



Тема номера

Аномальные маточные кровотечения

с. 3

Ведение пациенток с АМК в период пандемии COVID-19

с. 4

Вирусно-бактериальные инфекции, эндометрий и фертильность

с. 12

ВПЧ атакует аногенитальную область

с. 14

Системные и локальные эффекты влагалищного контрацептивного кольца

Слово главного редактора



Галина Борисовна ДИКЕ

Д.м.н., доцент, эксперт РАН, заслуженный деятель науки и образования, временный советник ВОЗ по проблеме ИППП/ВИЧ и нежеланной беременности, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф. И. Иноземцева», С.-Петербург

Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья!

Ежегодно наука о женском организме пополняется новыми данными. За последнее время достигнуты успехи в изучении действия гормонов, их антагонистов, нейрорегуляторных веществ и их аналогов. Это позволило расширить наши представления о патогенезе многих патологических процессов в органах репродуктивной системы, послужило отправным пунктом для синтеза инновационных лекарственных препаратов и внедрения их в повседневную клиническую практику.

Расстройству менструального цикла — весьма частая причина посещения гинеколога. Тяжелыми менструальными кровотечениями страдают до 30% женщин на протяжении всего периода репродукции. Такие ситуации могут существенно ухудшать качество их жизни, а также приводить к хирургическим вмешательствам, в том числе гистерэктомии, оказывая в конечном счете негативное влияние на систему здравоохранения. В этом выпуске нашей газеты, темой которого мы выбрали аномальные маточные кровотечения (АМК), представлен обзор последних сведений, внесенных FIGO в классификационную систему PALM-COEN для данной нозологической формы. Рассказывается о существующих методах диагностики и лечения АМК у пациенток репродуктивного возраста.

Наши авторы предлагают также познакомиться с актуальной информацией по вирусным инфекциям гениталий, освещающей связь этих заболеваний с поражением вульвы, патологией матки и нарушениями фертильности.

Как сказал французский поэт Пьер Буаст (1765–1824), «пределы наук походят на горизонт: чем ближе подходят к ним, тем более они отодвигаются», а значит, нет границ и преград для движения человеческой мысли в поисках нового. С результатами таких изысканий мы знакомим своих коллег в каждом номере.

Актуальное интервью

Что нового в лечении и профилактике АМК?

Аномальные маточные кровотечения (АМК) отличаются нарастающей непредсказуемостью, возможностью развития тяжелой кровопотери и склонностью к рецидивированию. Многофакторный генез и недостаточное внимание к этой патологии могут приводить к запоздалым или неадекватным терапевтическим воздействиям. О правильной тактике диагностики и лечения АМК мы беседуем с профессором Ларисой Ивановной Мальцевой.

— Лариса Ивановна, известно, что распространенность АМК увеличивается с возрастом. Каковы современные статистические данные на этот счет?

— Общая частота АМК в популяции оценивается, согласно исследованиям, от 11 до 13%. Среди женщин 36–40 лет этот показатель составляет уже 24%, а в перименопаузе возрастает до 50%; причем сюда входят только зарегистрированные эпизоды заболевания. Вероятно, не все случаи попадают в статистику, поскольку до сих пор существует некая дискуссия относительно критериев диагностики АМК.

— Связано ли это с отсутствием в медицинском сообществе единого мнения по данному вопросу?

— Правильнее было бы говорить о терминологических несоответствиях. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) в 2007 г. утвердила термин «аномальные маточные кровотечения». До этого мы оперировали определениями «дисфункциональные маточные кровоте-

чения», «полименорея», «метроррагия», «менометроррагия» и др. И сегодня иногда приходится встречаться с этими устаревшими названиями.

— Где проходит граница между физиологической менструацией и АМК?

— Номенклатурная система для описания симптомов АМК FIGO в современной редакции (2018 г.) определяет нормальный менструальный цикл продолжительностью от 24 (± 4) до 38 дней при длительности менструации 3–8 дней со средним объемом кровопотери 35 (20–80) мл. Все, что выходит за указанные пределы, — это АМК. В 2018 г. было добавлено понятие межменструального кровотечения (циклического или случайного), определяемого использованием 75-го процентиля, что эффективно исключает короткие циклы. Кроме того, для клинических целей принято определение ОМК — обильная (чрезмерная) менструальная кровопотеря.

— Вероятно, симптомы АМК напрямую зависят от причины?



Лариса Ивановна МАЛЬЦЕВА

Д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

— Разумеется. Причем их этиология столь разнообразна, что единую номенклатуру удалось разработать лишь в 2011 г., и по сей день она совершенствуется. FIGO предлагает выделять 2 большие группы. Первая из них — это

Продолжение на с. 2 ►

Новости

Ранняя менструация может отрицательно влиять на здоровье

Возраст начала менструаций обуславливает выраженность проявлений менопаузы. К такому выводу пришли ученые из австралийского Университета Квинсленда, изучив данные 18 тыс. жительниц Великобритании, США и Австралии в рамках международного сотрудничества в области репродуктивного здоровья и хронических заболеваний (InterLACE).

Женщины, у которых первые менструации отмечены в 11 лет и ранее, по итогам исследования на 50% чаще страдали от приливов и избыточного ночного потоотделения в менопаузе, чем вступившие в пубертатный период начиная с 14-летия. Наличие же такого фактора, как избыточная масса тела в среднем возрасте,

в дополнение к раннему половому созреванию еще больше усиливало эти симптомы.

Предыдущие работы показали, что ранние менархе увеличивают также риск сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. «Эти результаты должны побудить женщин, рано начавших менструировать, заботиться об укреп-

лении своего здоровья и в первую очередь следить за показателями массы тела», — заявила руководитель проекта InterLACE проф. Гита Мишра (Gita Mishra).

Источник: Yanping Li et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;368:l6669. doi.org/10.1136/bmj.l6669

Окончание с. 1

аномальные маточные кровотечения, вызванные структурными изменениями. Ее назвали PALM: полипы (P), аденомиоз (A), лейомиома (L), малигнизация и гиперплазия (M). Вторая — АМК без нарушений структуры органа, или COEIN: коагулопатии (C), овуляторная дисфункция (O), эндометриальные кровотечения (E), ятрогении (I) и неклассифицированные (N). Последняя категория претерпела изменение с «еще не классифицировано» на «не классифицировано иным образом», потому что пока неизвестно, какие процессы со временем будут сюда отнесены. Сегодня в этот раздел входят хронический эндометрит и артериовенозная мальформация. Обсуждается еще одна потенциальная причина АМК: так называемая маточная «ниша», или недостаточность рубца на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте.

— Поясните, пожалуйста, разницу между аденомиозом и дисфункцией эндометрия.

— Аденомиоз — хроническое воспалительное гормонозависимое заболевание, характеризующееся разрастанием эндометриоподобной ткани в миометрии. АМК при этой патологии обычно сопровождаются дисменореей, имеют характер тяжелых менструальных кровотечений, но могут возникать и в межменструальный период, а также проявляться в виде кровомазания до и после цикла. Любые АМК вследствие нарушений со стороны эндометрия могут быть тяжелыми, однако нужно отчетливо понимать, что аденомиоз и эндометриальная дисфункция — совершенно разные вещи. Дисфункция не имеет в своей основе структурных аномалий, представляя собой нарушение баланса простагландинов на уровне эндометрия, нередко как последствие его хронического воспаления. По клинической сущности это эндометриопатия, которая может сопровождать различные заболевания половых органов — миому матки, наружный внутрибрюшинный эндометриоз — и даже аутоиммунный тиреоидит. С момента первоначальной публикации классификационных систем FIGO в диагностике аденомиоза

за достигнуты значительные успехи: продемонстрировано, что двумерное трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет аналогичные чувствительность и специфичность для этой цели по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ), а группой морфологической сонографической оценки состояния матки (MUSA) предложены 8 критериев характеристики этой патологии. В настоящее время FIGO работает над достижением международного консенсуса по основанной на визуализации системе классификации аденомиоза, которая была разработана для фенотипирования заболевания стандартизированным способом.

— Малигнизация и гиперплазия не случайно отнесены в одну категорию. Обязательно ли гистологическое исследование при подозрении на гиперплазию?

— Действительно, среди других причин АМК, связанных с органической патологией органов малого таза, выделяют гиперплазию (ГПЭ) и рак эндометрия (РЭ), в отношении которого необходима настороженность, особенно у женщин старше 45 лет.



Эпигенетическая терапия (ЭТ) способна стать альтернативным клиническим решением для восстановления эпигенетического контроля за прогрессированием пролиферативных процессов при противопоказаниях к гормональному лечению и эффективным дополнением к общепринятым терапевтическим подходам при АМК

Поэтому всем пациенткам указанного возраста с АМК показаны гистероскопия и биопсия. В отношении более молодых подобное обследование целесообразно только при острых или рецидивирующих, не поддающихся коррекции АМК либо в случае высокого риска РЭ у страдающих ожирением и поликистозом яичников. По показаниям проводятся гемостазиограмма и при наичии овуляторных кровотечений — изучение гормонального профиля. В то же время КТ, МРТ и определение биомаркеров для диагностики ГПЭ не рекомендуются.

— Обследование может занять определенное время, а пациентка, вероятно, нуждается в быстром начале лечения...

— Терапевтическую тактику во многом определяет степень кровопотери и анемизации. Однако в целом приоритет отдается консервативному органосохраняющему подходу. Обычно начинают с антифибринолитиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). «Классикой» стало назначение транексамовой кислоты по 1 г 3–4 р/сут в течение 5 дней, ибупрофена 200–400 мг 3–4 р/сут

или нимесулида 50 мг 4 р/сут. Это схема выбора 1-й линии с эффективностью, превышающей 50%.

— Разве НПВС, напротив, не повышают риск кровотечений?

— Только при длительном приеме, в результате постепенного развития антитромбоцитарного действия. Применение НПВС при АМК обосновано тем, что в эндометрии страдающих ими пациенток значительно повышены уровни провоспалительных простагландинов. В ситуациях неэффективности негормонального гемостаза на протяжении 4–5 дней следует перейти на гормональный.

— Показаны ли КОК для лечения гиперплазии эндометрия?

— В рекомендациях RCOG/BSGE 2016 г. такой вид терапии отсутствует! Наличие ГПЭ прежде всего диктует необходимость профилактики малигнизации и купирования клинических проявлений, т.е. АМК. Консервативное лечение может быть предложено женщинам с гиперплазией без атипичии, имеющим эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (атипиче-

специальных ферментов (ДНК-метилаз) к ее молекуле определенным образом присоединяются метильные группы. В молекулярно-генетических исследованиях биоптатов миоматозного узла выявлено ДНК-метилирование гена *WIF1*. Подавление ДНК-метилтрансферазы, влияние на гистондеацетилазу, возобновление экспрессии ответственных за апоптоз генов, подавление пролиферации и неоангиогенеза — все это подсказывает инновационные решения в лечении миомы матки, эндометриоза, ГПЭ. К средствам эпигенетической терапии относятся индол-3 карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат и их комбинация. ЭТ мультитаргетного действия способна стать альтернативным клиническим решением для восстановления эпигенетического контроля за прогрессированием пролиферативных процессов при противопоказаниях к гормональному лечению и эффективным дополнением к общепринятым терапевтическим подходам при АМК.

Так, Н.В. Артымук было установлено, что ГПЭ, даже без атипичии, у женщин в перименопаузе сопровождается увеличением содержания агрессивных фракций эстрогена. Применение индинола по 1 капс. 3 р/сут в течение 3 мес. оказалось достаточно эффективным для лечения, что обусловлено снижением уровня 16α-OHE1 и повышением соотношения 2-OHE1/16α-OHE1. Рецидивы через 6 мес. после терапии отсутствовали.

Ю.Э. Доброхотовой с соавт. обследованы женщины с АМК в пременопаузальном возрасте (47,3±1,5 лет), у которых выявлена ГПЭ (у 75% обнаружена миома матки и у 63% — диффузная форма внутреннего эндометриоза). При этом показатели эстрадиола у них были в пределах нормы (290,4±14,1 пмоль/л), что свидетельствует в пользу наличия иных механизмов развития эндометриальной гиперплазии, связанных с нарушением регуляции эстрогензависимой клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена. После 6 мес. терапии индинолом с эпигаллатом по данным УЗИ не выявлено признаков ГПЭ (толщина М-эхо 5,69±1,12 против 10,96±2,63 мм до лечения, $p < 0,05$); у 93,3% пациенток морфологическая картина соответствовала эндометрию в фазе пролиферации, у 87,5% — АМК отсутствовали.

Приведу в качестве примера результаты еще одного исследования. При аденомиозе легкой степени с АМК и альгоменореей Л.Ю. Карахалис с соавт. применяли гестагенсодержащие КОК в пролонгированном режиме (63–7–63 дня) и комбинацию индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата (индинол + эпигаллат). Перименструальные выделения прекратились у 83,3% (против 54,2% среди тех, кто получал только КОК), анемия отсутствовала у 87,5% (против 83,3% соответственно), болевой синдром был уменьшен у 100% пациенток (против 86,7%).

— Невероятно, но, похоже, появились совершенно новые пути воздействия на пролиферативные процессы. Благодарим вас, Лариса Ивановна, за столь интересный рассказ. Обновленные данные появляются постоянно, и, очевидно, к этой теме мы скоро вернемся.

Беседовала Екатерина Демьяновская

ИНДИНОЛ + ЭПИГАЛЛАТ
рецидив гиперплазии победят!

Индинол+Эпигаллат – эпигенетическая реабилитация для улучшения результатов терапии гиперпластических заболеваний*

- Применение совместно с гормонами или между курсами гормональной терапии
- Снижение вероятности рецидива гиперпластических процессов после терапии гестагенами, миомэктомии^{1,2}
- Возможность длительной терапии с минимальным риском побочных эффектов

по 2 капсулы каждого 2 раза в день в течение 6 месяцев

утром вечером 6 месяцев

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников
* Миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия.
1. Попов Э.Н. // Журнал акушерства и женских болезней. - Том LXV, выпуск 6. - 2016.
2. Станович И.В. и соавт. // Врач, №7. - 2008.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Ведение пациенток с АМК в период пандемии COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции серьезно повлияла на жизнь людей во всем мире, а врачей различных специальностей заставила действовать в небывало жестких условиях. Несмотря на масштабные исследования вируса SARS-CoV-2, его поведение на сегодняшний день прогнозировать невозможно. Недостаточно данных как о вероятности наступления новой волны, так и о перспективе снятия разного рода ограничений. Именно поэтому опубликованное в марте 2020 г. совместное руководство Королевского общества акушеров и гинекологов (RCOG), Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE) и Британского гинекологического онкологического общества (BGCS) по оказанию помощи женщинам с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в эпидемиологический период сохраняет свою актуальность. Предлагаем ознакомиться с основными положениями документа.

ОБИЛЬНОЕ МЕНСТРУАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Страдающие обильными менструальными кровотечениями могут в условиях эпидемии получать медицинскую помощь дистанционно. Тщательный сбор анамнеза позволит оценить тяжесть симптомов, перспективу развития железодефицитной анемии (ЖДА) и выявить предположительную причину состояния.

При ЖДА легкой степени эксперты рекомендуют начинать лечение с подбора препарата железа (как правило, для приема внутрь), учитывая все противопоказания. Длительная меноррагия может привести к тяжелой анемии, а в некоторых ситуациях вызвать геморрагический шок — именно поэтому таким больным показана экстренная госпитализация.

Стационарное лечение и последующее наблюдение за динамикой состояния необходимы при отсутствии эффекта от пероральных средств, а также в случаях, когда кровотечение ассоциировано с факторами риска заболеваний эндометрия (атипичной гиперплазии либо рака): ожирением (ИМТ ≥ 40), ИМТ ≥ 35 у женщин старше 40 лет, синдромом Линча. Помимо этого, терапия в условиях стационара рекомендована, если выявлена тяжелая анемия.

Всем пациенткам перед поступлением следует пройти лабораторное обследование, однако в ситуациях, когда доступ к исследованиям в амбулаторном режиме ограничен, применимы альтернативные варианты диагностики:

- при невозможности проведения УЗИ органов малого таза эту процедуру можно заменить гинекологическим осмотром, чтобы определить направление диагностического поиска (например, выявить миому матки, патологические изменения в области шейки);

- если выполнение гистероскопии по каким-либо причинам также не представляется возможным, показана слепая биопсия эндометрия с целью исключения онкопроцесса и гиперплазии.

При госпитализации с острым кровотечением в отсутствие показаний к хирургическому вмешательству следует назначить транексамовую кислоту и/или курсовой прием высоких доз прогестагенов по так называемым «гемостатическим» схемам, аналогично гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В зависимости от тяжести анемии и наличия сопутствующих симптомов необходим подбор препаратов железа (перорально или внутривенно). Нужно рассмотреть возможность дополнительной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) как только кровотечение удастся взять под контроль, при этом



прием препаратов ГнРГ должен будет продолжаться на протяжении 3–6 мес.

В случае выявления гиперплазии и злокачественных образований эндометрия пациенток необходимо вести в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

МЕЖМЕНСТРУАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Общие принципы ведения больных следующие: при наличии жалоб на постоянные межменструальные кровотечения (3 мес. подряд и более в отсутствие приема комбинированных оральных контрацептивов — КОК) пациентку старше 40 лет следует госпитализировать. Если кровотечения возникают на фоне использования этих препаратов, женщину также помещают в стационар, однако в условиях эпидемиологических ограничений допустимо дистанционное начало лечения.

При сборе анамнеза важно оценить тяжесть симптомов и исключить беременность. Обязательно обращают внимание на вероятность заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Незначительный риск инфицирования позволяет вести пациентку в дистанционном режиме, обеспечивая контроль с помощью средств связи. Такие больные нуждаются в разъяснительной работе, коррекции назначения КОК при необходимости контрацепции или ее начале (когда ранее такие средства не применялись).

Если можно провести амбулаторный прием, осуществляют гинекологический осмотр и лабораторно-диагностическое обследование:

- при выявлении риска инфицирования урогенитальными патогенами осмотр дополняют взятием мазков из половых путей;

- подозрение на рак шейки матки (посткоитальные кровотечения, выделения из влагалища) диктует необходимость выполнения ее биопсии,

УЗИ органов малого таза, гистероскопии наряду с прицельной биопсией эндометрия.

ПОСТМЕНСТРУАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Постменструальное кровотечение следует рассматривать как сигнал особой тревоги — своего рода «красный флаг», поскольку, согласно имеющимся данным, у 5–10% пациенток этот симптом ассоциирован с заболеваемостью раком эндометрия.

На первом этапе также возможно дистанционное ведение, целью которого будет установление симптоматики и ее выраженности, выяснение наличия признаков COVID-19. При подтверждении коронавирусной инфекции больная должна находиться на самоизоляции не менее 14 дней, после чего необходимо повторное тестирование. Если нельзя исключить инфицирование SARS-CoV-2, дальнейшую тактику необходимо согласовать с региональными клиническими рекомендациями.

Эксперты акцентируют внимание практикующих врачей на том, что всякий раз, сталкиваясь с клинической картиной постменструального кровотечения, медработники должны направлять свои действия на достижение баланса между вероятностью горизонтальной передачи вируса в условиях стационара и риском задержки верификации гинекологических злокачественных новообразований.

При госпитализации следует выполнить осмотр с применением гинекологического зеркала, что позволит дифференцировать опухоль от процесса иного характера. Диагностической процедурой 1-й линии следует считать измерение толщины эндометрия при трансвагинальном УЗ-исследовании. Величина этого показателя менее 4 мм будет свидетельствовать о низкой вероятности рака; такую женщину можно будет выписать для долечивания в домашних

условиях, минимизируя вероятность внутрибольничного инфицирования. Увеличение же толщины эндометрия свыше 4 мм требует дополнительного обследования в соответствии с действующими региональными клиническими протоколами; методами выбора могут быть гистероскопия или слепая биопсия эндометрия. Полученный при последней отрицательный ответ можно расценивать как находящийся в пределах нормы, только если в ходе процедуры инструмент для забора тканей был введен интрацервикально на расстояние более 4 см. Окончательные выводы следует делать индивидуально с учетом факторов риска конкретной больной.

Гистероскопия показана при подозрении на наличие рака эндометрия, если ранее слепая биопсия не дала убедительного результата. Кроме того, данную процедуру выполняют для реализации стратегии направленной биопсии или полипэктомии. Пациентке нужно предложить выбор анестезии, разъяснить степень риска при проведении вмешательства амбулаторно (минимальный) и в стационаре (более высокий).

В условиях пандемии необходимо помнить, что все вышеперечисленные диагностические мероприятия с применением электрохирургического оборудования не увеличивают риск передачи SARS-CoV-2 медицинским работникам, поскольку исследования показали отсутствие живых вирусов указанной группы в наружных половых путях женщин с подтвержденной COVID-19. Тем не менее все манипуляции необходимо выполнять с учетом комплекса мер профилактики потенциального инфицирования через кровь, мочу, каловые массы и генитальные выделения. Целесообразно минимизировать общее количество очных консультаций пациенток, по возможности включая в один визит все необходимые диагностические процедуры.

ПОСТКОИТАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

При наличии жалоб на посткоитальное кровотечение первичная консультация может иметь дистанционный формат. В этом случае женщине необходимо объяснить, что подобный симптом в сочетании с отрицательными данными онкологического скрининга говорит о незначительном риске возникновения рака шейки матки. Если у пациентки высока вероятность инфицирования урогенитальными патогенами, она должна быть приглашена на очный прием для обследования, установления нозологии из группы ИППП и лечения. Не включенным ранее в скрининг или имеющим сомнительный его результат показаны осмотр с гинекологическими зеркалами и забор материала для лабораторного исследования. 🌸

Вирусно-бактериальные инфекции, эндометриит и фертильность: есть ли связь?

Г.Б. Дикке

В структуре воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин доля вирусных поражений составляет 40–60%. Они приводят к снижению противоинфекционной резистентности слизистой оболочки матки и значительному дисбалансу ее микробиоценоза с преобладанием условно-патогенной флоры. При этом воспаление нередко развивается только локально, вызывая нарушение функции органа, и всегда сопровождается изменениями параметров как системного, так и локального иммунитета.

Изучение микробиома эндометрия — начало пути познания его роли в фертильности и ее отсутствии.

В эндометрии обнаружено 278 родов микроорганизмов с преобладанием *Lactobacillus* spp. — более 90% (рис. 1). Отсутствие доминирования их в рецептивной зоне ассоциируется со значительным снижением частоты имплантации: 60,7 против 23,1% ($p = 0,02$). Показатель относительной численности лактобацилл с отсечкой 90% является значимой переменной, способной прогнозировать репродуктивный успех (Moreno I. et al., 2016). Аналогичные результаты получены отечественными учеными (Цыпурдева Н.Д. и соавт., 2018), которые установили, что при хроническом воспалении эндометрия доля *Lactobacillus* spp. в нем снижается до 50%, а при неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — до 47%; при этом доля *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., напротив, увеличивается.

В ряде исследований показано, что эндотоксины грамотрицательных бактерий стимулируют выработку провоспалительных цитокинов. Их продукция относится к наиболее ранним событиям иммунной реакции в ходе воспалительного процесса, поскольку он не связан с необходимостью дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Микробиологические показатели могут служить и предикторами невынашивания. В исследовании Синяковой А.А. с соавт. (2019) частота этого осложнения при текущей беременности составила 13%. К предикторам его на ранних сроках были отнесены хронический эндометрит (ОР = 10,5; 95% ДИ: 2,54–43,64), доминирование в вагинальной флоре *L. iners* (ОР = 8,5; 95% ДИ: 2,07–35,05) и преобладание нелактобациллярных видов при микроскопическом исследовании (ОР = 4,5; 95% ДИ: 1,02–19,69). Превалирование в составе флоры влагалища *L. crispatus* явилось фактором, способствующим пролонгированию беременности на поздних сроках (ОР = 0,2; 95% ДИ: 0,04–0,99). Те же авторы (2018) констатировали в анамнезе у пациенток с невынашиванием беременности значимое увеличение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов на фоне преобладания аэробных видов: *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., в значительном количестве — *Ureaplasma* spp. и дрожжеподобных грибов *Candida* spp.

Бактериальный вагиноз (БВ) — обладающий хорошими прогностическими характеристиками предиктор маточной колонизации БВ-ассоциированных и других бактерий (ОР = 23,2; 95% ДИ: 2,6–205,9, $p < 0,001$). При этом рецепто-

Таблица 1. Риски, связанные с бактериальным вагинозом у бесплодных женщин*

Показатели риска	ОР	95 % ДИ
Частота зачатия (ЭКО)	1,0	0,79–1,33
Доклиническая потеря беременности	2,8	1,62–4,75
Выкидыш в I триместре	1,2	0,53–2,75

*Результаты систематического обзора и метаанализа (van Oostrum N. et al., 2013)

ры «распознавания» микроорганизмов запускают провоспалительный ответ. Swidsinski A. et al. (2015) показали, что *Gardnerella vaginalis* доминирует в биопленке, образованной на поверхности эндометрия. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, выполненного Esber A. et al. (2015), вероятность развития БВ у женщин с вирусом простого герпеса (ВПГ) 2 типа увеличивается на 60% (ОР = 1,6; 95% ДИ: 1,32–1,94). В табл. 1 представлены риски, ассоциированные с этим состоянием при наличии бесплодия.

Вирус герпеса человека HHV-6A обнаружен в слизистой оболочке матки у 43% пациенток с необъяснимым бесплодием по сравнению с 0% среди женщин, имевших историю успешной беременности. Изучение образцов из полости матки выявило повышенный уровень IL-10 и сниженное содержание IFN- γ при бесплодии на фоне инфицирования HHV-6A (Marci R. et al., 2016).

Результаты, полученные в нашем исследовании (Дикке Г.Б., 2019), показали высокую обсемененность эндометрия вирусами герпеса и папилломы человека (ВПЧ) различных типов (суммарно у 62,5% пациенток) в сочетании с разнообразной микробной флорой, включая возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). При этом общая доля микст-инфекций была равной 81%, что в 2 раза превышало показатели контрольной группы. Кроме того, обращает на себя внимание повышение доли вирусов Эпштейна–Барр: в настоящей работе эта величина составила 26%, а в исследовании Ю.Э. Доброхотовой с соавт. (2019) — 56%.

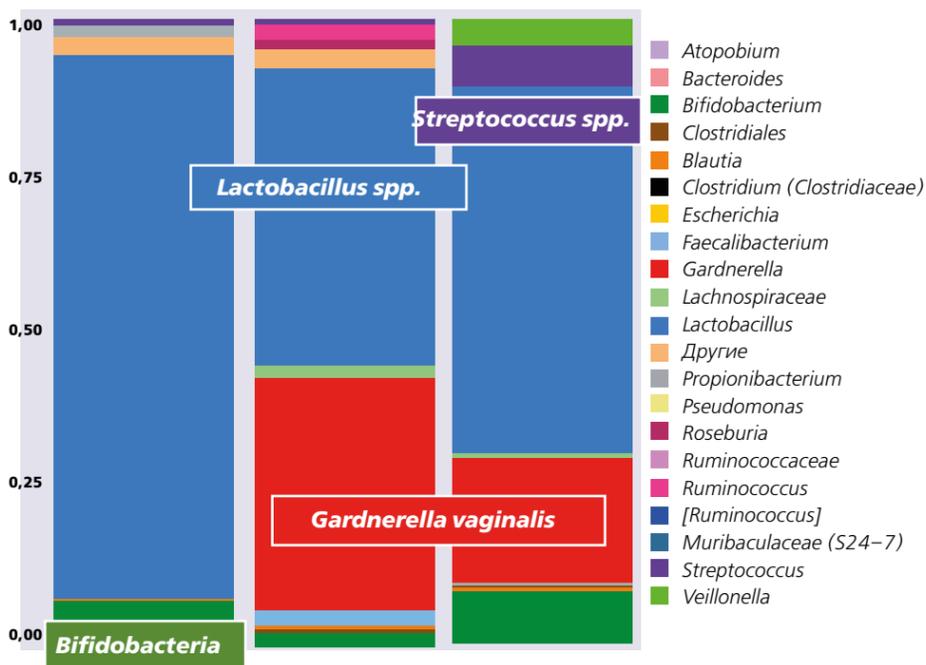
Активация иммунопатологических процессов приводит к повышенному синтезу провоспалительных цитокинов, что совпадает с результатами для охарактеризованной нами когорты: выявлен рост уровней провоспалительных факторов — ФНО- α в 3 раза, IL-6 в 2,7, IL-8 — в 1,2 и IFN- γ — в 1,4 раза по сравнению с группой контроля. И.А. Новикова с соавт. (2013) определили, что у пациенток с герпетической инфекцией в период ремиссии наблюдается диспропорция цитоки-

нового спектра за счет преобладания синтеза IFN- γ и IL-8 над продукцией IL-10, а IL-4 и IL-13 — над образованием IL-1 β . Анализ профиля экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии за время «имплантационного окна» у страдающих бесплодием продемонстрировал их значимое уменьшение (Таболова В.К. с соавт., 2014).

Эти нарушения служат препятствием к созданию в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для формирования защитного барьера, что является условием успешной имплантации и предотвращения выкидыша. Избыток провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта с его отслойкой и в конечном итоге — прерывание беременности в I триместре. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность.

Результаты систематического обзора показали, что частота неудач ЭКО среди женщин с ВПЧ в 2,3 раза выше по сравнению с неинфицированными. Однако не было обнаружено различий в числе извлеченных ооцитов, количестве перенесенных эмбрионов и их качественных характеристиках, частоте самопроизвольных выкидышей (Pereira N. et al., 2015). Некоторыми авторами отмечено, что ВПЧ инициирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерфероны I типа (IFN- α и IFN- β), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), IL-10 и IL-2.

Наличие вирусной инфекции в женских половых путях связано с большим количеством НК-клеток, запрограммированных для борьбы с ней, и с меньшей долей аналогичных клеток, поддерживающих беременность, а также с индукцией «цитокиновой бури», которая приводит к преждевременным родам. Течение патологических процессов этой локализации — выздоровление либо хронизация и рецидивирование — зависит от активности иммунной системы. Как правило, макрофаги реализуют большое количество эффектов начиная с первых часов атаки. В ходе начальной волны противоинфекционного ответа



По оси ординат — относительный показатель распространенности микроорганизма.

Примечание: низкая распространенность *Lactobacillus* spp. в эндометрии связана с неудовлетворительными исходами в ходе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ):

- 1) наступление беременности и живорождение;
- 2) биохимический или клинический выкидыш;
- 3) отсутствие беременности

Рисунок 1. Состав микробиома эндометрия

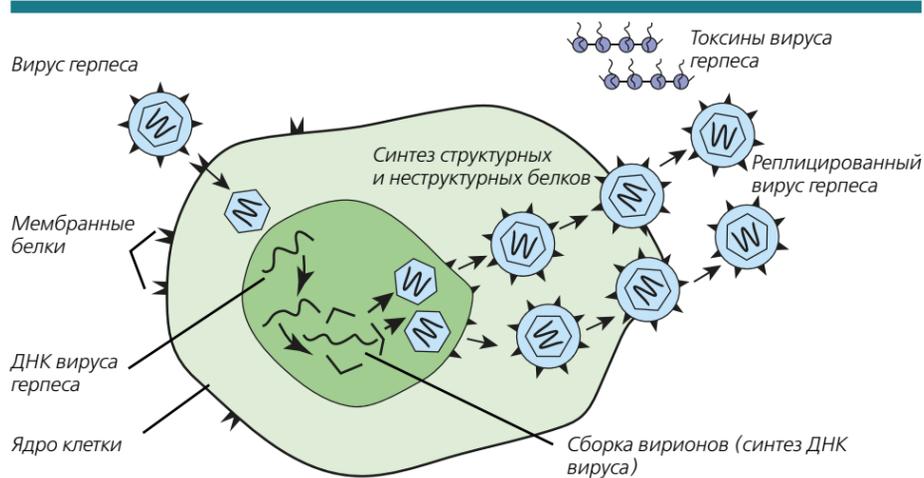


Рисунок 2. Прямое ингибирующее действие препарата Суперлимф® на репликацию вируса простого герпеса

вырабатываются цитокины, прежде всего интерфероны I типа (IFN) и фактор некроза опухоли (TNF), оказывающие прямое противовирусное действие и непосредственно активирующие макрофаги. На следующем этапе IL-12 совместно с цитокинами индуцирует образование IFN- γ главным образом NK-клетками. Многие положительные механизмы обратной связи и синергетические взаимодействия усиливают эти системы, порождая «тяжелое противовирусное оружие»: активные формы кислорода и оксид азота (NO). Таким образом, актуальными для лечения бактериально-вирусных инфекций являются препараты, содержащие цитокины и нормализующие функцию лимфоцитов.

Цитокины — это пептидные информационные молекулы, с помощью которых передаются межклеточные сигналы, запускающие определенные реакции. Среди них выделяют провоспалительные молекулы, обеспечивающие запуск иммунологической реакции (IL-1, -2, -6, -8, TNF- α , IFN- γ); противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (IL-4, -10, TGF- β); регуляторы клеточного и гуморального иммунитета — врожденного или специфического, — обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, антибактериальными, цитотоксическими).

О ПРЕПАРАТЕ СУПЕРЛИМФ®

В настоящее время большинство средств, применяемых с иммуномодулирующей целью, содержат интерфероны (в основном IFN- α), которые индуцируют либо активируют определенные клеточные белки, блокирующие репликацию вируса, и оказывают опосредованное действие, вызывая синтез эндогенных цитокинов Т-хелперами. Единственным в своем роде терапевтическим препаратом с экзогенными природными цитокинами в составе является Суперлимф®. Этот комплекс содержит IL-1, IL-6 (факторы мобилизации воспалительного ответа); TNF- α — фактор защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов; фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), который способствует поступлению фагоцитирующих клеток в очаг воспаления; TGF- β 1 — элемент обратной регуляции иммунного ответа (воспалительной реакции).

Суперлимф® разработан на кафедре иммунологии Российского государственного медицинского университета. Изучение механизма действия и клинической эффективности препарата проводилось более полутора десятилетий, после чего уже в течение 12 лет он применяется в клинической практике. Средство обладает широким

спектром активности по отношению к клеткам, участвующим в реакциях врожденного иммунитета, — макрофагам, нейтрофилам, NK-киллерам. Оно активирует фагоцитоз, выработку ряда цитокинов моноцитами, вызывает гибель внутриклеточных вирусов и бактерий, регулирует процесс миграции лейкоцитов.

Нами, а также некоторыми другими авторами показано, что при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом, происходит нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокиновыми молекулами с преобладанием последних. Дополнительное назначение препарата, модулирующего активность цитокинов, повышает собственную резистентность организма, позволяя улучшить результаты лечения при хроническом воспалении. На фоне локальной цитокинотерапии происходит снижение вирусной нагрузки в 1,2–1,8 раз. Отмечено отсутствие выделения ВПГ и ВПЧ у пациенток с инфекциями нижних отделов половых путей через 2 мес. проведенной терапии препаратом Суперлимф®, что объясняется не только опосредованным — через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофаги, NK-киллеры и т.д.), — но и прямым ингибирующим действием на репликацию вирусов.

При недостаточности механизмов клеточной активации, которая может быть обусловлена дисбалансом образования цитокинов, Суперлимф® усиливает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, в ситуациях же гиперактивности дополнительное цитокиновое воздействие обеспечивает нормализацию деятельности этих клеточных элементов.

Суперлимф® оказывает также антимикробное действие на хламидийные и микоплазменные инфекции за счет стимуляции репродуктивного цикла и выхода микроорганизмов из латентного состояния (Ковальчук Л.В., 2011). Кроме того, для него характерно опосредованное бактерицидное действие, осуществляющееся путем активации выхода лизосомальных ферментов (катепсина D) из лейкоцитарных лизосом.

Показания к назначению препарата — комплексное лечение герпетических заболеваний урогенитального тракта, в том числе осложненных другими вирусными и бактериальными инфекциями.

Таким образом, локальная цитокинотерапия препаратом Суперлимф® действует патогенетически через физиологическую регуляцию патологических процессов, повышает эффективность комплексного лечения за счет нормализации местного иммунного ответа.

Эстрогиал™: гиалуроновая кислота и фитокомплекс для местного применения

Новый и пока единственный в России препарат на основе гиалуроновой кислоты и фитокомплекса — Эстрогиал™ — может стать средством первой помощи в лечении сухости и зуда вульвы и влагалища на фоне вульвовагинальной атрофии, эндогенных состояний (сахарный диабет и др.) или использования комбинированных оральных контрацептивов, а также для уменьшения симптомов при воспалении этой локализации.

Эстрогиал™ (крем в виде свечей) содержит в качестве активных составляющих гиалуронат натрия и экстракт календулы, натуральные стандартизированные для фармацевтического применения экстракты красного клевера и хмеля; связующие агенты — полиэтиленгликоль и вода. Препарат не содержит консервантов. Комбинированный состав обеспечивает комплексное действие. Активные вещества способствуют:

- устранению сухости и дискомфорта;
- восстановлению защитной функции эпителия влагалища и вульвы;
- снижению воспалительных проявлений;
- повышению устойчивости к различным инфекциям;
- коррекции микробиоценоза генитального тракта;
- ускорению процессов заживления.

Гиалуроновая кислота (натриевая соль). Низкомолекулярный гиалуронат с молекулярной массой цепи менее 130 кДа легко проникает через эпителиальный барьер, способствует повышению гидратации, эластичности, тургора кожи и слизистых оболочек, влияет на обменные и пластические процессы, стимулирует ангиогенез, синтетическую активность фибробластов, опосредованно участвует во внеклеточном этапе синтеза коллагена и эластина, потенцируя выработку эндогенной гиалуроновой кислоты.

Экстракт цветков календулы лекарственной. Благодаря наличию биологически активных соединений (каротиноидов, флавоноидов и сапонинов) оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действие, увеличивает скорость регенеративных процессов в тканях, способствует восстановлению и формированию эпителия в области повреждения.

Экстракт травы красного клевера (содержит 4 изофлавоны). Фитоэстроген, антиоксидант с бактерицидными свойствами, способствует восстановлению эпителия влагалища, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, способствует гидратации кожи и слизистых оболочек, позволяет устранять зуд и дискомфорт.

Экстракт шишек хмеля (содержит флавоноид). Фитоэстроген, обладает противовоспалительным, бактерицидным, фунгицидным, тонизирующим действием, активирует выработку эластина и коллагена, регулирует местные метаболические процессы.

Форма выпуска удобна для пациентки: 1 доза крема сформирована в свечу, которая вводится в преддверие влагалища, желательно на ночь перед сном. Продолжительность применения не ограничивается. Эстрогиал™ не содержит гормонов, не имеет противопоказаний к применению (в том числе у беременных и кормящих женщин, которым не может назначаться менопаузальная гормональная терапия) и отпускается без рецепта.

СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием**.
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы.***
- Способен подавлять рост и размножение как *St. aureus* и *E. coli*****



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ, ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ*.

* инструкция по медицинскому применению
** Ковальчук Л.В., Танюшская Л.В., Павлов В.Ф., Барквич О.А. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) // в сб. // Журнал ЖМЭИ. — 2005. — №1 — С. 57-60.
*** Ковальчук Л.В., Гаврилова Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Шелогова О.Н. От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимф // Аллергия: актуальная клиническая иммунология. — 2001. — №6 — С. 28-33.
**** Ковальчук Л.В., Танюшская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты // Аллергология и иммунология. 2003; том 4 №2, стр. 20-26



ООО «ЦИ «Имунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербакоская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immuohelp.ru

Больше информации на сайте
www.superlimf.ru

Комплексная терапия воспалительных заболеваний с использованием бовгиалуронидазы

Заболевания, связанные с воспалением, встречаются на гинекологическом приеме ежедневно, при этом немалую часть среди них составляют несвоевременно диагностированные и недолеченные инфекционные процессы в органах малого таза. Запоздалая диагностика и неадекватная терапия эндометриоза (ЭМ) способствуют вторичным иммунным нарушениям, на основе которых формируется стойкая хроническая тазовая боль (ХТБ) и снижается фертильность.



Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА

Д.м.н., профессор, руководитель направления гинекологической эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»

Аномальное, избыточное воспаление свойственно большому числу патологических процессов в репродуктивной системе, но в качестве первопричины каскада негативных эффектов оно рассматривается при хронических ВЗОМТ и эндометриозе. Изменения свойств перитонеальной среды, фолликулярной жидкости, характеристик эндометрия, формируемые неспецифическим воспалением, препятствуют имплантации и ранней плацентации, становясь причиной снижения фертильности. Помимо функциональных нарушений, в патологический процесс включаются очевидные морфологические изменения. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой биологически активных веществ, обуславливающих расстройства микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина. В результате в брюшной полости и — при глубоких повреждениях его структуры — в эндометрии формируются соединительнотканые фиброзные спайки. Спаечный процесс вносит дополнительный вклад в патогенез бесплодия и усугубляет выраженность болевых симптомов, сопровождающих избыточную воспалительную реакцию в брюшной полости.

Клинические симптомы и признаки ВЗОМТ и эндометриоза только отчасти коррелируют с интенсивностью воспалительных реакций и риском негативных исходов, при том что эффективность терапии и достижение ее клинически значимых результатов напрямую зависит от того, удастся ли завершить персистирующую воспалительную реакцию и предотвратить развитие спаек. Поэтому поиск новых ресурсов, способных оптимизировать лечение заболеваний, ассоциированных с патологическим воспалением, сохраняет свою актуальность.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка 29 лет обратилась с жалобами на боли внизу живота и в пояснице с нарастанием выраженности в течение последних 2 дней. Боль низкой/умеренной интенсивности периодически беспокоит женщину на протяжении 4 лет.

В анамнезе хронических заболеваний нет. Менструации с 13 лет, без особенностей. Половая жизнь с 19 лет, в браке — с 23; беременность не планирует, контрацепцию не использует. В 22 года — медикаментозный аборт на сроке 5 нед, в 24 — самопроизвольный выкидыш (15–16 нед) на фоне острого инфекционного заболевания дыхательных путей, осложненного гнойным децидуитом и хламидийной инфекцией. После инструментального удаления остатков плодного яйца в стационаре получила комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию. Последующие 6 мес. применяла комбинированную гормональную контрацепцию, на фоне которой чувствовала себя хорошо, но после ее отмены (планирование беременности) стала отмечать увеличение продолжительности менструаций (с 5 до 8–9 дней) за счет постменструальных/межменструальных мажущих выделений и их болезненность (купиrowала приемом НПВС). За год дважды

обращалась к врачу из-за тазовых болей, не связанных с менструацией, амбулаторно проводилось лечение антибиотиками с положительным эффектом, но полного купирования их не отмечалось.

На протяжении года после отмены контрацепции беременность не наступала. Установлен трубный фактор бесплодия, выполнено ЭКО, беременность наступила в 27 лет, завершилась преждевременными родами на сроке 34 нед. По поводу послеродового эндометрита лечилась антибиотиками стационарно. Характер менструаций в целом не изменился, но боли в нижней области живота и пояснице стали беспокоить чаще.

Гинекологический статус: слизистая оболочка влагалища умеренно гипермирована, отделяемое обильное, мутное, желтоватого цвета. Шейка матки с явлениями цервицита. Тело матки отклонено кпереди, плотное, ограничено в подвижности, тракции за шейку матки болезненные. Придатки отечные, при пальпации болезненные. Микроскопия мазка: лейкоциты — 15–20 в п/зр, отношение их к эпителиальным клеткам 1:1; число лактобактерий резко снижено, микрофлора смешанная. ПЦР в режиме реального времени: ИППП не выявлено, выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. УЗИ ТВ: косвенные признаки эндометрита и спаечного

процесса без структурных изменений.

Диагноз: обострение хронического ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит), смешанный (неспецифический) вагинит, спаечный процесс в малом тазу.

Амбулаторно назначена эмпирическая антибиотикотерапия (до получения результата микробиологического исследования), включавшая цефтриаксон 250 мг в/м однократно, доксицилин 100 мг внутрь 2 р/сут, метронидазол 500 мг внутрь 2 р/сут 14 дней, вагинально хлоргексидин 7 дней с последующим интравагинальным введением молочной кислоты. Для купирования тазовой боли рекомендованы НПВС. С целью профилактики образования спаек назначен препарат Лонгидаза® (бовгиалуронидаза азоксимер) 3000 МЕ/сут ректально (по 1 супп. через 2 дня курсом 10 свечей).

В динамике: через 3 дня отмечено облегчение болей. По окончании курса лечения — самочувствие хорошее, патологических изменений со стороны органов малого таза не выявлено, за исключением сохранения ограниченной подвижности тазовых органов. Курс Лонгидаза® продолжен до 20 ректальных введений. В течение года наблюдения пациентка отмечает сокращение менструации до 7–8 дней, снижение интенсивности боли; планирует следующую беременность с помощью ЭКО.

КОММЕНТАРИЙ АВТОРА

Терапия ВЗОМТ предусматривает применение антибактериальных препаратов при каждом остром эпизоде, назначается эмпирически (до получения результатов микробиологического исследования) и включает средства, эффективные против *C. trachomatis* и анаэробов. Пациентка дважды получала соответствующее лечение. Однако будучи правильным с позиций контроля заболевания (элиминация возбудителя), такой подход не вполне корректен, поскольку не решает задачи устранения хронического воспаления, предотвращения образования спаек и прогрессирующего снижения фертильности.

Обследование и лечение бесплодия также проведены согласно действующим стандартам и, вероятно, поэтому оставляют ощущение неполного удовлетворения. Цель (наступление беременности) была достигнута, но роды произошли преждевременно, осложнившись послеродовым эндометритом. Закономерно, что после родов симптомы хронического ВЗОМТ вернулись. Обострение стало поводом для обращения к врачу, но на текущий момент приоритетом пациентки было не восстановление фертильности, а улучшение качества жизни. В соответствии с клиническими рекомендациями при третьем эпизоде также применены антибиотики одновременно с лечением, направленным на предотвращение рецидивов ВЗОМТ. Профилактика персистенции воспаления и спайкообразования проведена препаратом Лонгидаза®, назначение которого особенно актуально на фоне приема антибиотиков. В процессе воспалительной реакции инфекционное повреждение локализуется организмом в пределах здоровых тканей путем отложения фибрина. Этот защитный по своей сути механизм, однако, мешает проникновению антибиотиков. Поэтому одной из первоочередных задач терапии ВЗОМТ следует считать подавление избыточного роста соединительной ткани. Ее гиперплазию можно предотвратить при помощи энзимов типа гиалуронидазы, расщепляющей основной компонент межклеточного вещества — гиалуроновую кислоту, при распаде которой уменьшается его вязкость, что повышает тканевую и сосудистую проницаемость.

Эффект большинства ферментных препаратов часто неудовлетворителен ввиду их нестабильности и быстрого разрушения в биологических средах. Улучшение фармакологических характеристик препарата Лонгидаза® было достигнуто путем создания конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем — азоксимера бромидом, вследствие чего гиалуронидаза приобрела термостабильную форму с пролонгированным действием, устойчивую к денатурации и влиянию ингибиторов. Фармакологический носитель обладает и собственной биоактивностью, выступая как иммуномодулятор, детоксикант и антиоксидант с противовоспалительными свойствами.

Бовгиалуронидаза азоксимер проявляет противоспаечные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, увеличивает или уменьшает (в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления, повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Таким образом, решаются две важные задачи терапии ВЗОМТ: увеличивается проницаемость тканей для антибиотиков и предотвращается избыточное отложение фибрина.

Препарат назначается 1 р/сут с интервалами в 2–3 дня. Результаты комплексного лечения ВЗОМТ в период обострения показали улучшение микробиоты цервикального канала и полости матки при использовании бовгиалуронидазы азоксимера. Главным преимуществом такого подхода является долгосрочная ремиссия хронического ВЗОМТ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2
Пациентка 27 лет предъявляет жалобы на отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции, тазовую боль (за 2–3 дня до начала менструации, с максимумом на 1–2-й день, принимает НПВС), иногда — боли при половом контакте, а также межменструальные боли и сукровичные выделения.

Менструации с 12 лет, без особенностей. Половая жизнь с 20 лет, регулярная. Беременностей не было.

Гинекологический статус: тело матки отклонено назад, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Выделения — светлые.

Интенсивность боли оценена по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 4–5 баллов, во время менструации может достигать 8 баллов.

С учетом наличия ХТБ с регулярным менструальным циклом и жалобами на бесплодие был поставлен предварительный диагноз «наружный генитальный эндометриоз». Проведена лапароскопия: обнаружены многочисленные поверхностные очаги эндометриоза в дугласовом пространстве и на обоих яичниках; тонкие спайки, частично облитерирующие позадаточное пространство с вовлечением яичников и маточных труб (менее 1/3 поверхности придатков с каждой стороны). Выполнено: рассечение спаек, резекция гетеротопий, сальпингоовариолизис, удаление эндометриозных очагов на яичниках с помощью углеродного лазера. Морфологическое исследова-

ние иссеченных очагов подтвердило эндометриоз.

Клинический диагноз: наружный генитальный эндометриоз II ст. распространения, первичное бесплодие, хроническая тазовая боль.

Учитывая наличие спаечного процесса, назначена терапия препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ/сут в виде внутримышечных инъекций (в 2 мл 2% раствора лидокаина) с дальнейшим введением вагинальной формы по 1 свече в день через 72 часа, общим курсом 20 инъекций/свечей. Рекомендован дидрогестерон 20 мг/сут с 14-го дня менструального цикла 10 дней. Пациентка была предупреждена, что в случае задержки менструа-



Потенциал ферментной терапии еще далеко не освоен. Результаты недавних исследований позволяют утверждать, что бовгиалуронидаза воздействует не только на межклеточный субстрат соединительной ткани, но и на бактериальные биопленки, нарушая их структуру и тем самым улучшая исходы антибиотикотерапии.

ции ей следует сделать тест на беременность и при его положительном результате продолжить прием дидрогестерона, а при отрицательном — отменить препарат. Курс применения прогестагена планировался на 6 мес.; при отсутствии наступления беременности в течение этого срока пациентка должна была обратиться к врачу для

решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. В период ожидания беременности рекомендован прием витаминно-минерального комплекса.

Через 4 мес. пациентка сообщила о задержке менструации и положительном тесте на беременность. Прогестагенная терапия продолжена. При УЗИ констатирована развивающаяся беременность.

КОММЕНТАРИЙ АВТОРА

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует характерную картину наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием и тазовыми болями.

Идиопатическая и связанная с ЭМ дисменорея клинически трудно различимы, но у данной пациентки характеристика болевого синдрома свидетельствует в пользу ЭМ. Нециклические тазовые боли в сочетании с диспареунией и альгоменореей говорят о наличии ХТБ, определяемой как боль в нижних отделах живота и спины, продолжающаяся не менее 2 нед каждого месяца на протяжении 3 и более циклов.

Частый спутник генитального ЭМ — бесплодие, которое объясняют хроническим воспалением, нарушающим функциональные свойства эндометрия, состав фолликулярной и перитонеальной жидкости, а также образованием спаек.

Ввиду высокой вероятности ЭМ ведение пациентки с бесплодием и ХТБ предусматривает выполнение лапароскопии уже на первом этапе обследования. Удаление обнаруженных в ходе операции очагов повышает вероятность наступления беременности и снижает выраженность болевого синдрома. При этом следует помнить о риске повышенного образования спаек в результате хирургической интервенции. Поэтому программа любого хирургического лечения включает профилактику спайкообразования, для чего при ЭМ применяются противоспаечные барьеры, противовоспалительные средства и гормональная терапия. В данном наблюдении у пациентки интраоперационно были обнаружены множественные поверхностные имплантаты, но не очаги глубокого инфильтративного эндометриоза. Такая форма заболевания лишает смысла использование противоспаечных барьеров. В рассматриваемой ситуации, согласно клиническим рекомендациям, следует предоставить женщине 6–12 мес. ожидания спонтанного зачатия, и супрессивная гормонотерапия ЭМ здесь неприемлема.

Таким образом, при выбранной тактике ожидания беременности единственным возможным вариантом профилактики прогрессирования спаечного процесса остается препарат Лонгидаза®. Лечебный подход оправдал ожидания: клиническая беременность была диагностирована спустя 4 мес. после операции.

Список литературы находится в редакции

 **ЛОНГИДАЗА®**
 Бовгиалуронидаза азоксимер



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.

** 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., Гушин А.Е.; под ред. Кисинной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, в.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

Алгоритм диагностики гиперплазии и рака эндометрия при аномальных маточных кровотечениях

По данным отчета «Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году» среди всех злокачественных новообразований рак тела матки занимает по распространенности второе место (7%), уступая лишь раку молочной железы (18%). Это весьма тревожная ситуация, поскольку гинекологические опухоли в целом достаточно успешно могут быть диагностированы и пролечены на ранних стадиях. Почему же система их своевременной верификации не работает? Что нужно изменить и что может сделать для этого современный клиницист? Об этом мы беседуем с профессором, заслуженным врачом РФ Юрием Юрьевичем Табакманом.



Юрий Юрьевич ТАБАКМАН

Врач-радиолог высшей категории, д.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗ г. Москвы», заслуженный врач РФ

назначение высоких доз прогестерона, но в этом случае действовать следует с учетом репродуктивного статуса пациентки. Если в перспективе она планирует рождение ребенка, применяют выскабливание полости матки.

— Если в 2008 г. распространенность РТМ была на уровне 128,6 на 100 тыс. населения, то спустя десятилетие этот показатель составил уже 180,5. Чем обусловлен такой рост?

— Нужно уточнить, что под распространенностью понимают численность живущих женщин с установленным диагнозом ранее и в текущем году, заболеваемость же — число случаев РЭ, выявленных на протяжении данного года. Величина распространенности в 8–10 раз больше показателя заболеваемости. Это свидетельствует о том, что выживаемость достаточно высока.

За последние 30–40 лет заболеваемость РЭ выросла в 3–4 раза, неуклонный рост отмечается во всех индустриальных странах и городах, что отчасти связано с малоподвижным образом жизни, избыточным питанием и т.д. Еще в 2016 г. эксперты Международного агентства по изучению рака (Agency for Research on Cancer) опубликовали результаты исследования, подтвердившего связь 13 видов злокачественных опухолей (в том числе РТМ) с ожирением.

Смертность от рака этой локализации увеличивается столь же быстрыми темпами, как и заболеваемость, и на сегодняшний день речь пока идет не о профилактике, а лишь о продлении жизни и улучшении ее качества. Это обусловлено тем, что выявить заболевание на начальных стадиях, еще до появления характерных симптомов в виде аномальных маточных кровотечений (АМК), сложно. Большинство случаев РЭ не могут быть предотвращены. Тем не менее можно снизить риск его возникновения за счет знания протекторных факторов, внедряя в стиль жизни позитивные алгоритмы поведения. Сюда, в частности, относятся повышение физической активности, коррекция массы тела. Назначение комбинированных оральных

Лечение гиперплазии эндометрия (клинические рекомендации RCOG, 2016)

Заболевание	Лечение
Гиперплазия эндометрия без атипии	Консервативное
Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN)	Оперативное (гистерэктомия) Консервативное (молодые женщины и пациентки старшего возраста при наличии противопоказаний к операции)
Аденокарцинома	Оперативное (лечение у онколога)

контрацептивов значимо ассоциируется с уменьшением риска РЭ, и выраженность такого эффекта нарастает по мере продолжительности их применения.

Соотношение между стадиями процесса не изменяется на протяжении многих лет. По данным отечественных и зарубежных авторов, болезнь на I стадии выявляют в 75–80% случаев, на II — в 6–17%, на III — в 7–10%. Терминальная, IV стадия встречается с частотой 3–5%.

— Правомерно ли утверждать, что вклад в статистику обнаружения онкозаболевания на той или иной стадии вносит соблюдение правил и сроков диагностики?

— Да, наибольшая эффективность возможна, если не только придерживаться установленных диагностических алгоритмов, но и использовать ресурсы, предоставляемые временем. Например, от момента появления первых симптомов до первого посещения врача обычно проходит до 1,5 мес. Можно ли уменьшить этот интервал? На мой взгляд, сейчас доступен один путь решения этой задачи — просветительская работа: акушер-гинеколог должен разъяснить пациентке все рискованные составляющие, необходимость профилактических осмотров.

Следующий промежуток уже «управляем» непосредственно врачом: от обращения женщины с жалобами до постановки диагноза в идеале должно пройти не более 3 мес., а от верификации нозологии до лечения — максимум 1,5 мес.

В одном из исследований на добровольцах, имевшем целью определить целесообразность скрининга РЭ в постменопаузе без АМК, было показано, что подобная методика чаще выявляла рак у бессимптомных пациенток на ранних стадиях. Согласно международным рекомендациям, популяционный скрининг этого заболевания не оправдан, так как в 80% случаев оно обнаруживается на начальных стадиях при своевременном обследовании по поводу АМК, когда возможно радикальное лечение, а подавляющее большинство женщин подвергаются излишним про-

цедурам, вызывающим необоснованное состояние тревоги и не исключающим развитие осложнений.

— Долгое время диагностическое выскабливание считалось «золотым стандартом» в отношении РТМ. Однако этот метод не прошел проверку временем, да и не обеспечивал соблюдение одного из важнейших правил онкологии — максимально бережного отношения к опухоли и близлежащим тканям. Возникает закономерный вопрос: чем же тогда пользоваться?

— Аспирационная биопсия эндометрия не только не уступает по точности диагностическому выскабливанию, но и превосходит его, тем более что при скудном аспирате, когда полученного материала недостаточно для гистологического исследования, вполне информативным оказывается цитологическое.

Применение современных биопсийных инструментов превращает диагностику РЭ из грубого вмешательства в деликатную и абластичную процедуру. Методика не требует госпитализации и обезболивания. За последние 2 десятилетия в странах, где она используется в качестве основного метода, смертность от РЭ снизилась в 2–3 раза.

— Какая лечебная тактика сегодня применяется?

— Согласно отечественным клиническим рекомендациям, при I–II стадии РЭ проводят пангистерэктомию, а при обнаружении инфильтративного роста в стенке матки более чем на 50%, опухолевого образования диаметром не менее 2 см, низкодифференцированной опухоли с эмболами в лимфатические и кровеносные сосуды дополнительно назначают лучевую терапию.

Многими исследованиями было установлено, что частота рецидивов через 2–3 года после лечения по поводу I–II стадии достигает 30%. Не выявленные во время операции микрометастазы могут возникать до обследования, во время него и при выполнении самого вмешательства. Практикующему врачу важно помнить, что проведение КТ, МРТ и ПЭТ в послеоперацион-

Классификация гиперплазии эндометрия ВОЗ (1995), RCOG (2005) и риска РЭ

ВОЗ, 1995	RCOG, 2005	Малигнизация
Простая	Гиперплазия эндометрия без атипии	1%
Комплексная		3%
Простая с атипией	Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN)	8%
Комплексная с атипией		29%
Рак	Аденокарцинома	100%

ном периоде позволяет эффективнее, а главное — раньше диагностировать метастазы и рецидивы по сравнению с традиционными методами (гинекологическим осмотром, УЗИ). Применение химиотерапии в случаях рецидивов позволяет улучшить качество жизни пациентки и продлить период ремиссии.

— **Говоря о раке эндометрия, невозможно не акцентировать внимание на его гиперплазии как предраковом состоянии. Ожирение, являясь одним из предикторов, также должно служить сигналом для повышенного внимания врача по отношению к пациенткам в пременопаузе. О чем в этой связи должен иметь представление специалист?**

- бедная клетками строма (атрофия) с очагами, состоящими из 10–15 близкорасположенных желез извитой формы (фокус), при этом большие очаги нормальной стромы также присутствуют. Железы внутри фокуса имеют однорядный эпителиальный слой;

- наряду с участками сложной гиперплазии могут иметь место очаги простой;

- при отсутствии атипичных клеток ситуация считается доброкачественной. Данную разновидность можно условно назвать гормональнозависимой, если такой узел возник на фоне простой гиперплазии.

— **Одна из самых сложных диагностических ситуаций — верификация атипичной гиперплазии. Но ведь**

становится наличие маточных кровотечений. Если они не жизнеугрожающие, рекомендуется сначала использовать консервативные методы терапии, после чего выполнять исследование.

— **Состояние эндометрия у страдающих АМК — вопрос далеко не праздный. Вы работали в составе исследовательской группы по изучению этой проблемы. Поделитесь, пожалуйста, результатами наблюдений.**

— Мы с коллегами проанализировали результаты гистологического исследования эндометрия у 668 больных, обратившихся в клинику с жалобами на АМК на протяжении 1 года. Выяснилось, что самая распространенная причина данного состояния для детородного и перименопаузального возраста — простая ГЭ, а сложная и атипичная формы гиперплазии в качестве самостоятельного патологического процесса встречались редко. В перименопаузе АМК были также вызваны наличием эндометриоидного полипа, РЭ либо дистрофическими изменениями при атрофии.

Кроме того, мы смогли сделать весьма интересный вывод: причиной, по которой две последние разновидности гиперплазии не выявлялись как самостоятельные заболевания, стало отсутствие клинических проявлений и необходимости в диагностических мероприятиях при наличии небольшого участка поражения эндометрия. АМК регистрировались уже на фоне развития онкопроцесса.

— **Какова роль гистероскопии в диагностике ГЭ и причин АМК?**

— Установление этиологии АМК — достаточно сложная задача. В отечественном исследовании 2018 г. было показано, что структура внутриматочных изменений зависит от возраста больных. Например, среди пациенток до 25 лет АМК возникают довольно редко, сопутствуя формированию полипов эндометрия или хроническому эндометриту. На протяжении периода 26–35 лет эти же факторы становятся преобладающими в числе причин кровотечений. А в старшем возрасте сюда присоединяется гиперплазия, в том числе атипичная.

Принимая во внимание тот факт, что ГЭ выступает фоном для развития патологических состояний эндометрия, а атипичную форму относят к предраковым состояниям, с позиций онконадзора всем женщинам от 45 лет при наличии АМК необходимо выполнение гистероскопии и отдельного выскабливания, если аспирационная биопсия как метод 1-й линии диагностики не позволила установить точный диагноз.

— **В чем особенности ведения больных с гиперплазией эндометрия?**

— Основные лечебные мероприятия направлены на борьбу с АМК, и если для простой гиперплазии будет эффективна непрерывная терапия прогестинами, то в ситуациях со сложной и атипичной ГЭ она бесперспективна. Главное в тактике ведения — динамический контроль за состоянием эндометрия независимо от лечебной схемы. Оптимальным методом контроля является аспирационная биопсия.

Длительная гормональная терапия при простой гиперплазии для предупреждения рецидива нецелесообразна, поскольку частота рецидивов одинакова и не зависит от продолжительности назначения этих препаратов. В любом случае важно находить причину и устранять ее.

Беседовала Елена Тихонова

Новости

Антибиотики в профилактических целях

Проведенное в Великобритании крупное рандомизированное исследование показало, что однократное введение антибиотиков женщинам после родов с применением щипцов или вакуумных экстракторов позволяет почти вдвое сократить развитие материнской инфекции и тем самым спасти тысячи жизней.



Исследование проходило с марта 2016 г. по июнь 2018 г. и включало 3420 рожениц из 27 британских клиник. При родовспоможении в 1/3 случаев использовался вакуумный экстрактор, в остальных — щипцы. Участницы были случайным образом разделены на 2 группы: одной из них (1715 человек) в течение первых 6 ч после родов вводили по 1 мг амоксициллина и 200 мг клавулановой кислоты, другой (1705) — физиологический раствор (плацебо). На протяжении последующих 6 нед инфекция была выявлена у 11 % женщин первой группы и у 19 % — из второй. Важно также отметить, что серьезные случаи сепсиса составили 1,5 % в группе плацебо и лишь 0,6 % среди получавших антибиотики. Более того, протеченные противомикробными препаратами значительно меньше испытывали боли в промежности и у них гораздо реже встречались разрывы швов.

«Полученные результаты подчеркивают необходимость внесения изменений в руководства ВОЗ и других организаций, не рекомендующих профилактическое назначение антибиотиков при родах», — считает руководитель исследования, профессор Оксфордского университета Мэриан Найт (Marian Knight).

Справка: уровень инфицирования после родов через естественные родовые пути без антибиотикопрофилактики составляет во всем мире около 16 %, а после кесарева сечения — 25 %. В развитых странах приблизительно 5 % всех материнских смертей вызвано инфекциями, при этом на каждый летальный исход приходится 70 случаев тяжелого течения инфекционных заболеваний с долгосрочными последствиями для здоровья.

Источник: www.medscape.com

Лечение гиперплазии эндометрия без атипии

Препарат	Суточная доза	Режим введения	Длительность лечения
ВМС с левоноргестрелом		Непрерывно	От 6 мес до 5 лет
Норэтистерон	10–15 мг		6 мес
Медрокси-прогестерон	10–20 мг		6 мес

Контроль: 2 отрицательных результата биопсии с 6-месячным интервалом

Показания к гистерэктомии:

1. ГЭ прогрессирует до атипичной во время наблюдения
2. Нет гистологической регрессии гиперплазии несмотря на 12 месяцев лечения
3. Наблюдается рецидив ГЭ после завершения лечения прогестагенами
4. Имеются постоянные симптомы кровотечения
5. Пациентка отказывается от контроля биопсии или от лечения

Абляция эндометрия не рекомендуется для лечения ГЭ

Женщинам, нуждающимся в хирургическом лечении ГЭ без атипии:

- в постменопаузе показана гистерэктомия с 2-сторонней сальпингоофорэктомией
- в пременопаузе решение об удалении яичников должно быть индивидуальным

— Прежде всего мне хотелось бы остановиться на особенностях гистологической картины. Существует несколько типов ГЭ.

Для пролиферативного эндометрия характерны следующие признаки:

- эндометриальные железы одинакового размера, расстояние между ними примерно одинаковое;

- совокупность занимаемой ими поверхности значительно меньше площади стромы (приблизительное соотношение 1:9);

- железистые клетки расположены однослойно, ядра находятся близко к базальной мембране. Она отграничивает железы от стромы, в то время как один из первых признаков злокачественной инвазии — распространение процесса в строму за пределы железы. Клетки также однородные по величине и строению;

- обнаруживается большое количество клеток стромы, находящихся в пролиферативном состоянии (клеточная строма).

О диффузном типе ГЭ свидетельствуют наличие клеточной стромы, большое количество мноморфных клеток эндометриального эпителия. Однако в некоторых железах отмечаются псевдодвухрядные клеточные структуры: расстояние между железами разное, размеры их неодинаковы. Это единственная форма гиперплазии, признанная гормональнозависимой.

В пользу сложной гиперплазии свидетельствуют следующие изменения:

именно она нередко идет рука об руку со злокачественными опухолями эндометрия.

— По поводу связи атипичной гиперплазии и рака я могу полностью согласиться. Атипичию нельзя считать только гормональнозависимым состоянием, однако ее наличие служит сигналом к тому, что в скором будущем на этом месте разовьется онкопроцесс либо он уже существует, но его не было в исследуемом участке при диагностике.

Гистологическое исследование позволяет выявить и очаги плоскоклеточной метаплазии. Эти компоненты, являясь солидными, не служат тем не менее признаком малигнизации. Кроме того, локально можно обнаружить очень близкое расположение желез, местами полное отсутствие стромы между ними. Сама она уплотнена и сдавлена, а железы выстланы многорядным слоем клеток с ядрами разных размеров (признак атипичии эпителия). Также могут встречаться прорывы базальной мембраны с прорастанием атипичных элементов в направлении стромы, что может говорить о начале инвазивного роста.

Важно учитывать, что атипичная ГЭ может развиваться на любом фоне — даже в случае атрофии. Именно поэтому гистологические препараты, полученные у пациенток с подозрением на злокачественное новообразование, должен дополнительно посмотреть специалист-онколог.

Одним из препятствий для информативного гистологического анализа

25
лет

Лактобактерии и пробиотики: поиска и открытий доктора Грегора Рейда

Г.Б. Дикке

В отчете ВОЗ (2001 г.) пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина». По состоянию на 2015 г. объем мирового розничного рынка пробиотических препаратов составил 41 млрд долл. США, из них на долю продаж соответствующих добавок, кисломолочных продуктов и йогуртов приходилось 75 % общего потребления.

НАЧАЛО

Оригинальная гипотеза о положительной роли некоторых бактерий впервые была представлена в 1907 г. нобелевским лауреатом И.И. Мечниковым, предположившим, что можно изменить микробиоту кишечника, заменив «вредные» микробы полезными. Сам ученый ввел в свой рацион кислое молоко, ферментированное бактериями, которые он назвал «болгарской палочкой» — *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*. Друзья в Париже (Мечников работал тогда в институте Пастера) последовали его примеру, и вскоре врачи начали прописывать пациентам кисломолочную диету. За последующие десятилетия в широкую практику были введены в качестве пробиотиков некоторые виды кишечных ацидофильных микроорганизмов с предполагаемыми положительными для здоровья свойствами, и одними из первых были *L. rhamnosus*, *L. casei* и *L. johnsonii*.

ЖЕНЩИНЫ И ИХ МИКРОБЫ: НЕОЖИДАННАЯ ДРУЖБА

Микробиота влагалища играет важную роль не только в сохранении здоровья и поддержании эубиоценоза, но и в успешном оплодотворении с последующим нормальным течением беременности. Бактериальные сообщества были выделены из прежде, как казалось, стерильных ниш, таких как плацента, матка, фаллопиевы трубы и молочные железы. Комбинация материнских факторов перинатального периода вместе с экологическим статусом и медицинскими вмешательствами влияют на внутриутробное развитие, раннюю и последующую жизнь человека посредством микробиома.

Известно, что *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* (группа *L. acidophilus*), а также *L. fermentum*, *L. rhamnosus* и *L. brevis* (группы *L. reuteri*, *L. casei* и *L. buchneri* соответственно) являются постоянными составными частями здоровой экосистемы влагалища и могут рассцениваться как ее маркеры (Martinez-Reña M.D., 2015). *L. iners* присутствует как у здоровых женщин, так и у страдающих бактериальным вагинозом или прошедших антимикробную терапию.

Российские ученые установили, что при хроническом эндометрите доля *Lactobacillus* spp. в эндометрии уменьшается до 50 %, при неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — до 47 % (Цыпурдеева Н.Д., 2018). В случае отсутствия доминирования представителей этой группы (менее 90%) имплантация существенно

снижается даже в рецептивной зоне (60 против 23 %, $p = 0,02$) (Moreno I. et al., 2016).

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ — ЭТО ЗАБОЛЕВАНИЕ?

В статье Грегора Рейда (Gregor Reid, Канада), опубликованной в 2018 г., автор прямо ставит этот вопрос. БВ описывают как «нарушение микробиоты», «инфекционный невоспалительный синдром», «дисбактериоз», а для некоторых женщин — как «нормальное состояние». Ни в МКБ-10, ни в ее новой редакции 11-го пересмотра нет определения понятия бактериального вагиноза и соответствующего кода.

штаммов они могут действовать и как кишечные пробиотики. К настоящему времени исследования показали, что *L. GR-1* и *L. RC-14* проходят через желудок и колонизируют кишечник в течение нескольких недель, одновременно заселяя мочеполовые пути за счет анатомической близости этих систем и прямой миграции в слизистую оболочку влагалища через стенку желудочно-кишечного тракта.

L. rhamnosus GR-1 и *L. reuteri RC-14* — наиболее изученные в мире штаммы пробиотиков. Они были впервые выделены в 1980 и 1985 гг. соответственно, после чего выбраны для использования в клинической практике благодаря

антимикробного агента, способного ингибировать патогены. Иммуномодулирующие характеристики биопленок были продемонстрированы способностью конкретных штаммов *L. reuteri* подавлять синтез фактора некроза опухоли (TNF) с участием активированных липополисахаридом (LPS) моноцитозидных клеток. Количество лактобактерий существенно возрастает на 7-е сутки после введения пробиотиков при пропорциональном уменьшении содержания *Atopobium* vag. и *Gardnerella* vag. (рис. 2). Повышение доли *Lactobacillus* spp. происходит не только за счет пробиотических форм, но и благодаря значительному уве-

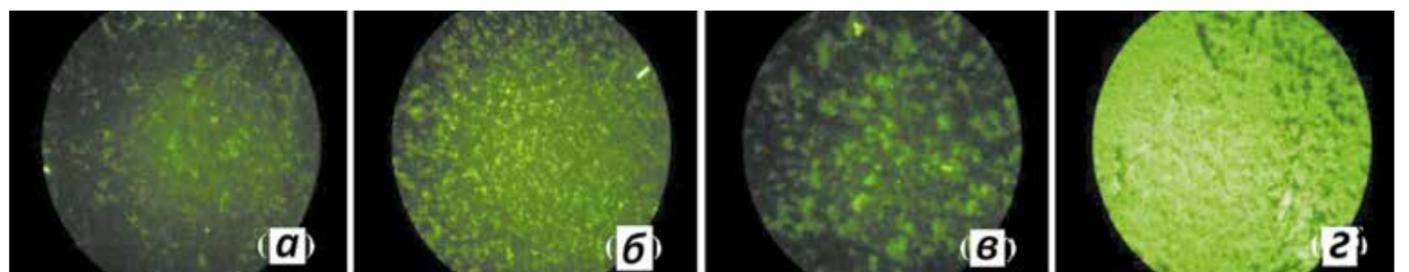


Рисунок 1. Динамика образования биопленок вагинальными штаммами *Lactobacillus* в бульоне MRS (среда de Man, Rogosa, Sharpe) в течение 6, 24, 48 и 72 ч инкубации (а–г) ($p < 0,05$). Окраска кристаллическим фиолетовым (Leccese Terraf M.C. et al., 2016)

Применение антибиотиков с терапевтической целью дает положительный эффект в большинстве случаев, однако рецидивы на протяжении 1 года наступают у 50 % пациенток, а по данным публикации последних лет — у 70 %. Если БВ не является заболеванием, то каковы реальные и возможные последствия его лечения и сопутствующих финансовых затрат, равно как и выводов, сделанных во множестве предыдущих исследований?

ГРЕГОР РЕЙД И ЕГО РАБОТЫ

В 1999 г. Г. Рейд опубликовал обзорную статью, где охарактеризовал 7 наиболее изученных на тот момент штаммов лактобактерий: 5 из них оказывали положительный эффект в отношении кишечника и 2 — мочеполовой системы: *L. rhamnosus GR-1* (*GR-1*[®]) и *L. fermentum RC-14*, сегодня называемый *L. reuteri RC-14* (*RC-14*[®]). Ученый подчеркнул, что именно эти микроорганизмы обладают потенциалом восстановления нормальной флоры урогенитального тракта и снижения риска мочеполовых инфекций, БВ и дрожжевого вагинита. Рейд отметил также, что с учетом свойств двух последних

способности препятствовать инфицированию влагалища многими видами бактерий и дрожжей.

Представители штамма *GR-1*[®] обладают адгезией к клеткам мочевого пузыря, влагалища и кишечника, вытесняя кишечные и урогенитальные патогены, грибы. Наряду с предотвращением адгезии этих микроорганизмов происходит подавление их роста. Будучи активными против представителей грамотрицательной флоры, указанные лактобациллы препятствуют образованию патогенами биопленок, инфицированию ВИЧ и другими вирусами, оказывают противовоспалительное действие, модулируют факторы, снижающие риск преждевременных родов.

Бактерии *RC-14*[®], помимо охарактеризованных адгезивных свойств, продуцируют перекись водорода и синтезируют сигнальные факторы, способствующие обезвреживанию токсинов. Эти микробы активны в отношении кокков, обладают иммуномодулирующей активностью. *L. reuteri* образуют в течение 72 ч био пленки (рис. 1), сохраняющие потенциально полезные для хозяина функции, например модуляцию выработки цитокинов, продукцию реутерина —

личению концентрации собственных *L. gasseri* и *L. johnsonii*. Отмечен рост уровня интерлейкина (IL)-5 в крови среди принимавших пробиотик по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует об активации местного иммунитета (Bisanz J.E., 2014). Немаловажно и то, что оба штамма устойчивы к действию таких препаратов, как ванкомицин, ноноксинол-9, метронидазол.

Спустя 3 года с момента публикации рассматриваемого обзора Эндрю Брюсом и Грегором Рейдом был получен патент на изобретение (приоритет 1998 г.), в одном из вариантов которого описан способ поддержания здоровой урогенитальной флоры путем перорального приема лактобактерий. Наиболее предпочтительными названы виды *L. rhamnosus GR-1*, *L. reuteri RC-14* и *L. fermentum B-54*. Вслед за этим были проведены масштабные клинические испытания с использованием уникальной капсульной пробиотической композиции. На фоне назначения *L. GR-1* и *L. RC-14* в форме капсул 1 р/сут перорально длительностью не менее 2 нед происходила повторная колонизация влагалища полезными бактериями,

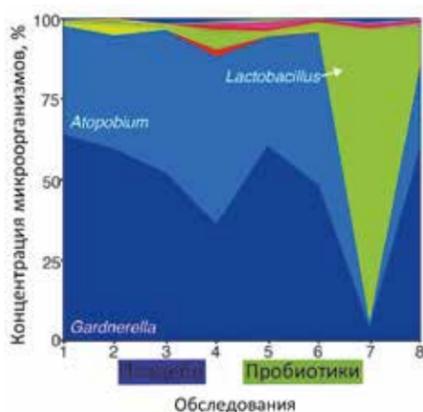


Рисунок 2. Динамика концентрации лактобактерий, *Atopobium vag.* и *Gardnerella vag.* на 7-е сутки после 3-дневного введения пробиотика (Bisanz J.E., 2014)

и спустя 21 сутки не наблюдалось нежелательной персистенции «вредных» микроорганизмов в составе кишечной или вагинальной флоры. Оба штамма при месячном приеме способствовали восстановлению и сохранению нормального микробного пейзажа влагалища с преобладанием лактобактерий и в 50% случаев приводили к излечению от бактериального вагиноза (Reid G. et al., 2003). Назначение этих препаратов в течение 2 мес существенно влияло на снижение вагинальной миграции дрожжей и патогенных бактерий из прямой кишки, обеспечивая поддержание эубиоза. Исследователи обнаружили, что введение указанных

штаммов способно нормализовать pH влагалища и сбалансировать микробиоту, предотвращая БВ. Данные описанного исследования доступны в полнотекстовой форме на PubMed*.

Для женщин, которым требовалось антибактериальное лечение, добавление к терапии GR-1® и RC-14® на протяжении 1 мес. продемонстрировало значительное снижение частоты БВ и лучшее сохранение нормальной вагинальной флоры. Пациентки, которым назначались противомикробные препараты и пероральные пробиотики, показали значительно большую эффективность излечения от бактериального вагиноза (88%) по сравнению с группой метронидазола и плацебо (40%, $p < 0,001$) (Anukam K., 2006). У получавших тинидазол в сочетании с L. GR-1 и L. RC-14 по поводу бактериального вагиноза зафиксирован рост относительной численности аборигенных (собственных) *L. crispatus*. Способность восстанавливать биоценоз служит основанием для совместного использования пробиотиков с антибактериальными препаратами для терапии БВ (Macklaim J.M., 2015). Результаты изучения вагинального содержимого спустя 6 мес. после лечения показали присутствие *Lactobacillus spp.* в концентрации 10^5 КОЕ/мл у 82% пациенток против 28% в группе плацебо ($p < 0,001$), при этом через 1 год показатели существенно не изменились и не имели статистически значимой разницы по сравнению с зарегистрированными на полугодичном сроке (Vujic G., 2013).

Четверть века может показаться весьма значительным периодом, но именно столько времени потребовалось для этих двух штаммов, чтобы показать, насколько

они эффективны. Обе разновидности объединены в одном препарате, поскольку каждая из них имеет уникальные свойства, дополняя одна другую. Безусловно, не все лактобактерии одинаковы, и даже комбинация других штаммов *L. rhamnosus* и *L. reuteri* вовсе не обязательно будет работать так же, как GR-1® и RC-14®. Во многом поэтому оптимальный выбор терапевтических микроорганизмов — первый и самый важный шаг в достижении эффекта, а противоионные свойства описанных форм на сегодняшний день хорошо задокументированы.

ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНАЦИИ L. RHAMNOSUS GR-1 И L. REUTERI RC-14 В РОССИИ

За 2009–15 гг. в базах данных найдено 17 отечественных исследований по использованию капсул Вагилак® (комбинация лактобактерий *rhamnosus GR-1* и *reuteri RC-14*). Обобщенные выводы этих работ свидетельствуют о восстановлении микробиоты влагалища при титре *Lactobacillus spp.* свыше 10^6 КОЕ/мл более чем у 80% пациенток (до 91%, Евсеев А.А., 2009).

В современной клинической практике пробиотик на основе штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* (Вагилак®) рекомендуется для приема внутрь с пищей по 1 капс. 2 р/сут на протяжении 1 нед, затем — по 1 капс./сут 3–5 нед) и назначается для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища.

*Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *L. fermentum RC-14* significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35(2):131-4. doi:10.1016/S0928-8244(02)00465-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628548/>

Список литературы находится в редакции

Кто Вы, доктор Рейд?



Грегор Рейд, доктор философии, получил степень бакалавра наук в Университете Глазго (Шотландия), где он родился, затем — степень магистра в австралийском Университете Монаша. В 1982 г. исследователь переехал в Канаду, присоединившись к д-ру Эндрю Брюсу; именно там началось совместное изучение ими лактобактерий для здоровья женщин. Сегодня он является профессором микробиологии, иммунологии и хирургии Университета Западного Онтарио, директором Канадского центра исследований и разработок пробиотиков. Наряду с этим руководит программой передовых хирургических технологий в Научно-исследовательском институте здравоохранения Лоусона. Д-р Рейд опубликовал около 285 рецензируемых статей, получил 28 патентов и провел более 370 докладов в 36 странах. Ученый — лауреат российской премии имени И.И. Мечникова (2007 г.), которая присуждается за выдающиеся научные труды по иммунологии, сравнительной и экспериментальной патологии, а также за крупные биологические и биомедицинские достижения.



Вагилак®

Источник пробиотических ЛАКТОБАКТЕРИЙ для женщин¹



Vag_mod_2/19 РЕКЛАМА

1. Инструкция по применению Вагилак® капсулы
Свидетельство о государственной регистрации:
№ KZ.16.01.78.003.E.000979.11.18 от 29.11.2018

www.vagilac.ru

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8.
Тел.: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Алексей Алексеевич ХРЯНИН

Врач-дерматовенеролог, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»

ВПЧ атакует аногенитальную область

Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается главным этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ), лидирующего среди причин онкологической смертности у женщин репродуктивного возраста. Однако этот инфекционный агент ответствен также за образование аногенитальных бородавок (АГБ). О том, что нужно знать в этой связи практикующему специалисту, рассказывает врач-дерматовенеролог, профессор Алексей Алексеевич Хрянин.

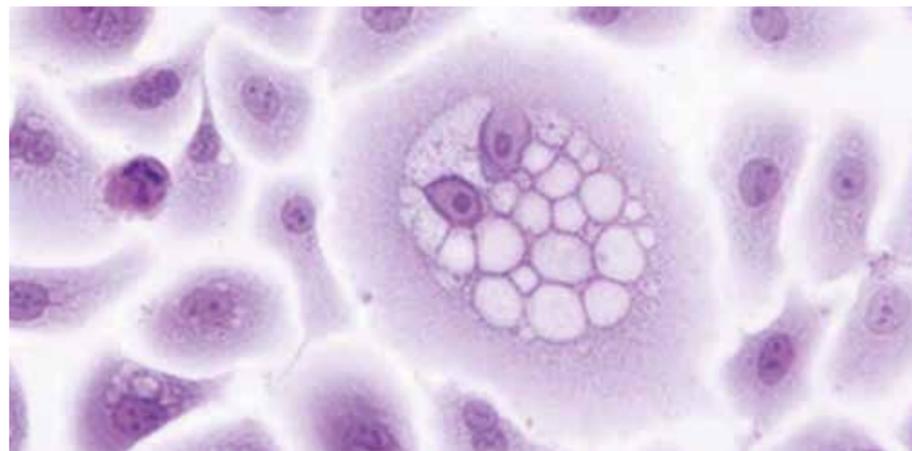


Рисунок 1. Гистологические изменения при инфицировании ВПЧ. В центре препарата — койлоцит. Гематоксилин-эозин, ×400

Аногенитальные бородавки в 90% случаев вызываются 6 и 11 типами папилломавируса, но могут возникать и при инфицировании высокоонкогенными типами 16 и 18, которые чаще всего обуславливают субклинические поражения, связанные с интраэпителиальной неоплазией и раком вульвы, влагалища или прямой кишки.

АГБ являются следствием гиперпролиферации кератиноцитов кожи и клеток слизистых оболочек при внедрении ВПЧ. Как правило, возбудитель персистирует в многослойном плоском ороговевающем (где полностью заканчивается его пролиферативный цикл) и неороговевающем эпителии в местах проникновения через мацерированную/травмированную кожу или слизистую оболочку.

АГБ являются следствием гиперпролиферации кератиноцитов кожи и клеток слизистых оболочек при внедрении ВПЧ. Как правило, возбудитель персистирует в многослойном плоском ороговевающем (где полностью заканчивается его пролиферативный цикл) и неороговевающем эпителии в местах проникновения через мацерированную/травмированную кожу или слизистую оболочку.

Иммунный ответ осуществляется опосредованно через антигенпрезентирующие клетки и лимфоциты. Клетки Лангерганса и межэпителиальные лимфоциты распознают соответствующий антиген, располагающийся как в базальном, так и в шиповатом слоях. В связи с отсутствием вирусемической стадии системной иммунной реакции в ответ на внедрение вируса не наблюдается. Ввиду этого антитела к нему либо не продуцируются, либо выявляются в очень низких титрах (приблизительно у 60% инфицированных) и имеют тенденцию сохраняться длительное время. Вместе с тем эволюция ВПЧ сопровождается регрессией или прогрессией вплоть до предраковых или злокачественных образований. При этом опухолевый потенциал зависит от типа вируса, представленного тремя видами:

- 1–4 типы — причина возникновения вульгарных бородавок;
- 6 и 11 типы — этиологический агент остроконечных кондилом (разновидность АГБ); ВПЧ 11, 16, 18, 31 типов связаны с развитием предрака, внутриэпидермального и инвазивного рака половых органов;
- 5 и 8 типы, выделяемые из очагов плоскоклеточного рака кожи с верруциформной дисплазией.

Типы 6 и 11, которые чаще всего вызывают АГБ, ассоциируются с низким канцерогенным риском, что указывает на их минимальный онкогенный потенциал. Аногенитальные бородавки, будучи, по существу, косметической проблемой, тем не менее нередко приводят к значительным психологическим и психосексуальным расстройствам.

Глобальная заболеваемость АГБ варьирует от 160 до 289 случаев (медиана 194,5) на 100 000 человеко-лет, что составляет примерно 2% сексуаль-

но активных людей. Инфицирование взрослых происходит, как правило, при контакте с лицами, имеющими клинические проявления болезни. Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких лет (в среднем 1–9 мес.). Пик заболеваемости приходится на возраст до 24 лет у женщин и 25–29 лет — у мужчин. Доказательствами полового пути передачи возбудителя служат возникновение аногенитальных бородавок у партнера, заражение обоих партнеров одним типом вируса, крайне редкая заболеваемость никогда не практиковавших вагинальные контакты женщин, положительная корреляция с количеством сексуальных партнеров (в равной степени у обоих полов) и, наконец, повышенный риск заражения от нового партнера. При этом около 90% инфицированных не имеют АГБ.

Важный фактор риска папилломавирусной инфекции (ПВИ) — ранний сексуальный дебют. Сегодня известно, что презервативы лишь снижают риск передачи ВПЧ и образования АГБ, не гарантируя полной защиты даже при правильном и постоянном применении. Особенно это относится к средствам 1-й генерации, имеющимся в России (на европейском рынке доступны презервативы уже 3-й генерации).

Хотя 90% ВПЧ-инфекций проходят через 2 года после заражения, возможен латентный период с первым или повторным проявлением через несколько месяцев или даже лет. Латентная передача с 70%-ной вероятностью может произойти при незащищенном сексе с инфицированным партнером.

ДИАГНОСТИКА

Для ранней диагностики субклинических проявлений остроконечных кондилом применяют пробу с уксусной кислотой: марлевую салфетку, пропитанную 5%-ным раствором вещества, оборачивают вокруг полового члена или помещают между половыми губами. Через 5–10 мин гениталии осматривают под

увеличительным стеклом или проводят кольпоскопию. Начальные патологические изменения выглядят при этом как милиарные белесоватые папулы.

Могут быть также использованы тесты гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Эти исследования специфичны для ПВИ; они позволяют осуществить типирование вируса и полезны при определении его онкогенных вариантов. АГБ следует дифференцировать с сифилитическими папулами (широкие кондиломы), контагиозным моллюском, раком, красным плоским лишаем, блестящим лишаем, гиперплазией сальных желез.

У женщин аногенитальные бородавки располагаются на наружных половых органах, в уретре, во влагалище, на шейке матки, примерно в 20% случаев — перианально и в зоне промежности. На сводах влагалищной части матки остроконечные кондиломы наблюдаются преимущественно у беременных.

АГБ, локализующиеся в аноректальной зоне, — следствие аногенитальных контактов. Этиологическим фактором обычно выступает ВПЧ 6 типа. Среди 50% мужчин, имеющих эти образования в области заднего прохода, их обнаруживают и на слизистой оболочке прямой кишки (особенно у практикующих гомосексуальные контакты).

О малигнизации процесса свидетельствуют быстрое увеличение патологических элементов за счет периферического роста, уплотнение, появление кровянистых выделений и болезненности. Многочисленными клиническими, цитологическими и гистологическими исследованиями установлено, что одной из причин дисплазий или интраэпидермального шеечного рака являются возбудители типов 16 и 18.

Визуальный осмотр — единственный рекомендуемый тест для обычной диагностики. В рутинной клинической практике нет возможности типирования ВПЧ

(уровень убедительности рекомендаций/ достоверности доказательств С–IV).

Биопсия показана, если есть опасение, что поражение может быть диспластическим и пациент может нуждаться в стратегии лечения, отличной от таковой при АГБ (уровень убедительности рекомендаций/ достоверности доказательств С–IV).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основными патоморфологическими признаками присутствия ВПЧ в эпидермисе являются ортокератоз, резко выраженный акантоз, папилломатоз и многочисленные койлоциты на уровне верхних отделов шиповатого и зернистого слоев (рис. 1). Койлоцит — клетка плоского эпителия со структурными изменениями в результате инфицирования (Е. Kravchik, National Cancer Institute). В сосочковом слое дермы выявляется периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с большим количеством расширенных сосудов капиллярного типа.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиологического лечения АГБ в настоящее время не существует. Важно отметить, что ДНК ВПЧ кодирует небольшое число ферментов, среди которых нет ни одной из известных полимераз, киназ или протеаз, используемых для создания таргетных препаратов против герпеса и ВИЧ. Следовательно, возбудитель заболевания нечувствителен к средствам, применяемым при других вирусных инфекциях.

Деструктивная терапия

На сегодняшний день деструктивные методы остаются важным аспектом лечения АГБ. Они считаются более эффективными при кератинизированных бородавках, особенно больших по размеру. Эта группа включает:

- простое хирургическое иссечение под местной анестезией;
- криохирургическую абляцию жидким азотом;
- электрокаутеризацию;
- лазерную вапоризацию;
- хирургическое удаление под общим наркозом (может быть необходимо для более обширных поражений, внутрианальных бородавок, а также у детей).

Следует отметить, что эти методики болезненны, агрессивны и сопровождаются частыми рецидивами (у 9–72% пациентов после лазерной абляции).

Актуальные терапевтические агенты

Местные средства эффективны и менее травматичны, чем хирургическое вмешательство. В этом ряду применяются:

- раствор подофиллотоксина (подофиллокс, подофиллин, кондилин) 0,15–0,5% в геле или креме (можно наносить на пораженный участок и не смывать);
- имиквимод (имихимод) (Алдара®) в форме крема. Препарат высту-

пает усилителем иммунитета, повышая содержание цитокинов, таких как TNF-α. С.С. Loraschuk (Канада, 2013) считает, что «имиквимод и подофиллотоксин — это два новых метода лечения бородавок на наружных половых органах, которые менее болезненны и могут применяться пациентами в домашних условиях»;

- синекатехины — вещества, извлеченные из зеленого чая и назначаемые в виде 15%-ной мази. Действие их основано на уменьшении содержания вирусных онкогенов E6 и E7;

- трихлоруксусная кислота — не так эффективна, как криохирургия; ее использования следует избегать при вагинальных, шеечных и пузырьных локализациях.

Комбинированная терапия: деструкция + имиквимод является международным стандартом лечения АГБ. Локальная деструкция очагов воздействует лишь на участок эпителия с клинической манифестацией, при этом в окружающих тканях остается резервуар вируса — потенциальная основа дальнейшего инфекционного процесса.

Препараты, не используемые в настоящее время

- 5%-ный 5-фторурацил (крем) больше не считается приемлемым из-за побочных эффектов;

- 5-фторурацил, подофиллин, подофилокс и изотретиноин — их назначения следует избегать во время беременности;

- интерферон — плохо всасывается при местном применении.

Согласно Европейскому курсу по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, использование этих препаратов в условиях общей практики нецелесообразно ввиду низкой эффективности и высокой токсичности.

Системные

иммуномодулирующие агенты

М.Ю. Елисеева и О.А. Мынбаев (Россия, 2010), полагают, что «обнадеживающие результаты применения инозина пранобекса в проанализированных нами источниках литературы позволяют сделать вывод о целесообразности комбинированной иммунотерапии и традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии сли-

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ



зистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализаций».

Противовирусные средства

Как уже отмечалось, возбудитель папилломатоза человека нечувствителен к медикаментам, назначаемым при других вирусных инфекциях. Поэтому назначение средств этой направленности при ПВИ практически неэффективно.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее распространены местные осложнения с обезображиванием кожи (рубцовые изменения). При нелеченом и запущенном процессе существует риск злокачественной трансформации. Стандарт медицинской помощи рекомендует стратегии лечения и первичной лактики для предотвращения подобных деструктивных результатов.

ПРОФИЛАКТИКА

Вакцина препятствует развитию заболевания, но не является терапевтической. 4- или 9-валентные вакцинные препараты предпочтительнее 2-валентных аналогов.

В 2014 г. для защиты от четырех штаммов ВПЧ FDA одобрен препарат Гардасил®. По данным Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), плановая вакцинация против ВПЧ рекомендуется для пациенток 9–26-летнего возраста, при этом она показала высокую эффективность среди лиц моложе 45 лет. В странах, использующих 4vHPV у девушек 15–19 лет, частота возникновения АГБ значительно уменьшилась — на 31%. Стратифицированный анализ выявил более суще-

ственное сокращение заболеваемости при высоком охвате вакцинацией в сравнении с низким (61 против 14% соответственно). По словам д-ра Zoon Wangu (США, 2016), «наиболее значительное снижение было выявлено в группах населения с ранним высоким уровнем охвата вакцинацией девочек-подростков в сочетании с профилактической иммунизацией девушек старшего возраста и женщин (Австралия, Канада, Дания и Новая Зеландия)».

Таким образом, сегодня, с одной стороны, совершенствуются методики диагностики и лечения ПВИ, с другой — выявляются новые типы возбудителя. И тем более важно сохранять настороженность по отношению к «старому», но столь коварному и многоликому микроорганизму, каким является ВПЧ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И КОЖИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ И ПЕРИАНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЙ



ТХУК — трихлоруксусная кислота

Адаптировано: Kodner C.M., Nasratty S. Management of genital warts. Am Fam Physician. 2004

Системные и локальные эффекты влагалищного контрацептивного кольца

Г.Б. Дикке

Шесть десятилетий прошло с момента выпуска препарата Эновид — первого гормонального орального контрацептива. Пожалуй, ни одно изобретение не оказало такого значительного влияния на общество во всем мире, как методика медикаментозного предотвращения зачатия. «За всю историю медицины были разработаны тысячи лекарств, но только одно из них было достаточно влиятельным, чтобы заработать титул просто «таблетки» (Liao P.V., 2012). Принципиально новым методом, обеспечивающим — в отличие от «таблеток» — защиту от нежелательной беременности на целый месяц, стала разработка влагалищного контрацептивного кольца НоваРинг. По мнению проф. В.Н. Прилепской (2019), «хотя кольцо вводится внутрь влагалища 1 раз в месяц, его эффекты проявляются не только на локальном, но и на системном уровне, в результате чего механизм его действия сопоставим с таковым комбинированных оральных контрацептивов (КОК), так же как показания и противопоказания». Мы познакомим вас с мнениями экспертов — мировых лидеров относительно этой инновации.

СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ



Ingrid J.M. Duijkers (2004): «Системное воздействие содержащегося в НоваРинг этинилэстрадиола (ЭЭ) составляет приблизительно 50% по сравнению с компонентами КОК. Подавление овуляции, оцениваемое по диаметру фолликулов и уровням гормонов в сыворотке, сопоставимо между этими веществами».

Комментарии. Имеющаяся в структуре влагалищного гормонального кольца (ВГК) сложная система мембран позволяет выделяться строго определенному количеству гормонов в непрерывном режиме — 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоногестрела. В сравнительном исследовании на протяжении периода применения ВГК и КОК средний максимальный диаметр фолликула составлял ≤ 11 мм. В 1-м цикле он был меньше среди участниц группы КОК по сравнению с НоваРинг из-за различных сроков начала использования (с 1-го и 5-го дня цикла соответственно) и не отличался для обоих случаев во 2-й фазе. Уровни 17 β -эстрадиола и прогестерона в обеих группах оставались низкими и овуляция отсутствовала (Duijkers I.J.M., 2004).

Для 3-й фазы испытаний индекс Перля составил 0,65 беременностей на 100 женщин/лет, однако половина их произошла у «нарушителей» протокола (Roumen F.J., 2001). В других исследованиях сравнения контрацептивного кольца и КОК этот показатель составил 0,25 и 0,99 соответственно (Ahrendt H.J., 2006) либо наблюдалось отсутствие беременностей у исследуемых обеих групп (Creinin M.D., 2008).

Анализ 10 РКИ позволил установить меньшую частоту беременностей среди женщин, которые использовали НоваРинг, по сравнению с аналогичным показателем при разных типах КОК (ОР = 0,52; 95% ДИ: 0,26–1,04) (Lopez-Picado A., 2017). Следует отметить, что в отличие от таблетированных препаратов и трансдермального пластыря масса тела не влияет на эф-

фективность влагалищного кольца (Westhoff C., 2005).

СИСТЕМНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ



Sandhya Jain (2016): «Вагинальный путь введения обуславливает устойчивое и непрерывное высвобождение гормонов, что приводит к их стабильной сывороточной концентрации, обеспечивая оптимальный контроль цикла и меньшую частоту системных побочных эффектов».

Комментарии. Отсутствие желудочно-кишечного всасывания и печеночного метаболизма в ходе высвобождения из кольца не вызывает повышения концентрации и суточных колебаний содержания гормонов в крови по сравнению с КОК. Отмечена низкая частота эстрогензависимых неблагоприятных явлений у использовавших кольцо: о головной боли сообщили 5,8% женщин, о тошноте — 3,2%, нагрубание молочных желез зафиксировали 2,6% респонденток (Lete I., 2013). По данным систематического обзора, цефалгия и тошнота/рвота встречались реже (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,46–0,93); помимо этого, меньшее количество пациенток сообщили о прорывном кровотечении (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,51–0,91) в сравнении с теми, кому назначались

КОК (Lopez-Picado A., 2017). Лишь 3% имели кровотечения такого характера к 3-му циклу использования ВГК (14% для КОК), а умеренные объем и продолжительность менструальных выделений наблюдались у 83 и 71% соответственно. Частота головной боли составила 7% против 14%, тошноты — 0 и 21%, масталгии — 7 и 21% и лабильности настроения — также 0 против 25% соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, 30% женщин прекратили прием КОК через 3 мес. от момента назначения по причине побочных явлений, тогда как от НоваРинг отказались 10% (Jain S., 2016).

МАССА ТЕЛА



Raffaele Cagiano (2006): «По данным большинства рандомизированных исследований не продемонстрировано заметных изменений массы тела между группами сравнения НоваРинг и КОК».

Комментарии. В исследовании Oddsson K. и соавт. (2005) увеличение массы тела $\geq 7\%$ от исходного уровня отметили меньше пользователей ВГК, чем среди принимавших таблетированные препараты (30 ЭЭ/150 ЛНГ) (8,4 и 9,8%), и большее число женщин показали ее снижение на $\leq 7\%$ (6,8 против 5% соответственно), однако никаких существенных групповых различий по этому показателю в конце прото-

кола обнаружено не было. Аналогичные результаты получены другими авторами. В работе Morotti E. и соавт. (2017) у женщин с ИМТ 19–25 кг/м² после 6 мес применения НоваРинг показатели массы тела ($60,0 \pm 8,3$; $p = 0,05$) и ИМТ ($22,1 \pm 3,1$; $p = 0,03$) оставались стабильными.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ



Frans J.M.E. Roumen (2008): «Большинство исследований не сообщали о каких-либо серьезных побочных эффектах».

Комментарии. В исследовательских протоколах были зарегистрированы 1 случай тромбоза венозного синуса головного мозга (Roumen F.J.M.E., 2006) и 3 (0,2%) — тромбоза глубоких вен (Oddsson K., 2005; Ahrendt H.J., 2006), возможно, связанные с использованием НоваРинг.

ЛОКАЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Frans J.M.E. Roumen (2008): «Основными различиями в профиле нежелательных эффектов, возможно, связанных с использованием влагалищного контрацептива, были более частые случаи локальных явлений, таких как лейкорея, вагинальный дискомфорт, ощущение инородного тела, среди пользователей НоваРинг по сравнению с КОК».

Комментарии. Наиболее частая жалоба при использовании кольца — повышенная влагалищная секреция. Однако доказательств того, что оно способствует развитию вагинитов или бактериального вагиноза (БВ), не было получено ни в одном исследовании (Huang Y., 2015). Большая интенсивность вагинальных выделений, зафиксированная женщинами в 2 раза чаще при применении НоваРинг в сравнении с трансдермальным пластырем (17 и 8% соответственно), не была ассоциирована с БВ: индекс

Гормональная контрацепция: что интересует женщин? (Hooper D.J., 2010)

Участники: n = 5120 (9 стран); возраст 18–44 лет; 70% использовали контрацепцию
Метод: онлайн-опрос

РЕЗУЛЬТАТЫ:



Ньюджента для оценки флоры влагалища показал, что после 3 циклов подобное состояние встречалось среди пользователей кольца не чаще, чем у пользовавшихся пластырем (Creinin M.D., 2008).

Подробная оценка клинических симптомов и лабораторных параметров, ассоциированных с использованием ВГК по сравнению с КОК (20 ЭЭ/150 ЛНГ), дана в РКИ Veres S. с соавт. (2004). Спустя 3 цикла применения указанных средств на незначительное или умеренное увеличение вагинальной секреции указывали 63 и 43 % пациенток соответственно, но никаких особенностей при обследовании, в т.ч. лабораторном (определение массы выделений, оценка pH влагалищного содержимого, индекса Ньюджента и количества лейкоцитов в мазке), установлено не было.

Несмотря на информацию об адгезии дрожжевых грибов к поверхности кольца *in vitro* (Samacho D.P., 2007), кандидозные вульвовагиниты у пользовательниц Новаринга наблюдаются не чаще, чем среди принимающих КОК. Более того, в данной работе при сопоставлении результатов лабораторных тестов зарегистрировано интересное и важное явление: у применявших Новаринг отмечалось в 2,7 раза большее, чем в группе КОК (95% ДИ: 1,49–4,78; $p < 0,001$), число колоний лактобактерий, продуцирующих перекись водорода (H_2O_2). Известно, что продукция пероксида этими микроорганизмами представляет собой неспецифический защитный механизм нормальной влагалищной микробиоты, а повышение их концентрации может предотвращать вирусные и бактериальные инфекции.

О благоприятном действии ВГК на содержание и состав лактобацилл свидетельствуют также результаты проспективного исследования, в котором 60 женщин по своему выбору применяли вагинальную контрацепцию либо КОК. Через 3 и 6 мес. у использовавших влагалищное кольцо отмечен значительный рост количества *Lactobacillus spp.* в сравнении с выбравшими КОК, в то время как у последних увеличилось содержание стрептококков группы В (De Seta F., 2012). Было обращено внимание на то, что применение Новаринга не вызывало нарастания частоты случаев вагинитов (Lete I., 2013). Такие эпизоды, выявленные во время использования ВГК, соответствуют по частоте и выраженности встречающимся в общей популяции (Прилепская В.Н., 2012; Минкина Г.Н., 2013).

В процессе ежедневной деятельности кольцо не чувствовали 96% пациенток

(Kestelyn E., 2018). В ходе же интимной близости его присутствия не ощущали 70–92% женщин-пользователей и 48–97% их партнеров (Griffin J.B., 2018)

СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ



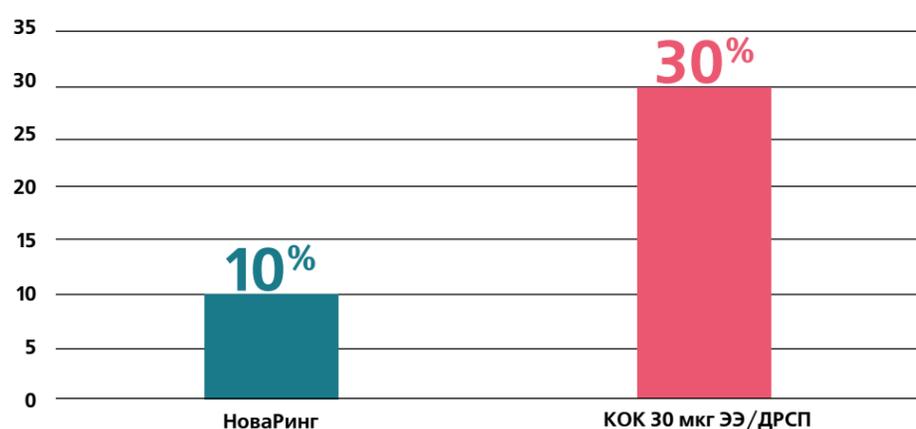
Maurizio Guida (2005): «Внутривагинальное контрацептивное кольцо, по-видимому, оказывает дополнительное положительное влияние на психологический статус как женщин, так и их партнеров, о чем свидетельствует повышение соучастия и выраженности сексуального удовлетворения».

Комментарии. Известно, что контрацептивный выбор может влиять на сексуальное функционирование женщины, в значительной мере определяющее долгосрочную приверженность методу. Несмотря на противоречивые результаты исследований (как и при изучении КОК), большая часть доступных данных демонстрирует благоприятное влияние ВГК на различные параметры этой функции. Абсолютное большинство респонденток и их сексуальных партнеров нашли кольцо комфортным: никогда не чувствовали или редко ощущали его во время полового акта 85 и 71% соответственно (Novak A., 2003). По сравнению с не использовавшими контрацепцию в группах Новаринг и КОК было отмечено существенное улучшение сексуальной функции через 3 и 6 мес.: значительно снизилось беспокойство, возросли число половых контактов, а также частота достижения и интенсивность оргазма ($p < 0,001$). При этом показатели интереса и вовлеченности были значительно выше у пользователей кольца относительно КОК ($p < 0,05$) и только кольцо было ассоциировано с увеличением яркости сексуальных фантазий у обоих партнеров в сравнении как с контрольной группой, так и с придерживавшимися приема КОК ($p < 0,001$) (Guida M., 2005).

78% женщин отметили, что Новаринг положительно влиял на сексуальную жизнь, а по признанию 13% исследуемых, применение кольца доставляло дополнительные по-

Продолжение на с. 15 ►

Частота отказов от контрацепции через 3 мес в связи со всеми побочными эффектами, % (Jain S. et al., 2016)



КОК — комбинированный оральные контрацептив
ЭЭ — этинилэстрадиол
ДРСР — дроспиренон

НОВАРИНГ®

15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки

Контрацепция
один раз в месяц¹



Контрацептивная эффективность
(согласно проведенным клиническим исследованиям)
примерно 99%²



Высокая приверженность и удовлетворенность женщин^{3*}



Оптимальный контроль цикла у 95% женщин^{4}**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Новаринг®. 2. Madden T, Blumenthal P. Contraceptive Vaginal Ring Clinical Obstetrics and Gynecology; December 2007 - Volume 50 - Issue 4 - p. 878-885. 3. Novak A, et al. Contraception. 2003; 67: 187-194. 4. Bjarnadóttir R et al. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186:389-395. *В исследовании с участием 1950 женщин, использовавших Новаринг, 96% женщин были удовлетворены использованием кольца и 97% женщин рекомендовали бы его другим **В группе Новаринга частота межменструальных кровотечений была ≤ 5% во всех циклах
Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НОВАРИНГ® (этинилэстрадиол + этоногестрел)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • Венозный тромбоз или тромбозомболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе. • Артериальный тромбоз или тромбозомболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт; или проромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе. • Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемии, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). • Наличие множественных факторов высокого риска ВТЭ или АТЭ, или наличие одного такого серьезного фактора риска, как: сахарный диабет с диабетической ангиопатией; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая дислипидемия. • Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма. • Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе. • Острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени). • Наличие опухолей печени (злокачественных или доброкачественных) в настоящее время или в анамнезе. • Наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе в анамнезе (например, молочной железы или матки), или подозрение на них. • Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе. • Кровотечения из влагалища неясной этиологии. • Гиперчувствительность к этоногестрелу, этинилэстрадиолу и/или к какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата. • Беременность, в том числе предполагаемая. • Период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности п Новаринга® у девочек-подростков в возрасте до 18 лет). • Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ ритонавир и дасабувир. В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения Новаринга®, вагинальное кольцо должно быть немедленно удалено.

СА ОСТОРОЖНОСТЬЮ • факторы риска развития тромбоза и тромбозомболии: наследственная предрасположенность (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у братьев/сестер или у родителей), курение, ожирение, дислипидемия, адекватно контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма; • тромбозомболии поверхностных вен; • сахарный диабет без сосудистых осложнений; • хронические заболевания печени при нормальных показателях функции печени; • желтуха и/или зуд, вызванные холестазом; • желчекаменная болезнь; • порфирия; • системная красная волчанка; • гемолитико-уремический синдром; • хорея Сиденгама (малая хорея); • потеря слуха вследствие отосклероза; • (наследственный) ангионевротический отек; • хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); • серповидноклеточная анемия; • хлостазма; • послеродовой период; • состояния, которые могут затруднять применение вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Риск развития ВТЭ и АТЭ. Риск развития опухолей. Ангионевротический отек и анафилаксия. Гепатит С. Применение Новаринга® следует прекратить до начала терапии комбинацией препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и может быть возобновлено приблизительно через 2 недели после завершения лечения комбинацией этих лекарственных препаратов. Другие состояния: гипертриглицеридемия (или наличие в семейном анамнезе), развитие стойкого клинически значимого повышения АД. Состояния, которые развиваются или ухудшаются во время беременности, болезнь Крона и язвенный колит, острые или хронические заболевания печени, рецидив холестаической желтухи и/или зуда, вызванного холестазом, хлостазма. Состояния женщины, при которых она не сможет правильно ввести кольцо или при которых кольцо может выпасть, непреднамеренное введение Новаринга® в уретру, в мочевого пузырь, вагинит. Требуется медицинское обследование/консультация. Новаринг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путем. Снижение эффективности, изменения характера менструаций, повреждение, выпадение кольца.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления: вагинальная инфекция, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, болезненные менструальноподобные кровотечения, боль в области малого таза, выделения из влагалища, дискомфорт при применении вагинального кольца, выпадение вагинального кольца.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Контрацепция. Препарат Новаринг® предназначен для женщин репродуктивного возраста (безопасность и эффективность препарата изучалась у женщин в возрасте от 18 до 40 лет).



*Создавая для жизни

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр.1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 7100, факс +7 (495) 916 7094
www.msd.ru

RU-TR1-00138; 07-2020

Окончание с с. 14

зитивные сексуальные ощущения. По результатам опроса большинство мужчин (71%) не чувствовали кольцо во время половых контактов и 23% испытывали крайне редкие ощущения, описывая их при этом как нейтральные (53%) или даже приятные (40%). Важно отметить, что свыше 88% участниц были довольны либо очень довольны использованием ВГК, а 94% партнеров не возражали против его наличия (Samacho D.P., 2007). Итальянские ученые считают, что приспособление является физиологическим стимулятором для женщин, может оказывать незначительное трение на стенки влагалища и половой член, стимулируя коитус. Кроме того, по мнению Sabatini R. (2004), выделяемые им гормоны увеличивают количество вагинальной смазки. Значительная часть женщин (88%) указывала, что присутствие кольца во влагалище доставляло более выраженные сексуальные ощущения (Kestelyn E., 2018).

Таким образом, повышение вагинальной секреции является не патологическим признаком, а скорее явлением, отражающим рост популяции лактобактерий под влиянием повышения локальной концентрации эстрогенов, и потенциально может способствовать профилактике вагинального дисбиоза.

ЭПИТЕЛИЙ ШЕЙКИ МАТКИ



Thom O.M. Dieben (2002): «Никакие существенные изменения в цитологии шейки матки не были связаны с использованием НоваРинг».

Комментарии. Поскольку ВГК располагается в верхней трети влагалища — в непосредственной близости от влагалищной части шейки матки, — нередко возникает вопрос о возможном влиянии устройства на цервикальный эпителий. Обсервационное исследование Dieben T.O.M. (2002) показало изменение его цитологических характеристик с нормальных на LSIL в общей сложности у 1,3% субъектов, а на HSIL или карциному *in situ* — у 0,4%.

Состояние цервиковагинального эпителия на фоне применения кольца изучалось в открытом мультицентровом исследовании с участием 1200 здоровых женщин при длительности наблюдения 1 год (Roumen F.J., 2001), а затем в рамках крупного открытого международного протокола, 2322 участницы которого также применяли ВГК на протяжении 13 циклов (Dieben T.O.M., 2002). Анализ цервикальных мазков, полученных при скрининге (перед включением в исследование, через 6 мес. и при его завершении) позволил сделать вывод, что НоваРинг не повышал риск цервикальной патологии. Об отсутствии отрицательного влияния ВГК на состояние шейки матки, в т.ч. у пациенток с ее доброкачественными заболеваниями, свидетельствуют и результаты краткосрочных российских клинических испытаний. Более того, по данным кольпоскопии через 6 мес. использования влагалищного кольца отмечены положительная динамика в эпителизации эктопии и благоприятное влияние на эндометриодные гетеротопии (Егорова А.Т., 2007; Юрасова Е.А., 2008).

Согласно медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ данное устройство может применяться женщинами с цервикальным эктропионом и цервикальной интраэпителиальной неоплазией (WHO, 2015).

Результаты кольпоскопических, цитологических и микробиологических исследований среди 2322 женщин, использовавших НоваРинг в течение

Частота нормальных показателей методов исследования при использовании вагинального контрацептивного кольца, % (Archer D., 2002)



13 циклов, свидетельствовали об отсутствии патологических изменений в мазках из шейки матки и нарушений микробиоценоза влагалища у большинства участниц (97%) (Martin D.H., 2015).

ПРИЕМЛЕМОСТЬ

Frans J.M.E. Roumen (Нидерланды, 2012): «Приемлемость вагинального контрацептивного кольца столь же высока, как и КОК, и после структурированного консультирования многие женщины предпочитают его оральному контрацептиву или пластырю».

Комментарии. Как в протоколах сравнения, так и в работах, базирующихся на рутинной клинической практике, показан высокий уровень приемлемости и комплаенса, ассоциированный с ВГК. Согласно результатам 2 исследований, проведенных в Северной Америке и Европе, из 1950 женщин, заполнивших анкету для оценки приемлемости вагинального кольца, 96% были удовлетворены им; 97% собирались рекомендовать этот метод другим (Novak A., 2003). Исходно 66% респонденток воспринимали КОК как наилучший вари-

ант контрацепции, а через 3 цикла использования кольца доля отдававших предпочтение ВГК составила уже 81%. По завершении исследования простоту использования кольца отметили 97% участниц. Приемлемость улучшалась с течением времени как непосредственно в рамках исследований (поскольку женщины приобретали опыт и беспокойство уменьшалось), так и на протяжении хронологического периода — по мере популяризации устройства (Griffin J.B., 2018).

Основными преимуществами вагинального метода контрацепции большинство опрошенных в ходе все-российского исследовательского проекта считали отсутствие ежедневного контроля за применением, простоту использования и оптимальную управляемость циклом.

Проф. Г.Н. Минкина (2014) полагает, что «при принятии решения женщина воспринимает удобство использования контрацептивного метода как не менее важный аспект, чем его эффективность, переносимость, преимущества для здоровья и риски».

Место встречи — FMF



В сложный период пандемии COVID-19 Фонд медицины плода (Fetal Medicine Foundation — FMF) проводит постоянное обучение посредством еженедельных бесплатных вебинаров в интернете. Общение специалистов проходит каждое воскресенье с 15:00 по британскому времени (это соответствует 17:00 МСК) и длится 60–80 минут. Выступления спикеров сопровождаются синхронным переводом на другие языки, включая русский. Встречи проводятся под председательством проф. Kypros Nicolaides и других международных опинион-лидеров.

На мероприятии, состоявшемся 12 июля 2020 г., освещались следующие темы:

- Внедрение скрининга преэклампсии в I триместре беременности — д-р Gavin Guu (Великобритания)
- Ограничение роста плода — проф. Ahmet Baschat (США)
- Гистология плаценты и осложнения у близнецов — проф. Liesbeth Lewi (Бельгия)
- Профилактика преждевременных родов при многоплодной беременности — проф. Kypros Nicolaides и David Wright (Великобритания)

Приводим некоторые тезисы этих докладов.

АСПИРИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРЕЭКЛАМПСИЮ

Исследование ASPRE, в котором приняли участие 26 941 беременных из

Англии, Бельгии, Италии, Испании, Греции и Израиля, доказало эффективность применения аспирина с целью профилактики преэклампсии (ПЭ). Прием препарата (150 мг/сут) с 12-й по 36-ю неделю беременности женщинами с высоким риском ПЭ, подтвержденным результатами скрининга по алгоритму FMF на сроке 11–13 недель, снизил частоту возникновения этого состояния в период до 34-й недели на >80% и до 37-й — на >60%.

ПРОГЕСТЕРОН УМЕНЬШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований с участием 974 пациенток с одноплодной беременностью и сонографически короткой шейкой

матки в середине гестационного срока (≤ 25 мм) показал, что интравагинальное введение прогестерона достоверно снижало риск преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности. При этом нежелательных последствий для развития плода выявлено не было.

ПРОФИЛАКТИКА МАКРОСОМИИ ПУТЕМ БОРЬБЫ С ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение во время беременности ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных последствий как для матери, так и для ребенка. Если традиционные методы снижения массы тела — диета и физические упражнения — не приводят к желаемым результатам, в качестве альтер-

нативы может выступать метформин. Препарат снижает резистентность к инсулину и широко применяется в лечении гестационного сахарного диабета, поликистозных заболеваний яичников без роста частоты врожденных дефектов и иных нарушений течения беременности. Существует взаимосвязь гипергликемии на фоне повышенной резистентности к инсулину и ожирения, что может быть причиной зависимости между ним и макросомией плода, а также другими осложнениями внутриутробного развития и гестационного процесса.

Посмотреть трансляцию этого и других вебинаров можно по ссылке: <https://fetalmedicine.org/courses-n-congress/fmf-webinars/russian-videos>

Информация о состоянии здоровья: кому и когда предоставлять?

Карина Рябинина, юрист

Режим врачебной тайны накладывает на медицинские организации серьезные ограничения на получение информации о пациенте сторонними лицами. Тем не менее количество юридических субъектов, которым могут быть предоставлены подобные сведения, постепенно расширяется, чему способствует, в частности, судебная практика.



ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

Кто вправе получить информацию о пациенте?

Согласно ст. 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» данные о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, а также иные сведения, полученные при медицинском обследовании, наблюдении и лечении, составляют врачебную тайну. Передача такой информации без согласия пациента либо его законного представителя допускается лишь в некоторых случаях: при угрозе распространения инфекционных заболеваний, по запросу органов дознания и следствия, суда и др.

Ст. 22 указанного законодательного акта дает право каждому лицу запрашивать в медицинской организации сведения, относящиеся к состоянию собственного здоровья. Важно знать, что Законом РФ N 271-ФЗ от 31 июля 2020 г. в содержание ст. 2 были внесены изменения, согласно которым законным представителям становится доступна информация о здоровье детей, достигших 15 лет, а в случае если они больны наркоманией — до их совершеннолетия. При этом прежний механизм правового регулирования предполагал получение согласия подростка на предоставление этих данных. Таким образом, внесенные поправки позволяют родителям реализовать возможность заботиться о здоровье своих детей.

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ

Несмотря на урегулирование основных вопросов, в законодательстве всегда сохраняется ряд спорных моментов. В частности, нормы, имеющие отношение к медицинской тайне, могут вступать в конфликт с положениями об обязанности врача предоставлять органам Министерства внутренних дел информацию относительно лиц, касающихся совершения противоправных действий, в результате которых наступило ухудшение состояния их здоровья. Перечень подобных сведений содержится в п. 2 Приказа Минздрава N 565н от 17 мая 2012 г. В данном случае речь идет о возможных преступлениях, совершенных в отношении пациентов, —

например, изнасиловании (п. 12). Тем не менее объем таких ситуаций не ограничивается указанными положениями: п. 14 документа указывает, что врач должен сообщать и о других признаках причинения вреда здоровью, если предполагается, что они вызваны противоправными действиями.

К примеру, можно рассмотреть такую ситуацию, когда МВД, прокуратура, органы исполнительной власти в сфере здравоохранения и т.п. требуют от медицинского учреждения передачи сведений об абортax у всех без исключения несовершеннолетних пациенток. Законно ли это? Опираясь на установленную ФЗ от 21 ноября 2011 г. N 323 врачебную тайну, а также на положения Приказа Минздрава N 565н от 17 мая 2012 г., можно прийти к выводу, что передача информации возможна в случаях, когда есть подозрение в совершении противоправных действий в отношении таких пациенток.

СУДЕБНЫЕ РЕШЕНИЯ

Несколько спорных ситуаций, отраженных в медицинской практике

Близкие родственники могут запрашивать документы после смерти

Положения о неразглашении врачебной тайны после смерти пациента были оспорены в Конституционном суде РФ. По результатам рассмотрения спора он указал, что до внесения поправок в законодательство определяется особый порядок предоставления сведений подобного рода.

По просьбе жены (мужа), членов семьи покойного или лиц, указанных в его информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство, следует выдавать для ознакомления медицинские документы умершего с предоставлением возможности самостоятельного изготовления копий или фотографий. Если медорганизация ведет электронный документооборот, запрашиваемые данные должны выдаваться в электронном виде. Отказ в названной процедуре может быть признан законным лишь тогда, когда при жизни человек запретил раскрыть врачебную тайну.

Законопроект N 987162-7 с соответствующими поправками, рекомендо-

ванными Конституционным судом, был внесен в Государственную Думу 11 июля 2020 г. Правительством РФ.

За информацией следует обращаться непосредственно в медицинское учреждение

В Комитет по здравоохранению поступила жалоба от заявителя следующего содержания. Пациент, к которому по вызову полиции выезжала врачебная бригада, просил предоставить ему сведения о проводившем манипуляции лице, а также высказал просьбу об ознакомлении с медицинской документацией относительно вызова данной бригады.

Организация в предоставлении испрашиваемых сведений отказала; такое же решение вынесла первая судебная инстанция. Отказывая в удовлетворении заявленных требований, суд пришел к выводу, что, поскольку в компетенцию Комитета не входит ознакомление истца с затребованными медицинскими документами, то на него нельзя возложить такую обязанность. В апелляции с этим согласились, добавив, что ведение документации и ознакомление с ней граждан не относятся к полномочиям данной организации. При этом гражданин имеет право озна-

комиться с медицинскими сведениями спорного характера, обратившись непосредственно в медицинское учреждение.

Доверенность равнозначна письменному согласию

Данный спор был рассмотрен судом апелляционной инстанции. Первоначально 2 марта 2016 г. представитель по нотариальной доверенности письменно обратился к главврачу женской консультации о предоставлении индивидуальной карты беременной, которая находилась на дородовом наблюдении. Документы запрашивались для ознакомления и снятия фотокопий.

Руководитель медучреждения в предоставлении запрашиваемой информации отказал. После этого представитель подал в суд и в первой инстанции также получил отказ. Смысл объяснительной части постановления заключался в том, что только пациентка имеет право получать сведения о состоянии своего здоровья и здоровья ребенка, для чего требуется лично обратиться в медицинское учреждение. Возможен и такой вариант, когда предоставляется письменное согласие на разглашение врачебной тайны в пользу конкретных лиц. Было отмечено, что выданная доверенность не равнозначна подобному согласию на передачу сведений, составляющих врачебную тайну.

Иное мнение высказали в апелляции: доводы о том, что представитель мог осуществить полномочия по доверенности только с предварительного письменного обращения пациентки, противоречат понятию представительства. Таким образом, запрашивающий мог ознакомиться со сведениями, касающимися здоровья его доверительницы. Кроме того, он был вправе обратиться в медицинскую организацию с письменной просьбой о получении документов спорного характера.

PUBLISHING HOUSE

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов

- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Фолиевая кислота и беременность: больше, чем профилактика дефектов нервной трубки

Г.Б. Дикке

Акушерам-гинекологам хорошо известна связь между дефектами нервной трубки (ДНТ) плода и гипергомоцистеинемией вследствие дефицита фолатов, а также защитное действие фолиевой кислоты (ФК) в отношении других пороков развития. Ее прием рекомендуется на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности. Однако ВОЗ и международные профессиональные сообщества настаивают на приеме ФК на протяжении всего периода гестации и 4–6 недель послеродового периода либо в течение всего времени грудного вскармливания. Какими же уникальными свойствами обладает ФК и какие другие осложнения беременности она способна предотвратить?

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФК

ФК необходима для создания и поддержания в здоровом состоянии новых клеток, поэтому ее наличие особенно важно в периоды быстрого развития организма — на стадии внутриутробного развития и в раннем детстве. Эритроцитарные клетки-предшественницы, вызревающие в костном мозге, при ее недостатке увеличиваются в размере и образуют мегалобласты, что приводит к мегалобластной анемии.

Фолиевая кислота (точнее, ее метаболиты) участвует в процессах репликации нуклеиновых кислот, синтезе белков, гисто- и органогенезе плода, репарации хромосом — восстановлении поврежденных и разрывов молекул ДНК при нормальном внутриклеточном синтезе или в результате воздействия физических/химических агентов.

Высокий уровень гомоцистеина на ранних сроках гестации в условиях дефицита ФК согласуется с гипотезой о том, что гипергомоцистеинемия ведет к поражению сосудистой плацентарной системы (дисфункция эндотелия), а также росту частоты потери беременности (ОР = 2,1; 95% ДИ: 1,2–3,6), низкой массы тела ребенка при рождении (ОР = 2,0; 95% ДИ: 1,2–3,3), преэклампсии (ОР = 2,7; 95% ДИ: 1,4–5,0) и отслойки плаценты (ОР = 3,1; 95% ДИ: 1,6–6,0) (Dodds L. et al., 2008; Vollset S.E. et al., 2000).

Масса тела ребенка при рождении имеет положительную корреляцию ($r = 0,512$) с содержанием ФК и витамина B_{12} в крови матери на протяжении III триместра беременности (ОШ = 11,0; 95% ДИ: 4,81–25,15 для дефицита ФК, ОШ = 4,1; 95% ДИ: 1,67–10,0 — для дефицита B_{12}). Скорректированное ОШ для низкого значения этого показателя увеличивается на 1,5% на каждую единицу снижения фолата сыворотки (Ahmed A. et al., 2011).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ СУТОЧНАЯ НОРМА ПОТРЕБЛЕНИЯ ФК

В последние годы многие нормы содержания микронутриентов, включая

ФК УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ ОМЕГА-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК достоверно снижают частоту плацента-ассоциированных осложнений за счет протекции эндотелия сосудов плаценты, поэтому добавление в рацион беременной во II и III триместрах комбинации метафолин + ФК + Омега-3 ПНЖК считается оправданным в аспекте профилактики преэклампсии, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета и др. и благоприятного влияния на развитие нервной системы ребенка. Все это определяет необходимость приема ФК на протяжении всей гестации, а также дополнительную дотацию ПНЖК со II триместра.

соединения ФК, в рационе и пищевых добавках были уточнены. ВОЗ заметно снизила дозу необходимого количества фолатов: для лиц старше 11 лет она составляет 200 мкг/сут, для беременных — 400 мкг/сут (табл. 2). Именно столько фолиевой кислоты рекомендуется принимать и российскими нормативными документами (2008)¹. Большие дозы (4–5 мг) показаны женщинам для профилактики повторных рождений детей с ДНТ. Это положение было основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в 1991 г. Однако в 2018 г. была опубликована статья Dolin C.D. с соавт. (США), в которой утверждается, что по последним данным при более высоких дозах (выше 1 мг) абсорбция ФК не повышается, в связи с чем поступление ее в организм увеличиваться не может. Авторы предлагают клиницистам пересмотреть свою зависимость от этой устаревшей рекомендации и следовать установленным нормам приема 400 мкг/сут для всех пациенток или 800 мкг в сочетании с оценкой фолатного статуса для женщин с известным риском (ДНТ в анамнезе).

Добавки 400 мкг ФК во время беременности снижают:

- на 13 и 31% — частоту преждевременных родов при приеме ФК до зачатия и при высоком ее уровне в крови в III триместре соответственно (ОШ = 0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91, ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,36–0,94) по данным систематического обзора и метаанализа (25 РКИ, когортные и «случай–контроль», $n = 562068$) (Li B. et al., 2019);
- на 15% — частоту рождений детей с низкой массой тела (ОШ = 0,85; 95% ДИ: 0,80–0,90) по результатам по-

пуляционного исследования 2017 г. с участием 200 589 беременных женщин (Li N. et al., 2017);

- на 71% — риск аномалий плода по сравнению с отсутствием лечения, приемом плацебо или микроэлементов (без ФК) (ОШ = 0,29; 95% ДИ: 0,15–0,56) по итогам систематического обзора и метаанализа (4 РКИ, $n = 7110$) (De-Regil L.M. et al., 2015);
- на 30% — риск преэклампсии (ОР = 0,7; 95% ДИ: 0,53–0,93, $p = 0,01$) в составе поливитаминов по результатам систематического обзора и метаанализа (1 РКИ и 13 когортных исследований, включавших 160 562 и 149 320 женщин) (Liu C. et al., 2018);
- на 20% — риск самопроизвольного выкидыша (ОР = 0,8; 95% ДИ: 0,71–0,90) по данным РКИ ($n = 2756$) (Gaskins A.J. et al., 2014).

ФОЛАТ, ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА, МЕТАФОЛИН

Фолат — общее название группы химически родственных соединений на основе структуры ФК. Пищевой фолат — это производное тетрагидрофолата. Животные и человек получают его с пищей либо благодаря синтезу микрофлорой кишечника. В значимых количествах эти вещества содержатся в зеленых листовых овощах, некоторых цитрусовых, бобовых, хлебе из муки грубого помола, дрожжах, печени. Среднее потребление фолатов с пищей женщинами (Европа, $n = 2009$) составляет 156,3 мкг/сут при суточной потребности 200 мкг для небеременных (Partearroyo T. et al., 2017).

Фолиевая кислота — синтетическая пищевая добавка, которая присутствует в искусственно обогащенных (фортифицированных) пищевых продуктах и фармацевтических БАД. Фолат, поступающий с пищей, и ФК изначально неактивны и нуждаются в биологической трансформации с образованием активных метаболитов. При этом ФК сначала должна быть преобразована в дигидрофолат (ДФФ), а затем в тетрагидрофолат (ТГФ) посредством ферментативного восстановления — процесса, катализируемого ферментом ДГФ-редуктазой (ДФФР). После этого из ТГФ может образовываться биологически активный L-метилфолат с помощью метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Продуктами метаболизма ФК являются и другие фракции фолатов (10-формилгидрофолат, 5,10-метилентетрагидро-

фолат — 5,10-МТГФ и др.), участвующие в образовании ДНК, обменных процессах, производстве метионина из гомоцистеина, делении клеток. Биодоступность фолиевой кислоты варьирует от 30 до 98%.

Метафолин (или кальциевая соль L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, L-5 МТГФ) — активная форма восстановленного фолата, циркулирующего в плазме. Эта молекула непосредственно вступает в метаболический процесс и участвует в цикле обезвреживания гомоцистеина и синтезе метионина. Биодоступность метафолина составляет 100%, а пиковая концентрация в 7 раз выше по сравнению с ФК независимо от генотипа (NB!).

Особенности метаболического действия фолиевой кислоты и метафолина в организме представлены в табл. 1.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Ген *MTHFR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, играющего ключевую роль в обмене ФК. Дефицит МТГФР ведет к снижению метилирования ДНК и избыточному накоплению гомоцистеина — промежуточного продукта синтеза метионина, что связано с дефектами развития плода, прежде всего незаращением нервной трубки. Кроме того, в случае сниженной активности энзима во время беременности усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды.

От 40 до 60% населения имеют полиморфизмы генов, нарушающие превращение ФК в ее активную форму L-метилфолат. Гетерозиготная форма полиморфизма *MTHFR* встречается с частотой 56%, гомозиготная — 16%. Однако в рутинной практике исследование характера экспрессии генов фолатного цикла, как и определение содержания гомоцистеина в сыворотке у беременных, НЕ рекомендуется.

Учитывая высокую распространенность явления полиморфизма в общей популяции и опасения по поводу сниженной концентрации метилфолата, новые исследования в данной области были сосредоточены на изучении добавок именно этого вещества (а не фолиевой кислоты) в качестве средства профилактики осложнений, связанных с дефицитом фолатов.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ МЕТАФОЛИН АЛЬТЕРНАТИВОЙ ФК?

По мнению ряда исследователей, носители определенных генетических полиморфизмов, связанных с особенностями метаболизма, или имеющие сниженную абсорбцию фолата могут извлечь большую выгоду при приеме 5-МТГФ вместо ФК. В суточной дозе 208 мкг (эквивалент 200 мкг ФК) 5-МТГФ показал такую же эффективность снижения уровня гомоцистеина, как и ФК в дозе 400 мкг/сут,

Таблица 1. Особенности метаболического действия ФК и метафолина в организме

ФК и ее метаболиты	Метафолин
<ul style="list-style-type: none"> • метаболизм и синтез пуринов • синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) • синтез белка и метаболизм аминокислот • репарация хромосом • гисто- и органогенез плода (профилактика ВПР плода) 	<ul style="list-style-type: none"> • преодолевает метаболические дефекты, вызванные полиморфизмом <i>MTHFR</i> • снижает уровень гомоцистеина • снижает вероятность маскировки гематологических симптомов дефицита витамина B_{12} • уменьшает взаимодействие с лекарственными средствами, ингибирующими дигидрофолатредуктазу* • восстанавливает <i>in vivo</i> функцию эндотелиальных клеток

*ингибиторы дигидрофолатредуктазы — метотрексат, пеметрексед

у гомозиготных пациенток, а дозы 5-МТГФ 416 и 208 мкг одинаково эффективны. Концентрация фолата в эритроцитах увеличивается в большей степени после приема 5-МТГФ по сравнению с ФК (Lamers Y. et al., 2006); при этом сохраняется длительный (на протяжении 6 мес.) эффект после прекращения лечения у женщин с гетерозиготным полиморфизмом (Litynski P. et al., 2002).

Метафолин является альтернативой ФК в профилактике ДНТ плода, однако, учитывая важную роль других метаболитов, он не может рассматриваться как единственный источник фолатов.

Stacey J. Bell (Бостон, США) советует «назначать витамины для беременных, содержащие L-метилфолат вместе с фолиевой кислотой, женщинам с семейным и индивидуальным анамнезом дефектов нервной трубки или для профилактики других осложнений на протяжении всей беременности» (2011).

ФК И МЕТИЛФОЛАТ В СОСТАВЕ ПОЛИВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

В первой половине XX в. были открыты все известные к настоящему времени витамины — около 20. Из 92 природных элементов 81 обнаружен в организме человека, 36 имеют клиническое значение, при этом 15 являются «эссенци-

альными». В 1930-х гг. были созданы первые поливитаминно-минеральные комплексы (ПВМК). Однако в 2010 г. Консультативный комитет по диетическим руководствам (США) отметил, что данные, позволяющие рекомендовать такие препараты для здоровой популяции, на данный момент недостаточно, подчеркнув тем не менее ценность некоторых из них для групп риска. ВОЗ (2016) считает нецелесообразным добавление нескольких микроэлементов для улучшения материнских и перинатальных исходов и определяет необходимость дополнительных исследований. В частности, не было доказано влияние на исходы беременности витаминов А, Е, С, цинка, марганца, хрома и др. Более того, безопасность многих из них не доказана и их использование во время беременности не рекомендуется FDA. Осторожность в отношении широко распространенного рутинного приема сложных витаминно-минеральных комплексов является оправданной (ACOG, 2015).

Однако, с другой стороны, следует учитывать, что дефицит фолата обычно сочетается с недостатком других микронутриентов из-за его сильной связи с плохим питанием и мальабсорбцией (National Institute of Health, 2020). Анализ литературы показал, что большинству беременных показан комплекс из 6 витаминов

Таблица 2. Рекомендации по приему фолатов женщинами репродуктивного возраста и беременными с низким риском ДНТ

Показания	Суточная доза**	Продолжительность приема	Уровень доказательности
Фертильные женщины 15–45 лет*, не использующие контрацепцию	400 мкг	Постоянно	III A
Женщины и мужчины-партнеры***, планирующие беременность	400 мкг	За 2–3 мес до зачатия и до 12 нед беременности	II 2A
	400 мкг	В течение следующих сроков беременности и 4–6 нед после родов	

*Без индивидуальной или семейной истории рисков для чувствительных к дефициту ФК врожденных дефектов (при высоком риске ДНТ рекомендуются высокие дозы фолатов)

**Рекомендуется прием ФК в составе поливитаминов, включая 2,6 мкг/сут витамина В₁₂ (уровень доказательности II 2A)

***Добавки ФК принимает только женщина

и 2 микро/макроэлементов — фолаты (ФК + метафолин 1:1), витамины В₁₂, В₆, В₂, витамин D, Омега-3 ПНЖК (докозагексаеновая кислота), йод (калия йодид). Также продемонстрировано, что защитный эффект ФК в присутствии других витаминов (В₁, В₂, В₅, С и никотинамид) повышается на 20% благодаря синергизму их действия (Громова О.А. и др., 2018).

Кальций рекомендуется дополнительно назначать при высоком риске преэклампсии.

Во то же время «лишние» микроэлементы могут нарушать стабильность витаминов, так как катализируют их разрушение (ФК, пиридоксина гидрохлорид, холекальциферол, эргокальциферол). Кроме того, может иметь место антагонизм между составляющими ПВМК (кальцием

и магнием), в том числе вследствие окислительно-восстановительных реакций.

Академик В.Н. Серов также подчеркивает: «Как правило, у женщин детородного возраста и беременных встречаются не дефицит одного витамина, а полигиповитаминозные состояния. Поэтому целесообразен прием не отдельных веществ, а их комплексов» (2017).

Оптимальный способ дотации фолатов при беременности — комбинация метафолина с синтетической ФК (1:1), необходимых витаминов и минералов в препаратах Фемибийон® Наталкер I и II, не содержащих микронутриенты с недоказанной эффективностью, а также компоненты, назначение которых не рекомендовано.

1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. <https://www.rospotrebнадзор.ru/>

Необходимо включать в рацион беременной комбинацию ФК + метафолин в соотношении 1:1 с этапа прегравидарной подготовки и на протяжении всей гестации, а также в период грудного вскармливания.

Ваша пациентка может подарить ребенку больше, чем свои красивые глаза

По данным недавнего исследования здоровье ребенка в течение жизни может быть на 75% предопределено эпигенетикой, например, взаимодействием генов с образом жизни матери.¹

Рекомендуйте вашей пациентке принимать специально подобранные комбинации питательных веществ на разных стадиях беременности:²

- ФЕМИБИОН 1 содержит 400 мкг фолатов с оптимальным соотношением 1:1 (метафолин + фолиевая кислота) для создания необходимого уровня в организме³
- ФЕМИБИОН 2 содержит фолаты в количестве 400 мкг (метафолин + фолиевая кислота) для поддержания деления клеток и роста тканей, а также ДГК в количестве 200 мкг для развития головного мозга и зрения ребенка⁴, начиная с 13-й недели беременности.

femibion®
Для поколения здоровых детей



СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.

1. Приблизительно на 25% здоровье ребенка в течение жизни предопределено генетическими факторами, а до 75% может быть обусловлено взаимодействием его генов с образом жизни матери. Образ жизни включает питание, здоровую массу тела матери и младенца, воздержание от курения и отсутствие стресса. (Teh AI et al. Genome Res, 2014; 24(7):1064-1074).
2. В качестве добавки к разнообразной и сбалансированной диете и здоровому образу жизни.
3. Прием фолиевой кислоты в качестве добавки повышает уровень фолатов в организме матери. Низкий уровень фолатов в организме матери является одним из важных факторов риска в отношении дефектов нервной трубки у развивающегося плода. Как следствие, женщинам рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты в количестве 400 мкг в сутки в течение, по меньшей мере, 1 месяца до зачатия и до 3 месяцев после него. Существуют и другие (напр., наследственные) факторы повышения вышеуказанного риска.
4. Потребление матерью ДГК способствует нормальному развитию головного мозга и глаз у плода и у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Полезный эффект достигается при ежедневном потреблении ДГК Омега-3 в количестве 200 мг в дополнение к рекомендованной суточной дозе жирных кислот Омега-3 (ДГК и ЭПК) для взрослых, составляющей 250 мг.

Беременным рекомендован прием холина в период пандемии коронавируса

Американский журнал психиатрических исследований (*Journal of Psychiatric Research*) опубликовал новую работу ученых факультетов психиатрии и акушерства/гинекологии Университета Колорадо. Ее темой стал прием беременными холина. Авторы выяснили, может ли повышенное количество этого нутриента в рационе при гестации обезопасить развивающийся мозг плода в случае развития у женщины вирусного инфекционного заболевания.

Ученые наблюдали за переболевшими вирусными инфекциями дыхательных путей в период беременности. В качестве теста был применен индикатор развития и поведения новорожденных IBQ-R, низкие показатели которого у годовалого ребенка свидетельствуют о возможных будущих проблемах с вниманием и социальной адаптацией. Было продемонстрировано, что дети женщин, перенесших подобные заболевания, но получавших во время беременности дополнительные дозы холина, впоследствии имели более высокие результаты опросника IBQ-R по сравнению с теми, чьи матери обладали недостаточными запасами этого вещества

в организме. Исследователи подчеркивают, что повышенная тревожность и депрессивность среди реконвалесцентов таких инфекций не повлияли в дальнейшем на показатели младенцев в этих тестах. Кроме того, по результатам исследования, интрагравидарный прием холина защищает развивающийся мозг плода от патологического влияния инфекционного процесса даже на раннем этапе гестации. С учетом полученных данных беременным в период пандемии COVID-19 рекомендовано дополнительно принимать холин.

Источник: <https://www.foodnavigator-asia.com/Article/2020/06/09/Study-recommends-pregnant-women-take-choline-during-pandemic>

У женщин обнаружен ген, ослабляющий действие контрацепции

Ученые выяснили причину феномена, при котором для некоторых женщин с определенным набором генов применение контрацептивных препаратов может оказаться неэффективным. Информацию об этом опубликовало издание *Obstetrics & Gynecology*. Исследование научной команды из Колорадского университета посвящено особенностям действия гормональных контрацептивов. Согласно приведенным данным, в 5% случаев прогестин расщепляется в женском организме быстрее необходимого, поэтому эффективность этих средств снижается.

В ходе испытаний 350 участницам вживляли в область плеча имплантаты с прогестином и этоноргестрелом, после чего брали кровь для определения уровня гормонов. В результате у некоторых женщин было выявлено повышение активности гена *CYP3A7*1C*, влияющего на реализацию действия гормональной контрацепции. Именно он, как полагают, играет ключевую роль в ее сбоях, поскольку обладает способностью расщеплять прогестины противозачаточных препаратов. Считается, что *CYP3A7*1C* функционирует лишь во внутриутробном

периоде, но отдельные варианты сохраняют свою активность по достижении более зрелого возраста.

По мнению исследователей, установление подобной закономерности позволит подобрать более эффективные средства от нежелательной беременности. Вероятно, в более или менее отдаленном будущем врач-гинекологи, составляя план контрацепции, смогут опираться на индивидуальную генетическую карту конкретной пациентки.

Источник: <https://journals.lww.com/greenjournal/pages/default.aspx>

Несостоятельный рубец на матке

Под ред. Е.Ю. Глухова, С.Н. Буяновой, Л.С. Логутовой, Н.А. Щукиной, Г.Б. Дикке. 2020. 288 с. ISBN: 978-5-9704-5701-6



В руководстве содержатся сведения по эпидемиологии, этиологии и патогенезу несостоятельности шва (рубца) на матке после кесарева сечения. Подробно изложены методы диагностики, включающие ультразвуковые и функциональные исследования. Большое внимание уделено методикам хирургической коррекции с детальным описанием техники их выполнения. Освещены вопросы профилактики осложнений и реабилитации после оперативного вмешательства, ведения последующей беременности и родов.

Анемия беременных

(Серия «Синдромы: диагностика и лечение»). Р.Г. Шмаков, Г.Н. Каримова. 2020. 160 с. ISBN: 978-5-9704-5595-1



В книге рассмотрены классификация, эпидемиология и патофизиология анемии беременных, приведена диагностическая программа для пациенток с анемическим синдромом. Описано влияние этой группы состояний на течение и исходы беременности.

Хламидийная инфекция: эволюция взглядов

А.А. Хрянин, О.В. Решетников. 2-е изд., перераб. и доп. 2020. 208 с. ISBN: 978-5-9704-5594



Авторами на основе собственных исследований и данных мировой литературы представлена последовательность изменения научных взглядов на проблему уrogenитальной хламидийной инфекции. Рассматриваются актуальные вопросы эпидемиологии, патогенеза, лабораторной диагностики, лечения и профилактики.

Беременность высокого риска. Протоколы, основанные на доказательной медицине

Джон Т. Квинан, Кэтрин И. Спонг, Чарльз Дж. Локвуд. Пер. с англ. под ред. А.Д. Макацарии, В.О. Бицадзе. 2020. 560 с. ISBN: 978-5-9704-4659-1



Руководство посвящено различным нарушениям, осложняющим течение беременности, родов и послеродового периода. Особенностью издания является максимальная практическая направленность. Наличие протоколов позволяет систематически организовать информацию, что дает возможность минимизировать упущения при ведении пациенток в повседневной клинической практике.



Выбор главного редактора Галины Борисовны Дикке

Давай разведемся

Россия, 2019
Режиссер: Антон Пармас
Жанр: комедия
Награды: «Кинотавр-2019» — Приз за лучший дебют (А. Пармас) и Приз им. Григория Горина за лучший сценарий



Успешный врач-гинеколог Маша (роль которой исполнила Анна Михалкова) поглощена работой и не сразу замечает, что от нее уходит муж. Жизнь переворачивается вверх дном: на работе не готова уступить любимого человека красотке фитнес-тренеру. Женщина призывает на помощь полный боевой арсенал, включая потусторонние силы. Но новая жизнь открывает перед ней новые возможности...



Выбор профессора Юрия Юрьевича Табакмана

Э.М. Ремарк «Три товарища»

1932 г.

Роман «Три товарища» знаком, наверное, каждому. Этот шедевр литературного творчества Эриха Марии Ремарка можно перечитывать всю жизнь. И каждый раз нам будут открываться новые грани судьбы людей, прошедших через горнило испытаний. Людей, так и не сумевших уйти от призраков прошлого — военные воспоминания постоянно мучают главного героя, голодное детство стало причиной болезни его любимой... Но именно военное братство сплотило трех товарищей: Роберта Локампа, Отто Кестера и Готтфрида Ленца, которые готовы на все ради дружбы. Вопреки смертельному дыханию войны отовсюду постоянно пробивается неистребимая жажда жизни.

