекциях и лабораторном контроле обуславливают удобство амбулаторного лечения данным препаратом.

Представляем вниманию читателей случай применения сулодексида у пациентки Р. на этапе прегравидарной подготовки.

Пациентка Р. 29 лет, временно не работающая, обратилась на консультацию к гематологу с жалобами на отсутствие беременности на протяжении 6 лет. В анамнезе 2 протокола инсеминации и 2 протокола экстракорпорального метода оплодотворения – без результата. Семей-

ный анамнез не отягощен. Мужской фактор бесплодия исключен. Исследование кариотипа не выявило нарушений у пациентки и ее мужа.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, масса тела – 62 кг, рост – 166 см, кожа обычной окраски. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, 88 в минуту. Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный.

При обследовании пациентки общий анализ крови без патологии. Гемостазиограмма: международное нормализованное отношение – 1,04 (норма 0,8–1,2), АЧТВ – 34,2 с (28–40 с), фибриноген – 2,91 г/л (2–4 г/л), тромбиновое время – 15,2 с (15–21 с), антитромбин III – 90% (80–120%), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом – 14 с (11,8–16,2 с), агрегация с коллагеном – 15,2 с (14–18 с), агрегация с универсальным индуктором агрегации – 14,2 с (14–17 с). XIIa-зависимый фибринолиз – 16 мин (6–12 мин), уровень протеина С – 78% (70–130%), уровень протеина S – 88% (50–120%), плазминоген – 80% (80–120%), содержание фактора Виллебранда – 140% (50–160%), уровень ИАП-1 – 88 нг/мл (7–43 нг/мл), гомоцистеин – 6,12 мкмоль/л (5–12 мкмоль/л), D-димер <0,5 мкг/мл (<0,5 мкг/мл). Методом полимеразной цепной реакции у пациентки выявили генетические полиморфизмы свертывания крови: полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы C677T гетерозигота, ИАП-1 675 5G/4G.

Таким образом, у пациентки обнаружены повышение ИАП-1 и замедление Хагеман-зависимого фибринолиза, что нами расценено как возможная причина первичного бесплодия. Выявленные полиморфизмы гемостаза не являются клинически

значимыми, хотя ИАП-1 675 5G/4G, несмотря на широкое распространение в популяции, может приводить к повышению уровня ингибитора и состоянию гипофибринолиза.

С учетом полученных данных и в соответствии с механизмом действия препарата пациентке назначен сулодексид в естественном цикле с 1-го дня цикла по 250 ЛЕ 2 раза в день, утром и вечером, ежедневно. В 1-м цикле беременность не наступила. Через 40 дней приема сулодексида, при контрольном определении уровня ИАП-1, показатель снизился до 34,8 нг/мл, что расценено нами как положительный эффект. Пациентка продолжила прием препарата в соответствии с рекомендациями. Во 2-м цикле на фоне продолжающегося приема сулодексида наступила беременность. Препарат сразу же отменен. В дальнейшем беременность протекала без осложнений. Ежемесячно контролировались показатели гемостазиограммы (АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген, протромбиновое время и D-димер). Показатели находились в пределах референсных значений. Роды самостоятельные, на сроке 39 нед. Ребенок 8–9 баллов по шкале Апгар.

Выводы

Таким образом, при использовании сулодексида на этапе прегравидарной подготовки, после исключения других причин бесплодия, возможно наступление беременности в естественном цикле у женщин с избытком активатора плазминогена 1-го типа и состоянием гипофибринолиза. Коррекция выявленных нарушений в системе фибринолиза при назначении сулодексида, с учетом механизма действия препарата, будет способствовать увеличению частоты наступления беременностей у таких пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴



Рег.номер П N012490/01

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01.
2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015.
3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172–173.
4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128–133.

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс (495) 225-36-26, www.alfasigma.com.ru

РЕКЛАМА

Литература/References

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоземболических осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007; с. 223–5. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological practice. Molecular genetic mechanisms and strategies for the prevention of thromboembolic complications: A guide for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007; p. 223–5 (in Russian).]
2. Куртов И.В., Гриценко Т.А., Берман Ю.О. и др. Антикоагулянтная терапия при тромбофилиях, обусловленных нарушениями в системе фибринолиза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 67 (S3): 237–8. [Kurtov I.V., Gritsenko T.A., Berman Yu.O. et al. Antikoagulantnaya terapiia pri trombofiliiakh, obuslovlennykh narusheniami v sisteme fibrinoliza. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2016; 67 (S3): 237–8 (in Russian).]
3. Waldenström U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. Fertil Steril 2004; 81 (6): 1560–4. PMID: 15193477. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.082
4. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Патент на изобретение №2017125912/15(044582), дата подачи заявки 18.07.2017 «Способ лечения первичного бесплодия, обусловленного тромбофилиями при проведении экстракорпорального оплодотворения». [Kurtov I.V., Davydkin I.L., Osadchuk A.M. et al. Patent na izobretenie №2017125912/15(044582), data podachi zaiavki 18.07.2017 "Sposob lecheniia pervichnogo besplodiia, obuslovlennogo trombofiliiami pri provedenii ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia" (in Russian).]
5. Ишутина Е.Ю. Состояние фибринолитической системы крови в первом триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Ishutina E.Yu. Sostoianie fibrinoliticheskoi sistemy krovi v pervom trimestre beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyynashivaniem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2004 (in Russian).]
6. Лындина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А. и др. Управление гемостазом и фибринолизом при вспомогательных репродуктивных технологиях. Проблемы клин. медицины. 2012; с. 36–47. [Lyndina I.V., Borisova O.G., Elykomov V.A. et al. Upravlenie gemostazom i fibrinolizom pri vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiiakh. Problemy klin. meditsiny. 2012; p. 36–47 (in Russian).]
7. Регистр лекарственных средств России, РЛСР, 2000–2020. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВесселДуэ Ф. Регистрационный номер: П N012490/01 [Register of Medicines of Russia, RLSR, 2000–2020. Instructions for the medical use of the medicinal product Wessel Due F. Registration number: P N012490/01 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куртов Игорь Валентинович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: sam-med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0420-5735

Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Фатенкова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0001-5545-1886

Куртова Александра Игоревна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-6569-4715

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ, лауреат премии Правительства РФ. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Igor V. Kurtov – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: sam-med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0420-5735

Alexey M. Osadchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Elena S. Fatenkova – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0001-5545-1886

Alexandra I. Kurtova – Student, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-6569-4715

Igor I. Davydkin – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Возможности применения неодимового лазера (Nd:YAG) у пациенток с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей

О.А. Паузина^{✉1}, И.А. Аполихина^{2,3}, Д.А. Малышкина²

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉pauzina.olga@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Патологические выделения из влагалища – наиболее частая проблема, развивающаяся у женщин после родов с синдромом «релаксации влагалища» и опущением стенок влагалища, а также у женщин в период менопаузы. На сегодняшний день четкие схемы лечения смешанных вульвовагинальных инфекций отсутствуют, и применение только медикаментозной терапии у пациенток с пролапсом тазовых органов и генитоуринарным менопаузальным синдромом в сочетании с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из влагалища, не дает длительного стойкого результата и сопровождается частыми рецидивами. В связи с этим использование методов лазерного воздействия в сочетании с медикаментозной терапией, возможно, приведет к восстановлению микробиотоза влагалища и уменьшению числа рецидивов заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей.

Описание. Данная статья представляет собой клиническое наблюдение и описание опыта применения неодимового лазера для лечения пациентки с рецидивирующим смешанным вульвовагинитом, опущением стенок влагалища 2-й степени, снижением тонуса мышц тазового дна, синдромом «релаксации влагалища» и сексуальной дисфункцией с помощью воздействия неодимового лазера. Женщине проведены 3 процедуры воздействия неодимовым лазером с интервалом в 28–30 дней. После 3 процедур воздействия неодимовым лазером у пациентки отмечается хорошая клиническая эффективность в коррекции микробиотоза влагалища.

Заключение. Инновационная методика воздействия Nd:YAG неодимовым лазером в практике гинеколога показала высокую клиническую эффективность в лечении не только дисфункции тазового дна, но и смешанных вульвовагинитов. И, несмотря на то, что этот аспект использования лазерных технологий требует дальнейшего изучения, мы можем применять воздействие неодимового лазера в сочетании с традиционной медикаментозной терапией для лечения заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, при неэффективности медикаментозной монотерапии и частых рецидивах.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, смешанные вульвовагиниты, пролапс мышц тазового дна, синдром вагинальной релаксации, сексуальная дисфункция, неодимовый лазер, Nd:YAG-лазер.

Для цитирования: Паузина О.А., Аполихина И.А., Малышкина Д.А. Возможности применения неодимового лазера (Nd:YAG) у пациенток с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей. Гинекология. 2020; 22 (4): 75–81. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200277

Clinical Case

Possibilities of using neodymium laser (Nd:YAG) in patients with concomitant diseases which are accompanied by pathological discharge from the genital tract

Olga A. Pauzina^{✉1}, Inna A. Apolikhina^{2,3}, Darya A. Malyshkina²

¹Volga District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉pauzina.olga@yandex.ru

Abstract

Background. Pathological vaginal discharge is the most common disorder in women after giving birth who have vaginal relaxation syndrome and vaginal wall prolapse, as well as in women during menopause. To date, there are no clear treatment regimens for mixed vulvovaginal infections, and the use of only drug therapy in patients with pelvic organ prolapse and genitourinary syndrome of menopause in combination with diseases which are accompanied by pathological vaginal discharge does not give a long lasting result and is characterized by frequent relapses. In this regard, the use of laser methods in combination with drug therapy may lead to the recovery of vaginal microbiocenosis and a decrease in the number of relapses of diseases which are accompanied by pathological discharge from the genital tract.

Results. Description. This article presents a clinical case and description of the experience of using a neodymium laser for the treatment of a patient with recurrent mixed vulvovaginitis, 2nd-degree vaginal wall prolapse, loss of pelvic floor muscle tone, vaginal relaxation syndrome and sexual dysfunction using neodymium laser. The woman received 3 procedures of exposure to a neodymium laser with an interval of 28–30 days. After 3 procedures of exposure to a neodymium laser, the patient has a good clinical efficacy in the recovery of vaginal microbiocenosis.

Conclusions. An innovative technique of exposure to Nd:YAG neodymium laser in the practice of a gynecologist has shown high clinical efficiency in the treatment of not only pelvic floor dysfunction, but also mixed vulvovaginitis. And, despite this aspect of the use of laser technologies requires further study, we can use a neodymium laser in combination with traditional drug therapy to treat diseases which are accompanied by pathological discharge from the genital tract in cases of ineffective drug monotherapy and frequent relapses.

Key words: bacterial vaginosis, mixed vulvovaginitis, pelvic floor muscle prolapse, vaginal relaxation syndrome, sexual dysfunction, neodymium laser, Nd:YAG laser.

For citation: Pauzina O.A., Apolikhina I.A., Malyshkina D.A. Possibilities of using neodymium laser (Nd:YAG) in patients with concomitant diseases which are accompanied by pathological discharge from the genital tract. Gynecology. 2020; 22 (4): 75–81. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200277

В настоящее время применение лазерных технологий в лечении пациенток гинекологического и уро-гинекологического профиля является реальным достижением современной медицины. В зависимости от длины волны лазер воздействует на различные структуры кожи и слизистой, способные поглощать лазерное излучение [1, 2]. Традиционными для гинекологии до последнего времени являлись лазеры с длиной волны 2940 нм (Er:YAG) и 10600 нм (CO₂) [3].

Принципиально новый метод лечения реализуется при смене длины волны лазерного излучения. В 2017 г. в мире впервые начали применять неодимовый лазер в гинекологии. Компания «МелСиТек» предложила специальный длинный пакетный импульс Magic Gyno, который реализуется с помощью лазерных систем Magic Gyno и Magic Max. Основными точками приложения при воздействии неодимовым лазером (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм служат окси- и дезоксигемоглобин микроциркуляторного русла, белковые структуры стенки влагалища (эластин и коллаген), молекулы воды [4]. Эффект взаимодействия неодимового лазерного излучения с хромосомами заключается в накоплении микроповреждений сосудистого русла и белковых структур подслизистого слоя (эластина и коллагена). В результате минимального разрушения микроциркуляторного русла компенсаторно открываются резервные капилляры и коллатерали. Запускается неонатогенез, что приводит к существенному улучшению кровоснабжения стенки влагалища.

Проведение лазерного лечения рассчитано на этапную стимуляцию активности фибробластов, которая достигается за 2–4 процедуры с интервалом 28–30 дней.

Патологические выделения из влагалища – наиболее частая проблема, развивающаяся у женщин после родов с синдромом «релаксации влагалища» и опущением стенок влагалища, а также у женщин в период менопаузы [5]. Снижение гликогеновой нагрузки и количества лактобацилл приводит к смещению pH влагалища в щелочную сторону, что способствует уменьшению барьерной функции слизистой оболочки влагалища и росту патогенной и условно-патогенной микрофлоры и как следствие – развитию дисбиоза влагалища, сопровождающегося патологическими выделениями из половых путей.

Нарушение микробиоценоза влагалища проявляется выраженным дискомфортом и патологическими выделениями и влияет не только на качество жизни женщины, но также связано с различными акушерскими и гинекологическими заболеваниями и осложнениями [6]. В подавляющем большинстве случаев воспалительные заболевания влагалища и шейки матки являются результатом нарушения микробиоценоза влагалища.

В Европейских клинических рекомендациях 2018 г. (Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем – IUSTI, Всемирная организация здравоохранения) [7] выделяют 4 инфекционных заболевания, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища (ЗСПВ):

- бактериальный вагиноз;
- аэробный вагинит;
- вульвовагинальный кандидоз;
- трихомониаз.

У значительной доли пациенток (до 30%) с ЗСПВ наблюдаются смешанные инфекции. На сегодняшний день четкие схемы лечения смешанных вульвовагинальных инфекций отсутствуют, и применение только медикаментозной терапии у пациенток с пролапсом тазовых органов и гениоуринарным менопаузальным синдромом в сочетании с ЗСПВ не дает длительного стойкого результата и сопровождается частыми рецидивами. В связи с этим использование методов лазерного воздействия в сочетании с медикаментозной терапией, возможно, приведет к восстановлению микробиоценоза влагалища и уменьшению числа рецидивов ЗСПВ.

Клинический пример

Пациентка Н., 34 года, обратилась на консультацию к гинекологу с жалобами на ощущение инородного тела во вла-

гаще, дискомфорт и боль при половых контактах, попадание «воздуха» во влагалище, выделения из половых путей с неприятным запахом в течение 6 мес с незначительным снижением количества выделений в течение 10–14 дней после проведения неоднократных курсов антибактериального лечения (Вильпрафен 500 мг 3 раза в день 7 дней).

Анамнез: появление данных симптомов отмечает через 8 мес после самопроизвольных родов (с октября 2019 г.), роды в срок (39 нед беременности), масса тела ребенка при рождении – 3600 г, рост – 52 см, во время родов выполнена эпизиотомия по медицинским показаниям. Из гинекологических заболеваний – эктропион шейки матки. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний – хронический гастрит, два перенесенных эпизода цистита. Аллергологический анамнез – без особенностей. Масса тела – 53 кг, рост – 167 см. Индекс массы тела – 18 кг/м².

Менструации с 16 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 28 дней, продолжительностью 5 дней. Половая жизнь с 21 года, в браке, количество половых партнеров – 1. Беременность – 1, роды – 1. В настоящее время менструальный цикл регулярный.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, половая щель зияет; II стадия опущения стенок влагалища по POP-Q [наиболее дистальная часть пролапса ≤ 1 см и менее проксимальнее или распространяется на 1 см через плоскость гимена (≥ -1 см, но ≤ +1 см)]. Рубец после передне-латеральной эпизиотомии справа – 60° от середины промежности. Пробы Вальсальвы и кашлевая – отрицательные. Гипоспадия уретры. Влагалище рожавшей, выраженная складчатость. Слизистая вульвы и влагалища гиперемированы. Отмечается умеренное количество выделений с незначительным неприятным запахом, pH – 6,5.

Осмотр в зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, зев – щелевидный, слизистая шейки матки – эрозирована, выделения белесоватые, обильные, с неприятным запахом. PV: Матка нормальных размеров, правильной формы, плотная, подвижная, безболезненная, придатки с обеих сторон не пальпируются. Своды свободные. По данным перинеометрии: давление 56 см вод. ст.

Проведено обследование:

- микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала, уретры (табл. 1);
- цитологическое исследование шейки матки (ПАП-тест);
- молекулярно-биологическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения инфекций, передаваемых половым путем, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* (табл. 2);
- молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (тест «АмплиПрайм Флороценоз»); рис. 1.

Диагноз: рецидивирующий смешанный вульвовагинит. Опущение стенок влагалища 2-й степени, снижение тонуса мышц тазового дна. Синдром «релаксации влагалища». Сексуальная дисфункция.

По результатам проведенного обследования

Учитывая наличие сочетанного характера патологических процессов, а именно смешанного вульвовагинита, опущения стенок влагалища 2-й степени, синдрома «релаксации влагалища», пациентке рекомендовано лазерное воздействие Nd:YAG неодимовым лазером Magic Max, пакетный импульс Magic Gyno – №3 с интервалом через 28–30 дней.

Перед проведением лазерного воздействия в асептических условиях слизистые влагалища и вульвы обработаны раствором Октенисепта. Лазерная процедура выполнена в 3 этапа.

На I этапе проведена круговая обработка стенок влагалища. Манипула с «коническим зеркалом» введена в лазерный ретрактор на всю длину для последующей круговой обработки стенок влагалища. В режиме Nd:YAG – Magic Gyno – 1064 нм [при параметрах: мощность – 18 Вт (в верхней трети влагалища), 18 Вт (в средней трети влагалища), 16 Вт (в нижней трети влагалища), скорость вращения сканера –

Таблица 1. Микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала, уретры Table 1. Microscopic examination of discharge from the vagina, cervical canal, urethra				
Отклонения от нормы	Показатель	Единица измерения	Результат	Норма
Дрожжеподобные грибы				
	Дрожжевые клетки		Обнаружены	(-)
	Мицелий (псевдомицелий)		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из влагалища				
	Многослойный плоский эпителий		Умеренно	(-)
Исследование отделяемого из уретры				
	Лейкоциты	В поле зрения	Умеренно в поле зрения (до 20)	(-10)
	Трихомонады		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из цервикального канала				
	Лейкоциты	В поле зрения	До 40	(-)
	Слизь		Умеренно	(-)
Нормофлора влагалища				
	Лактобактерии	В поле зрения	Не обнаружены	(-)
Условно-патогенная флора (аэробы) влагалища				
	Грамположительные кокки		Мало	(-)
	Грамположительные палочки		Мало	(-)
	Грамположительные/грамотрицательные не дифференцированные коккобациллы		Не обнаружены	(-)
Цитологическое исследование				
	Цитология шейки матки, цервикального канала, вульвы, уретры		Цитограмма без особенностей	(-)
Экзогенная флора				
	Гонококки		Не обнаружены	(-)
Заключение: признаки воспаления, отмечается отсутствие лактофлоры.				

Таблица 2. Молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР для исключения инфекций, передаваемых половым путем, вызванных <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> Table 2. Molecular biological analysis by PCR to exclude sexually transmitted infections caused by <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i>				
Отклонения от нормы	Показатель	Единица измерения	Результат	Норма
Метод ПЦР				
	ПЦР. Гонококк (<i>N. gonorrhoeae</i>); качественный		Не выявлено	(-)
	ПЦР. Микоплазма (<i>M. genitalium</i>); качественный		Не выявлено	(-)
	ПЦР. Хламидия (<i>C. trachomatis</i>); качественный		Не выявлено	(-)

Рис. 1. Молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (тест «АмплиПрайм Флороценоз»).			Материал для исследования	Мазок
Fig. 1. Molecular biological analysis by PCR method ("AmpliPrime Florocenosis" test).			ID образца	09-012
Назначение	Параметр	Результат, ГЭ/мл	Референсное значение, ГЭ/мл	
АмплиПрайм Флороценоз (AP) v.5N	ДНК человека	1,02×10 ⁷	Более 10 ⁵	
	ДНК <i>Bacteria</i>	7,25×10 ⁷	Более 10 ⁶	
	ДНК <i>Lactobacillus</i> spp.	4,85×10 ⁴	Более 7,25×10 ⁶	
	ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	Не обнаружено	Менее 4,85×10 ³	
	ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	Не обнаружено		
	ДНК <i>Enterobacteriaceae</i>	1,32×10 ⁴	Менее 4,85×10 ⁴	
	ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	3,15×10 ⁴		
	ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	4,01×10 ⁷		
	ДНК <i>Ureaplasma parvum</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵	
	ДНК <i>U. urealyticum</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵	
	ДНК <i>Mycoplasma hominis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵	
	ДНК <i>Candida albicans</i>	1,10×10 ⁵	Менее 10 ²	
	ДНК <i>C. glabrata</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²	
	ДНК <i>C. krusei</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²	
ДНК <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²		
Заключение. На основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен. Преобладает аэробная микрофлора. Концентрация ДНК <i>C. albicans</i> превышает референсные значения.				
Примечание. 10 ⁵ ГЭ/мл соответствует 10 ⁴ КОЕ/мл.				

Таблица 3. Микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры (через 28 дней после первой процедуры)				
Table 3. Microscopic examination of discharge from the vagina, cervical canal and urethra (28 days after the first procedure)				
Отклонения от нормы	Показатель	Единица измерения	Результат	Норма
Дрожжеподобные грибы				
	Дрожжевые клетки		Не обнаружены	(-)
	Мицелий (псевдомицелий)		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из влагалища				
	Многослойный плоский эпителий		Умеренно	(-)
Исследование отделяемого из уретры				
	Лейкоциты	В поле зрения	Умеренно в поле зрения (до 10)	(-10)
	Трихомонады		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из цервикального канала				
	Лейкоциты	В поле зрения	До 5	(-)
	Слизь		Умеренно	(-)
Нормофлора влагалища				
	Лактобактерии	В поле зрения	Обнаружены	(-)
Условно-патогенная флора (азробы) влагалища				
	Грамположительные кокки		Ед.	(-)
	Грамположительные палочки		Не обнаружены	(-)
	Грамположительные/грамотрицательные недифференцированные коккобациллы		Не обнаружены	(-)
Экзогенная флора				
	Гонококки		Не обнаружены	(-)

Рис. 2. Молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (тест «АмплиПрайм Флороценоз»; через 28 дней после первой процедуры).		Материал для исследования	Мазок
Fig. 2. Molecular biological analysis by PCR method (test "AmpliPrime Florocenosis"; 28 days after the first procedure).		ID образца	09-012 (2)
Назначение	Параметр	Результат, ГЭ/мл	Референсное значение, ГЭ/мл
АмплиПрайм Флороценоз (AP) v.5N	ДНК человека	8,78×10 ⁶	Более 10 ⁵
	ДНК <i>Bacteria</i>	1,81×10 ⁷	Более 10 ⁶
	ДНК <i>Lactobacillus</i> spp.	1,06×10 ⁵	Более 1,81×10 ⁶
	ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	<1,00×10 ⁴	Менее 1,06×10 ⁴
	ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	Не обнаружено	
	ДНК <i>Enterobacteriaceae</i>	Не обнаружено	Менее 1,06×10 ⁵
	ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	Не обнаружено	
	ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	1,81×10 ⁷	
	ДНК <i>Ureaplasma parvum</i>	<1,00×10 ⁴	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>U. urealyticum</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>Mycoplasma hominis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>Candida albicans</i>	<200	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. glabrata</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. krusei</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
Заключение. На основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен. Преобладает аэробная микрофлора.			
Примечание. 10 ⁵ ГЭ/мл соответствует 10 ⁴ КОЕ/мл.			

200 (что соответствует продолжительности цикла 1,4 с), количество циклов – 4] проведено лазерное воздействие на верхнюю треть влагалища, снижая количество циклов до 3 в средней трети влагалища и до 2 – в нижней трети. Лазерное воздействие выполнено на всю длину влагалища в 3 прохода. Затем проведена обработка стенок влагалища с помощью «углового зеркала». Манипула с «угловым зеркалом» введена в лазерный ретрактор на всю длину. В режиме Nd:YAG – Magic Gyno – 1064 нм [при параметрах: мощность – 17 Вт (в верхней трети влагалища), 16 Вт (в средней трети влагалища), 13 Вт (в нижней трети влагалища), скорость вращения сканера – 200 (что соответствует продолжительности цикла 1,4 с), количество циклов – 4] с одновременным поворотом сканера по часовой стрелке на 45° проведено лазерное воздействие на верхнюю треть влагалища со снижением количества циклов до 3 в средней

трети влагалища и до 2 – в нижней трети. Лазерное воздействие выполнено на всю длину влагалища в 1 проход.

На заключительном этапе выполнена обработка преддверия влагалища и области уретры. С помощью вульварной насадки с диаметром пучка 6 мм в режиме Nd:YAG – Magic Gyno – 1064 нм (при параметрах: мощность – 13 Вт, длительность пакетного импульса – 100 мс, пауза между пакетными импульсами – 100 мс, количество пакетов – 10) проведено лазерное воздействие на преддверие влагалища и уретры в 2 полных прохода.

После процедуры общее состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет.

Через 30 дней после процедуры лазерного воздействия отмечается отсутствие патологических выделений из половых путей, уменьшилась боль при половых контактах. Перед 2-м сеансом лазерного воздействия повторно

ЗАВОД MELSYTECH – РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ЛАЗЕРНЫХ СИСТЕМ ПОД БРЕНДОМ MAGIC.

В нашей линейке новейшие лазеры последнего поколения для эстетической гинекологии – Magic Max (многофункциональный комплекс) и Magic Gyno (портативный аппарат для гинекологии).

ПРИГЛАШАЕМ ВАС НА БИЗНЕС-ТУР – ПОСЕЩЕНИЕ НАШЕГО ЗАВОДА.

В программе тура: возможность увидеть весь процесс создания и производства наших лазерных систем, задать вопросы разработчикам и медицинским экспертам, посещение референс-клиники, дружеский ужин.

Завод Melsytech находится по адресу: Нижегородская обл., г. Дзержинск, Игумновское ш., 11Д.
Запись на демонстрацию лазеров, бизнес-тур на завод, консультация по тел.: +7 (831) 280-96-30, доб. 238.
Контактное лицо – Борис Гаврилин, региональный менеджер по продажам, моб. тел.: +7 (909) 296-72-76.

www.melsytech.com



ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ MAGIC MAX И MAGIC GYNO:

- Лечение стрессового недержания мочи
- Лечение пролапса тазовых органов 1–2 степени
- Лечение синдрома «растянутого» влагалища
- Лечение генитоуринального синдрома
- Лечение вульвовагинальной атрофии
- Лечение сексуальных дисфункций
- Интимное омоложение
- Послеродовое восстановление

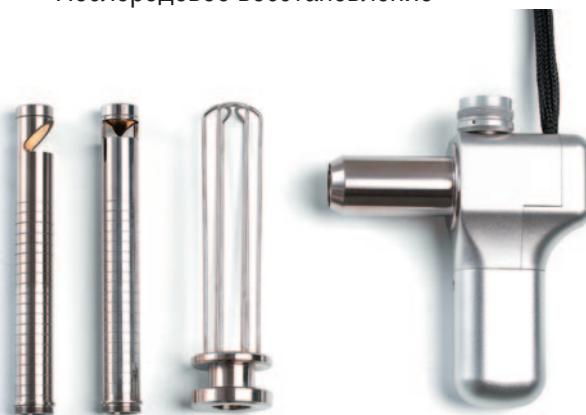


Таблица 4. Микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры (через 60 дней после первой процедуры)				
Table 4. Microscopic examination of discharge from the vagina, cervical canal and urethra (60 days after the first procedure)				
Отклонения от нормы	Показатель	Единица измерения	Результат	Норма
Дрожжеподобные грибы				
	Дрожжевые клетки		Не обнаружены	(-)
	Мицелий (псевдомицелий)		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из влагалища				
	Многослойный плоский эпителий		Умеренно	(-)
Исследование отделяемого из уретры				
	Лейкоциты	В поле зрения	До 10	(-10)
	Трихомонады		Не обнаружены	(-)
Исследование отделяемого из цервикального канала				
	Лейкоциты	В поле зрения	До 5	(-)
	Слизь		Умеренно	(-)
Нормофлора влагалища				
	Лактобактерии	В поле зрения	Обнаружены	(-)
Условно-патогенная флора (аэробы) влагалища				
	Грамположительные кокки		Мало	(-)
	Грамположительные палочки		Мало	(-)
	Грамположительные/граммотрицательные недифференцированные коккобациллы		Не обнаружены	(-)
Экзогенная флора				
	Гонококки		Не обнаружены	(-)

Рис. 3. Молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (тест «АмплиПрайм Флороценоз»).		Материал для исследования	Мазок
Fig. 3. Molecular biological analysis by PCR method ("AmpliPrime Florocenosis" test).		ID образца	09-012 (3)
Назначение	Параметр	Результат, ГЭ/мл	Референсное значение, ГЭ/мл
АмплиПрайм Флороценоз (AP) v.5N	ДНК человека	1,20×10 ⁷	Более 10 ⁵
	ДНК <i>Bacteria</i>	2,24×10 ⁷	Более 10 ⁶
	ДНК <i>Lactobacillus</i> spp.	<1,00×10 ⁴	Более 2,24×10 ⁶
	ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	Не обнаружено	Менее 245
	ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	Не обнаружено	
	ДНК <i>Enterobacteriaceae</i>	Не обнаружено	Менее 2,45×10 ³
	ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	Не обнаружено	
	ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	2,24×10 ⁷	
	ДНК <i>Ureaplasma parvum</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>U. urealyticum</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>Mycoplasma hominis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ⁵
	ДНК <i>Candida albicans</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. glabrata</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. krusei</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
	ДНК <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	Не обнаружено	Менее 10 ²
Заключение. На основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен. Преобладает аэробная микрофлора.			
Примечание. 10 ⁵ ГЭ/мл соответствует 10 ⁴ КОЕ/мл.			

выполнена оценка биоценоза влагалища, pH – 4,5 (верхняя граница нормы); табл. 3, рис. 2.

По результатам флороценоза – нарушения микробиоценоза влагалища не выявлено.

Перед 3-й процедурой лазерного воздействия (и, соответственно, через 1 мес после второй) при осмотре пациентки отмечается умеренное количество выделений из половых путей без запаха, pH – 4,2 (норма); табл. 4, рис. 3.

После 1-й процедуры лазерного воздействия в течение 3 мес отмечается отсутствие рецидивов воспалительных процессов, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, полностью купировалась боль при половых контактах, уменьшился симптом «ощущение инородного тела во влагалище».

В плане повторное исследование микробиоценоза влагалища через 3 мес после последней процедуры с целью оценки

отдаленных результатов, но уже первые полученные данные позволяют отметить хорошую клиническую эффективность неодимового лазера в коррекции микробиоценоза влагалища.

Заклучение

Таким образом, инновационная методика воздействия Nd:YAG неодимовым лазером в практике гинеколога показала высокую клиническую эффективность в лечении не только дисфункции тазового дна, но и смешанных вульвовагинитов.

И, несмотря на то, что этот аспект применения лазерных технологий требует дальнейшего изучения, мы можем применять воздействие неодимовым лазером в сочетании с традиционной медикаментозной терапией для лечения ЗСПВ при неэффективности медикаментозной монотерапии и частых рецидивах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Белоусова И.М. Из истории создания лазеров. *Научно-техн. вестн. информационных технологий, механики и оптики*. 2014; 2 (90): 1–16.
[Belousova I.M. Iz istorii sozdaniia lazerov. *Nauchno-tekhn. vestn. informatsionnykh tekhnologii, mekhaniki i optiki*. 2014; 2 (90): 1–16 (in Russian).]
2. DeLansey J. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1488–95.
3. Аполихина И.А., Куликов И.А., Горбунова Е.А. Лазерные технологии – мировые лидеры в эстетической гинекологии. *Opinion leader. Гинекология*. 2018; 3 (4): 79–84.
[Apolikhina I.A., Kulikov I.A., Gorbunova E.A. *Laser technologies are world leaders in aesthetic gynecology. Opinion leader. Gynecology*. 2018; 3 (4): 79–84 (in Russian).]
4. Куликов И.А., Аполихина И.А., Спокойный Л.Б. Возможности применения неодимового лазера (ND:YAG) в гинекологии. *Метаморфозы*. 2019; 26: 26–31.
[Kulikov I.A., Apolikhina I.A., Spokoinyi L.B. *Vozmozhnosti primeneniia neodimovogo lazera (ND:YAG) v ginekologii. Metamorfozy*. 2019; 26: 26–31 (in Russian).]
5. Bradley C, Zimmerman M, Qi Y, Nygaard I. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 848–54.
6. Прилепская В.Н. Клиническая гинекология. М., 2008.
[Prilepskaya V.N. *Clinical gynecology*. Moscow, 2008 (in Russian).]
7. 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Паузина Ольга Александровна – рук. поликлинического отделения ФБУЗ ПОМЦ. E-mail: pauzina.olga@yandex.ru

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Малышкина Дарья Андреевна – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nidsumi@mail.ru

Olga A. Pauzina – Leader, Volga District Medical Center. E-mail: pauzina.olga@yandex.ru

Inna A. Apolikhina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Darya A. Malyschkina – Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nidsumi@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020

Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика

В.Н. Прилепская✉, П.Р. Абакарова, А.Е. Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉v_prilepskaya@oparina4.ru

Аннотация

Инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей, вызываемые условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (вульвовагиниты), занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний и являются одной из самых частых причин обращения женщин к врачу акушеру-гинекологу. Вульвовагиниты редко вызываются одним возбудителем. Особенностью воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий в последние годы стало преобладание смешанных инфекций, которые, с одной стороны, могут сопровождаться более тяжелым и длительным течением, частыми рецидивами, развитием восходящей инфекции, а с другой – способны протекать бессимптомно, вплоть до развития осложнений, и представляют определенные трудности при постановке диагноза и выборе терапии. В клинической картине смешанных инфекций доминирующую роль играют условно-патогенные микроорганизмы и анаэробы-бактероиды. В настоящее время при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии предпочтение отдается комбинированным препаратам, которые оказывают действие на широкий спектр патогенных микроорганизмов. Одним из них является Метромикон-Нео®, особенности действия которого и наш опыт его применения наряду с особенностями вульвовагинитов смешанной этиологии обобщены в статье.

Ключевые слова: вульвовагинит, смешанный вагинит, инфекционно-воспалительные заболевания, вульвовагинальные инфекции, Метромикон-Нео.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Донников А.Е. Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика. Гинекология. 2020; 22 (4): 82–87. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200307

In Aid of the Clinician

Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice

Vera N. Prilepskaya✉, Patimat R. Abakarova, Andrei E. Donnikov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉v_prilepskaya@oparina4.ru

Abstract

Lower genital tract inflammatory diseases, caused by opportunistic and pathogenic microorganisms (vulvovaginitis), occupy a leading place among gynecological diseases and are one of the most common reasons for women to consult an obstetrician-gynecologist. Vulvovaginitis is rarely caused by a single pathogen. In recent years, lower genital tract inflammatory diseases are characterized by the predominance of mixed infections, which, on the one hand, can lead to a more severe and prolonged course, frequent relapses, an ascending infection, and, on the other hand, can be asymptomatic, till the development of complications, and represent certain difficulties in the diagnosis and choice of therapy. Opportunistic pathogens and anaerobes-bacteroides play a major role in manifestations of mixed infections. Currently, in the treatment of mixed vulvovaginitis, preference is given to combined drugs that have an effect on a wide range of pathogenic microorganisms. One of them is Metromicon-Neo®, which features of action and our experience of its use along with the features of mixed vulvovaginitis are summarized in the article.

Key words: vulvovaginitis, mixed vaginitis, infectious and inflammatory diseases, vulvovaginal infections, Metromicon-Neo.

For citation: Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Donnikov A.E. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. Gynecology. 2020; 22 (4): 82–87. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200307

Одной из частых причин обращения женщин разного возраста к врачу акушеру-гинекологу являются вагинальные инфекции (вульвовагиниты), которые занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний. Согласно статистическим данным по частоте они уступают лишь нарушениям менструального цикла, но и последние нередко их последствия [1, 2].

Вульвовагиниты – инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей, вызываемые условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

По данным литературы, частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий у всех гинекологических больных составляет 70%, у беременных – 50–60% [3].

В настоящее время в развитии вульвовагинальных инфекций возросла роль условно-патогенных возбудителей, которые при определенных условиях становятся патогенными. Наряду с ростом заболеваемости отмечаются развитие лекарственной устойчивости к большинству антибактериальных препаратов, изменение иммунологической реактивности организма и снижение его резистентности, что представляет огромные трудности для выбора терапии.

Развитию устойчивости к лечению способствует также большая распространенность самолечения, которая является бичом современной медицины и приводит в дальнейшем к развитию хронических рецидивирующих форм инфекций и трудностям выбора терапии [4].

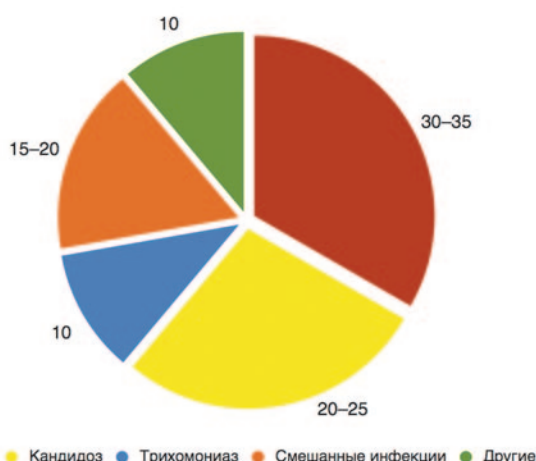
Факторы риска развития вульвовагинальных инфекций:

- раннее начало половой жизни;
- большое число половых партнеров;
- пренебрежение принципами безопасного секса;
- алкоголь, курение, наркомания;
- авитаминозы, недостаток питания;
- экологическая обстановка;
- тяжелые условия жизни и др.

Следует подчеркнуть, что 80% женщин из числа гинекологических больных, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную бактериальную, грибковую и трихомонадную инфекцию [5, 6].

Известна роль этих заболеваний в развитии многочисленных нарушений репродуктивной функции женщин, среди которых наиболее значимыми являются воспалительные заболевания органов малого таза, обусловленные

Рис. 1. Эпидемиология вагинитов (%).
Fig. 1. Epidemiology of vaginitis (%).



восходящей инфекцией из нижних отделов половых путей, приводящие к развитию выраженного спаечного процесса, частичной или полной непроходимости маточных труб, а впоследствии – к бесплодию или внематочной беременности [7]. Риск воспалительных осложнений после гинекологических операций увеличивается в 3–6 раз, поэтому необходимость их своевременной диагностики и лечения не вызывает сомнений [3].

Доказана роль инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза в развитии большого спектра акушерских осложнений, таких как: невынашивание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода и новорожденного, мертворождение, хориоамнионит в родах, послеродовые гнойно-септические осложнения и др. [8–11]. Причиной прерывания беременности на любом сроке, формирования плацентарной недостаточности, восходящего инфицирования, патологии плода и новорожденного могут стать инфекционные агенты, которые провоцируют локальные и системные воспалительные ответы [12–14]. Доказано, что одним из механизмов индуцирования преждевременных родов при бактериальном вагинозе (БВ) и вульвовагинальном кандидозе (ВБК) являются местные проявления восходящей инфекции, связанные с повышением уровня биомедиаторов (цитокины, лейкотриены и простагландины). Увеличение продукции простагландинов ведет к запуску процесса родовозбуждения, раскрытию шейки матки и преждевременному излитию околоплодных вод. Известно также, что развитие дисбиоза влагалища у матери – значимый фактор риска гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [15, 16].

Согласно данным литературы среди всех вульвовагинитов самый большой процент обращения пациенток к врачу занимает БВ – 30–35%, на 2-м месте ВБК – 20–25%, 3-е по праву занимают смешанные инфекции – 15–20%, далее следует трихомониаз и другие инфекции – по 10% (рис. 1) [17, 18].

Инфекционно-воспалительные заболевания редко вызываются одним возбудителем. По данным многих исследователей, этиология вагинитов наиболее часто является полимикробной, при этом в 20–30% наблюдений инфекционный процесс вызывается 2–3 микроорганизмами [19, 20].

- Смешанные инфекции характеризуются:
- более тяжелым и длительным течением;
 - частым рецидивированием процесса;
 - восходящей инфекцией;
 - хронизацией процесса;
 - трудностями выбора терапии;
 - неэффективностью лечения.

Вульвовагинальные инфекции оказывают негативное влияние на качество жизни женщины. Так, например, в мас-

Рис. 2. Метромикон-Нео® обладает широким спектром действия.
Fig. 2. Metromicon-Neo® has a broad spectrum of action.



штабном исследовании, проведенном в Екатеринбурге, целью которого стало изучение качества жизни пациенток с вагинитами и инфекциями, передаваемыми половым путем, ухудшение качества жизни при БВ выявлено у 91% пациенток, при ВБК – у 92%, при бактериальном вагините, вызванном аэробной инфекцией, – у 95,6% [21].

Клинические проявления вульвовагинитов, особенно с хроническим течением, разнообразны и могут проявляться в виде болевого синдрома, сопровождающегося изменениями в нервно-психическом состоянии больных (плохой сон, раздражительность, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость), нарушений сексуальной функции в виде аноргазмии, вагинизма, диспареунии у 50–70% женщин [7].

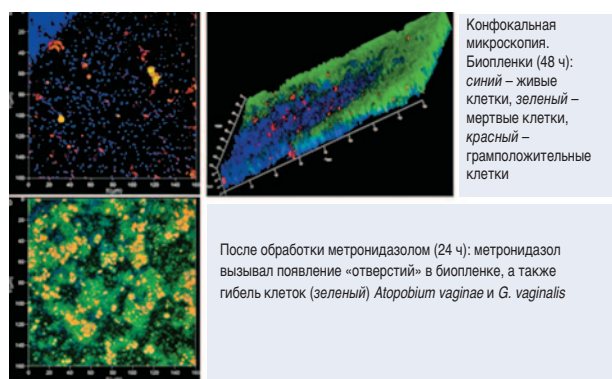
В ведении больных с инфекционными процессами огромное значение приобретает выбор метода терапии, особенно при смешанной инфекции. Выбор лекарственного средства индивидуален и определяется клиническим течением заболевания, результатами комплексного исследования, особенностями действия препарата (эффективностью при том или ином заболевании, спектром действия и др.).

В клинической картине смешанных инфекций доминирующую роль играют условно-патогенные микроорганизмы и анаэробы-бактероиды. В этой связи при инфекциях нижнего отдела гениталий в реальной клинической практике предпочтение отдается препаратам, способным воздействовать на широкий спектр возможных патогенных микроорганизмов. Большое значение при лечении вагинитов смешанной этиологии имеет применение комплексных препаратов с широким спектром действия (антимикотическим и антибактериальным), используемых локально и способных воздействовать на несколько видов микроорганизмов.

Преимуществами локальной терапии являются: отсутствие системного действия на организм, минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, часто отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией, быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие. В настоящее время на российском рынке имеется большой выбор комбинированных препаратов, используемых интравагинально, которые оказывают действие на широкий спектр патогенов, ассоциированных с БВ, на грибы, простейшие и кокковую флору (Тержинан, Нео-Пенотран, Полижинакс, Клион-Д, Макмирор комплекс и др.), особенностям действия которых и эффективности уже посвящен ряд публикаций.

К этой группе препаратов относится также Метромикон-Нео® – комбинированный препарат с противопаразитар-

Рис. 3. Метронидазол: влияние на биопленки.
Fig. 3. Metronidazole: effect on biofilms



ным, противогрибковым и антибактериальным действием, содержащий в качестве действующих веществ метронидазол (500 мг) и миконазола нитрат (100 мг). Об этом препарате мы расскажем более подробно и проанализируем практический опыт его применения.

Метронидазол, входящий в состав препарата Метромикон-Нео®, активен в отношении широкого спектра микробных агентов, включая простейшие *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также облигатных анаэробных бактерий: грамотрицательных – *Bacteroides* spp. (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), грамположительных – *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp. и факультативного анаэроба – *G. vaginalis* (рис. 2).

Метронидазол эффективно разрушает биопленки, обусловленные *G. vaginalis*, за счет образования в них отверстий и возможности воздействия на патогенные организмы (рис. 3) [22]. Противогрибковое средство миконазол (производное азола), также входящее в состав препарата Метромикон-Нео®, при интравагинальном применении активно в основном в отношении *Candida albicans* – основного возбудителя БВК. Фунгицидный и фунгистатический эффект миконазола обусловлен ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, которые вызывают гибель клетки гриба. Наличие миконазола в составе препарата Метромикон-Нео® при лечении БВ или смешанных вагинитов обосновано его терапевтическим действием в отношении возможных сопутствующих кандидозов. Отличительной особенностью препарата является запатентованная основа для суппозитория Суппоцир АМ®. Полусинтетический глицерид Суппоцир АМ® обеспечивает быстрое расплавление суппозитория с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке с проникновением в труднодоступные складки влагалища и обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства действующих веществ. Препарат является эффективным при лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний по следующим показаниям:

- трихомонадный вульвовагинит;
- кандидозный вульвовагинит;
- бактериальный вагиноз;
- вульвовагиниты смешанной этиологии.

При необходимости за счет широкого спектра действия Метромикон-Нео® может быть препаратом выбора для проведения эмпирической терапии.

Препарат используется интравагинально как при острых процессах (по 1 суппозиторию утром и на ночь в течение 7 дней), так и при хроническом течении (по 1 суппозито-

Рис. 4. Метромикон-Нео®. Действие: противомикробное, противогрибковое, противопротозойное.
Fig. 4. Metromicon-Neo®. Action: antimicrobial, antifungal, antiprotozoal.



рию утром и на ночь в течение 14 дней). В случае часто рецидивирующих процессов или отсутствия положительной клинической динамики при других видах лечения: по 1 суппозиторию утром и на ночь в течение 14 дней (рис. 4).

Применение препарата показано в I триместре беременности, во II и III триместрах вопрос решается врачом индивидуально для каждой пациентки. В послеродовом периоде при отсутствии лактации возможно применение препарата по назначению врача [23]. Результаты исследований метронидазола и препарата Метромикон-Нео® подтверждают его эффективность при БВ и вагинитах смешанной этиологии и позволяют рекомендовать его в том числе при осложненных формах с формированием биопленки.

Клинически доказано, что после терапии метронидазолом, являющимся одним из компонентов препарата Метромикон-Нео®, не выявлено резистентности к терапии и рецидивов заболевания. Более того, в отличие от некоторых антибактериальных средств после лечения им наблюдалось сохранение нормоценоза влагалища (рис. 5) [24, 25].

Результаты сравнительного открытого рандомизированного исследования, выполненного в 2019 г., в котором проводилось лечение 123 женщин со смешанной формой вагинального дисбиоза препаратами Метромикон-Нео® (свечи 2 раза в сутки, 7 дней) и клиндамицин (2% крем 1 раз в сутки, 6 дней) с последующим введением средства, содержащего пробиотические штаммы лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 не менее 1×10^9 КОЕ/г по 1 капсуле 1 раза в сутки, 15 дней), показали сравнимую высокую клиническую (96,8 и 96,6% соответственно по критерию «патологические выделения» на 30-й день после лечения; $p > 0,05$) и микробиологическую (90,3 и 82,9% соответственно; $p > 0,05$) эффективность. При контроле в те же сроки *Lactobacillus* spp. присутствовали у 90,6 и 86,2% пациенток соответственно ($p < 0,005$). Однако у 17,2% пациенток применение клиндамицина в дальнейшем потребовало дополнительной антимикотической терапии в связи с выявленной обсемененностью *Candida* spp. По данным авторов, лучшая комплаентность по шкале Мориски–Грина выявлена при использовании препарата Метромикон-Нео® по сравнению с клиндамицином (87,1% против 72,4% соответственно), что говорит о большем удобстве использования суппозитория Метромикон-Нео® для пациенток [26, 27].

Нами (ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова») также обобщен опыт применения препарата Метромикон-Нео® у 52 пациенток в возрасте 18–45 лет (средний возраст $26,2 \pm 3,4$ года) с вульвовагинитами смешанной этиологии (смешанная бактериально-грибковая инфекция). Всем женщинам проводились микроскопическое исследование мазков и бактериологический посев отделяемого влагалища, количественное определение условно-патогенной, патогенной и нормальной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Фемофлор-16, ПЦР на патогены).

Рис. 5. Минимальный риск резистентности и развития рецидивов (%).
Fig. 5. Minimal risk of resistance and relapse (%).



Резистентность к местной терапии метронидазолом минимальна

*В исследовании показана эффективность метронидазола в разрушении бактериальных биопленок, в том числе сформированных *G. vaginalis*, а также минимальная резистентность анаэробных бактерий к метронидазолу (всего 1% после проведенного курса лечения).

Жалобы на обильные выделения из влагалища имелись у 48 (92,3%) женщин, неприятный запах выделений – 22 (42,3%), жжение – 14 (26,9%), зуд вульвы и влагалища – 19 (36,5%), дискомфорт в области вульвы – 12 (23,1%), учащенное и болезненное мочеиспускание – у 5 (9,6%), болезненность при половом контакте (диспареуния) – у 19 (36,5%) пациенток. При гинекологическом осмотре выявленная гиперемия и отек слизистых влагалища и тканей вульвы наблюдались у 49 (94,2%) пациенток.

Всем пациенткам назначен препарат Метромикон-Нео® по 1 суппозиторию интравагинально утром и на ночь в течение 7 дней. Эффективность терапии оценивали через 10 дней и 1 мес после ее окончания.

У 42 (80,8%) пациенток отмечалось значительное уменьшение клинических симптомов заболевания уже на 3–4-й день лечения, которые окончательно исчезли к 6–7-му дню. Через 10 дней после окончания лечения слабо выраженные клинические проявления в виде умеренных влагалищных выделений и дискомфорта в области вульвы отмечались у 2 (3,8%) пациенток. При осмотре гиперемии и отека слизистой влагалища и вульвы у них не выявлено. Однако при микроскопическом и бактериологическом исследовании у 1 пациентки зафиксированы единичные «ключе-

вые клетки» и рост *G. vaginalis*, у 1 – небольшое количество дрожжевых клеток и единичный рост колоний *C. albicans*. При оценке состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) – умеренный анаэробный дисбиоз и ВВК соответственно. Клинико-лабораторная эффективность терапии через 10 дней после ее окончания составила 96,2%. При контрольном обследовании через 1 мес у 1 (1,9%) пациентки отмечались жалобы на умеренные творожистые выделения, легкий зуд и дискомфорт в области вульвы, гиперемия слизистой влагалища при гинекологическом осмотре, почкующиеся дрожжевые клетки в умеренном количестве и рост колоний *C. albicans* 10^2 – 10^3 КОЕ/мл при микроскопическом и бактериологическом исследовании отделяемого влагалища. При оценке состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) – ВВК. У 1 (1,9%) женщины – обильные выделения с характерным рыбным запахом, жжение и дискомфорт во влагалище и области вульвы. При микроскопии и бактериологическом исследовании – отсутствие лактобактерий, «ключевые» клетки и значительный рост *G. vaginalis*. При оценке состояния микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени у данной пациентки выявлен анаэробный дисбиоз. У 1 (1,9%) женщины при отсутствии жалоб и наличии умеренных влагалищных выделений зафиксированы дрожжевые клетки, рост единичных колоний *C. albicans* и умеренного количества *G. vaginalis*, смешанный дисбиоз при исследовании микрофлоры влагалища с использованием теста Фемофлор-16.

Клинико-лабораторная эффективность через 1 мес после лечения – 94,2%. Побочных эффектов и аллергических реакций не наблюдалось ни у одной пациентки.

Таким образом, наш опыт применения препарата Метромикон-Нео® позволяет сделать вывод о его достаточно высокой клинической эффективности в терапии вульвовагинитов смешанной этиологии (смешанная бактериально-грибковая инфекция).

Также хотелось бы подчеркнуть необходимость профилактики вульвовагинитов, которая подразумевает:

- всестороннее просвещение по вопросам инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии, квалифицированное консультирование и обучение врачей;
- консультирование в отношении более безопасного секса/снижения риска, пропаганда использования презервативов. При условии их правильного и систематического применения презервативы являясь одним из самых эффективных методов защиты от инфекций, передаваемых половым путем, включая ВИЧ. Женские презервативы эффективны и безопасны, но, к сожалению, не используются в нашей стране так же широко, как мужские [28];

Метронидазол 500 мг + Миконазола нитрат 100 мг

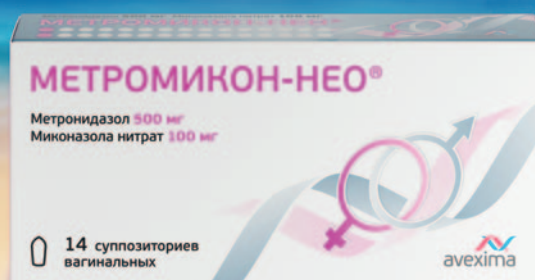
МЕТРОМИКОН-НЕО®

Ценность для женского здоровья



СУППОЦИР АМ – оптимальная основа суппозитория, которая расплавляется под действием температуры тела и способствует равномерному распределению действующих веществ

- Два вещества – три действия¹
- Активен в отношении *Gardnerella vaginalis*^{1,3}
- Способствует разрушению бактериальной биопленки^{2,3}



РУ: ЛП-001676

Реклама

- просвещение и консультирование с учетом потребностей женщин и мужчин разного возраста.

Таким образом, значительная распространенность воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта, которые нередко являются причиной серьезных нарушений репродуктивной функции женщины и осложнений во время беременности, родов и послеродового периода, – одна из наиболее актуальных проблем гинекологии. Особенностью воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий в последние годы считается преобладание смешанных инфекций, которые, с одной стороны, могут сопровождаться более тяжелым и длительным течением, частыми рецидивами, развитием восходящей инфекции, а с другой – способны протекать бессимптомно, вплоть до развития осложнений, и представляют определенные трудности при постановке диагноза и выборе терапии. В настоящее время при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии предпочтение отдается комбинированным препаратам, которые оказывают действие на широкий спектр патогенных микроорганизмов. Один из них – препарат Метромикон-Нео®, особенностями действия которого и наш положительный опыт его применения при вульвовагинитах смешанной этиологии обобщены в данной статье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Family Physician* 2011; 83 (7): 807–15.
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Под общ. ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. М.: Литтерра, 2015. [Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology. Under total. ed. V.I.Kulakov, V.N.Serov. Moscow: Litterra, 2015 (in Russian).]
- Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38–42. [Radzinskii V.E., Tigieva A.V. Vul'vovaginal'nye bolezni: vozmozhnosti patogeneticheskoi terapii. Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 4: 38–42 (in Russian).]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ. Под ред. В.Н.Прилепской, Е.Ф.Кира, 2019. [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. ROAG. Ed. V.N.Prilepskaya, E.F.Kira, 2019 (in Russian).]
- Connolly A, Britton A. *Womens health in Primary care*, 2018.
- Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. [Blinov D.V. Vaginal'nye infektsii – ot diagnostiki k ratsional'noi kompleksnoi terapii. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya. 2011 (in Russian).]
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. Ed. V.N.Serov, G.T.Sukhikh, V.N.Prilepskaya, V.E.Radzinsky. 3rd ed., Rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
- Нестеров И.М., Айламазян Э.К., Тотолян Арег А. Оптимизация местной терапии вагинальных инфекций и дисбиозов. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 70–5. [Nesterov I.M., Ailamazian E.K., Totolian Areg A. Optimizatsiya mestnoi terapii vaginal'nykh infektsii i disbiozov. Akusherstvo i ginekologiya. 2010; 6: 70–5. (in Russian).]
- Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Проблемы репродукции. 2008; 5: 8–14. [Kira E.F., Muslimova S.Z. Nespetsificheskii vaginit i ego vliianie na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. Problemy reproduktivnoi. 2008; 5: 8–14 (in Russian).]
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Каранетян Т.Э. и др. Роль оппортунистических вагинальных инфекций и факторов врожденного иммунитета у беременных в реализации внутриутробной инфекции. Проблемы репродукции. 2013; 4: 95–8. [Tutiunnik V.L., Kan N.E., Karapetian T.E. et al. Rol' opportunistskikh vaginal'nykh infektsii i faktorov vrozhdennogo immuniteta u beremennykh v realizatsii vnutriutrobnoi infektsii. Problemy reproduktivnoi. 2013; 4: 95–8 (in Russian).]
- Higgins RD, Saade G, Polin RA et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (3): 426–36.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128–36. [Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunnye faktory v etiologii i patogeneze oslozhnennoi beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 1: 128–36 (in Russian).]
- Prince AL, Antony KM, Chu DM et al. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol* 2014.
- Walther-Antônio M, Jeraldo P, Berg Miller ME et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 2014.
- Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 21–35. [Sidel'nikova V.M., Antonov A.G. Premature birth. Premature baby. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; p. 21–35 (in Russian).]
- Радзинский В.Е., Кипяткова Н.Г., Мухтарова А.В. Биосеноры гениталий при угрожающем невынашивании и преждевременных родах. Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 2009; 6. [Radzinskii V.E., Kipiatkova N.G., Mukhtarova A.V. Biotsenozы genitalii pri ugrozhaiushchem nevyynashivanii i prezhdevremennykh rodakh. Vestn. RUDN. Ser. Meditsina. 2009; 6 (in Russian).]
- Reis AJ. Treatment of vaginal infections: Candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis. *J Am Pharm Assoc* 1997; NS37: 563–9.
- Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Prilepskaya V.N., Yaglov V.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
- Анكيرская А.С. Неспецифические вагиниты. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000; 2 (17). [Ankirskaia A.S. Nespetsificheskie vaginity. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiia. 2000; 2 (17) (in Russian).]
- Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста. Вестн. дерматологии и венерологии. 2009; 3: 38–42. [Rakhmatulina M.R., Shatalova A.Yu. Sovremennye predstavleniia o mikrobiotsenoze vaginal'nogo biotopa i ego narusheniakh u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Vestn. dermatologii i venerologii. 2009; 3: 38–42 (in Russian).]
- Воронова О.А. Внедрение инновационных технологий на этапе реабилитации больных с вагинальной патологией и инфекциями, передаваемыми половым путем. ФГУ УрНИИДВиИ Росмедтехнологий. Екатеринбург, 2007. [Voronova O.A. Vnedrenie innovatsionnykh tekhnologii na etape reabilitatsii bol'nykh s vaginal'noi patologiei i infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem. FGU UrNIIDViI Rosmedtehnologii. Ekaterinburg, 2007 (in Russian).]
- McMillan A et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 86 (1): 58–64.
- Инструкция к лекарственному препарату Метромикон-Нео® РУ ЛП-001676 от 28.04.2012. [Instructions for the medicinal product Metromicon-Neo® RU LP-001676 dated 04/28/2012 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 2 (1): 48–53. [Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Kotel'nikova A.V., Kniazeva T.P. Sovremennye podkhody k verifikatsii diagnoza bakterial'nogo vaginoza i taktike vedeniia. RMZh. Mat' i ditiia. 2018; 2 (1): 48–53 (in Russian).]

25. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1123.
26. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019; 2: 113–9. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubina E.R. et al. Prekontseptsionnaya podgotovka patsientok so smeshannym vaginal'nym disbiozom. *RMZh. Mat' i ditia*. 2019; 2: 113–9 (in Russian).]
27. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *РМЖ. Мать и дитя* 2019; 4: 307–13. [Dikke G.B. Bakterial'nyi vaginoz: novye aspekty etiopatogeneza i vybora terapevticheskikh strategii. *RMZh. Mat' i ditia* 2019; 4: 307–13 (in Russian).]
28. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1351–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Абакарова Патимат Раписевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3504-2406

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Andrei E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3504-2406

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020



VII Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

10-12 декабря 2020, Москва

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



IV Национальный конгресс

Онкология репродуктивных органов



10-12 декабря 2020, Москва

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



РУДН



МАРС



Онкопатруль

StatusPraesens
profmedia



spnavigator



+7 (499) 346 3902



info@praesens.ru



praesens.ru



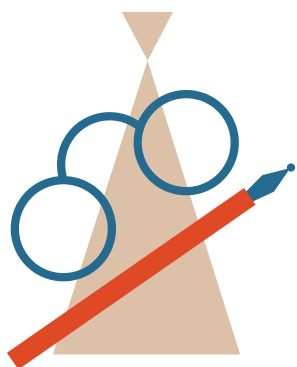
praesens



stpraesens



statuspraesens



II Общероссийская
научно-практическая конференция
для акушеров-гинекологов

29–30 октября 2020 года, Санкт-Петербург

ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ



РУДН



МАРС

StatusPraesens
profmedia



spnavigator



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА

XXI Мать и Дитя

ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Московская область, г. Красногорск,
МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, 20 зал

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушеров России

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,

авиа- и ж/д билетов:

Менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Менеджер по маркетингу

Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 611-23-59

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИНЕКОЛОГИЯ

DENTAL TRIBUNE

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

CONSILIUM MEDICUM

ПЕРВОСТОЛЬНИК

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ



ДЖЕС® ПЛЮС: забота о здоровье женщины и ее будущих детей



- Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки*)³
- Лечение умеренной формы акне²
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- Рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста^{2,4}

Плюс 451 мкг Метафолина¹ каждый день



Джес® Плюс

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен, наследственный ангионевротический отек, гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама), послеродовой период. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутонченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 10.12.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко, КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7(495)234-20-00
www.bayer.ru
PP-YZP-RU-0005-1

* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.
¹ Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck KGaA, Швейцария. Метафолин® зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). ³ Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*, 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum *Contraception* 2008; 78: 350. ⁴ European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe, December 2009.

Реклама