

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Открыт Центр  
клинического  
наставничества  
Project ECHO**

**Клинические протоколы  
диагностики и лечения:**

- **Миома матки**
- **Невоспалительные  
заболевания матки**

**Инновации и тренды  
в клинической  
фармакологии  
вагинальных форм  
гестагенов**

**Заболевания шейки  
матки при беременности  
и современные методы  
их диагностики**



**№ 13 (74), 2016**

**Гинекология**



# Гайномакс

(Тиоконазол+Тинидазол)



## Лечение вагинальных инфекций в течение 3 дней



100 мг ТИОКОНАЗОЛ

150 мг ТИНИДАЗОЛ

### Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5 №019010 от 20.06.2012-20.06.2017

**Торговое название:** Гайномакс

**Лекарственная форма:** Суппозитории вагинальные

**Состав** Каждый суппозиторий вагинальный содержит активные вещества: Тиоконазол – 100,0 мг; Тинидазол – 150,0 мг.

### Показания к применению:

- кандидозный вульвовагинит, вызванный возбудителем *Candida albicans*
- бактериальный вагиноз, вызванный возбудителями *Gardnerella vaginalis* или анаэробными бактериями
- трихомонадный вагинит, вызванный *Trichomonas vaginalis*
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

### Противопоказания:

повышенная чувствительность к активным компонентам или их производным, другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы; нарушения гемопоэза в настоящее время или в анамнезе; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность I триместр, период лактации

### Способ применения и дозы:

Интравагинально. Препарат назначают по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней.

**Альтернативная схема:** по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней.

### Побочное действие:

Гайномакс хорошо переносится при интравагинальном применении. Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень тинидазола в плазме крови очень низкий.

*Не известно (не установлено по имеющимся данным):*

- местное жжение, жжение в мочеиспускательном канале, отек, раздражение слизистой влагалища, локальный зуд, выделения из влагалища, диспареуния, никтурия, вагинальные боли.

### Лекарственные взаимодействия:

Из-за абсорбции тинидазола при использовании с дисульфидом может возникнуть воздействие на центральную нервную систему (например, психотические реакции).

Увеличивают концентрацию тинидазола в плазме крови: циметидин, кетоконазол. Уменьшают концентрацию тинидазола в плазме крови: холестерамин, фосфенитоин, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, индукторы/ингибиторы CYP 3A4.

Тинидазол увеличивает концентрации в плазме крови: аценокумарола, анизиндиона, дикумарола, фениндиона, фенпрокумона, варфарина, циклоспорина, флуороурацила, лития, такролимуса.

Из-за абсорбции тиоконазола при использовании с оксикодоном может развиваться увеличение концентрации оксикодона в плазме крови и замедление его клиренса.

### Применение в педиатрии:

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

**Особые указания для беременных и кормящих:** Во II - III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача и только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку тинидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 72 часа после окончания курса лечения.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Предприятие-производитель:** Эмбил Илач Сан.Лтд. Шти., Текирдаг, Турция.

**Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.**

**Разрешение № 751 от 28.07.2016-20.06.2017 гг.**



Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсева Гульмира

**Редакционный совет:**  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нуртолқын

**Журналисты:**  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, пр. Достык, 97Б  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 13 (74), 2016  
Гинекология

*Уважаемые читатели!*



*Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии.*

*Мы еще раз убеждаемся в правильности нашего решения выделить отдельным выпуском журнал о женском здоровье. В рамках IX Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который состоялся 26–27 октября 2016 г. в Алматы, кроме вопросов диагностики и лечения в клинике внутренних болезней, были обсуждены актуальные вопросы акушерства и гинекологии.*

*Научная секция для гинекологов вызвала большой интерес у слушателей.*

*В Клубе гинекологов мы освещаем актуальную тему невынашивания беременности, где раскрываются теоретические аспекты молекулярно-генетических причин этой проблемы.*

*Любой врач согласится, что важно не только эффективно, но и рационально проводить лечение. Вашему вниманию представлена сравнительная фармакоэкономическая оценка методов лечения эндометриоза, что может привести к значительному снижению издержек и, следовательно, к значительной экономии бюджета здравоохранения.*

*Для практических врачей мы представляем ряд статей о терапии вагинального герпеса, вагинальных белей, ХВН во время беременности и др.*

**Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).**

*Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!*

*С уважением, Дуйсева Гульмира*

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Миома матки .....	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Невоспалительные заболевания матки .....	14

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Открыт Центр клинического наставничества Project ECHO .....	19
Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дисбиоз влагалища – теория и практика .....	25

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения специфических медикаментозных методов лечения эндометриоза. <i>Е.Н. Андреева, М.В. Авксентьева</i> .....	30
Современные аспекты профилактики субинволюции матки у родильниц с высокой степенью риска развития данной патологии в послеродовом периоде. <i>Е.Н. Борис, Л.И. Воробей, Л.Н. Онищук, А.В. Сотниченко</i> .....	38
Prescribing of FDA-approved and compounded hormone therapy differs by specialty. <i>Ginger D. Constantine, David F. Archer, Shelli Graham, Brian A. Bernick, Sebastian Mirkin</i> .....	43
Генитальный герпес: современная концепция терапии. <i>О.И. Летяева, О.Р. Зиганишин, Ю.В. Кудревич, О.А. Гизингер</i> .....	50

## ОБЗОРЫ

Нарушения ритма сердца у беременных. <i>П.А. Мозутова, Н.Г. Потешкина</i> .....	56
Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов. <i>В. И. Опрышко, Д. С. Носивец</i> .....	60
Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы). <i>А.Д. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова</i> .....	68
Профилактическое назначение антибиотиков при операции кесарева сечения. <i>С.Ш. Исенова, Г.М. Исина, Т.Б. Дженалаев, А.Е. Сейталиева</i> .....	78

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Хроническая венозная недостаточность и беременность. <i>Г.С. Котова</i> .....	84
Эффективная локальная терапия вагинальных белей. <i>А.Л. Тихомиров</i> .....	87

## КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DQA1, DQB1, DRB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности в казахской популяции. <i>Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.В. Ге, А.Т. Садырбекова</i> .....	90
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай беременности с частичным пузырным заносом. <i>Н.В. Кривоносова, К.Ф. Голосеев, Р.В. Морозова, Д.В. Томашевский, И.Б. Васина, О.В. Сандомирская</i> .....	94
---	----

НОВОСТИ .....	98
---------------	----



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# X Международный Конгресс 2017

## «Человек и Лекарство – Казахстан»

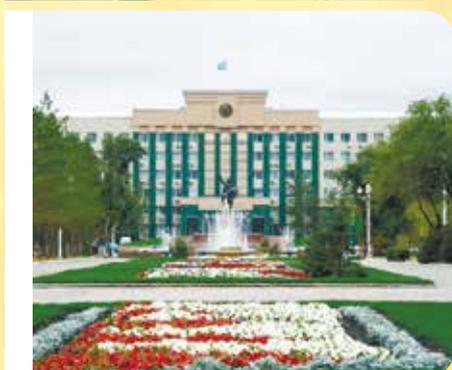
**Мастер-классы,  
круглые столы,  
симпозиумы**



**11 апреля  
г. Кызылорда**



**13–14 апреля  
г. Караганда**



**19 апреля  
г. Уральск**

**21 апреля  
г. Актобе**

**26 апреля  
г. Усть-  
Каменогорск**

**28 апреля  
г. Павлодар**

### **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, терапия

**Конгресс-оператор:**



# Клинический протокол диагностики и лечения: Миома матки

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития РК  
от 9 июня 2016 года  
Протокол №4

## 1. Содержание

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

### Коды МКБ-10

- D25 Лейомиома матки.  
D25.0 Подслизистая лейомиома матки.  
D25.1 Интрамуральная лейомиома матки.  
D25.2 Субсерозная лейомиома матки.  
D25.9 Лейомиома матки неуточненная.

### Коды МКБ-9

- 39.7944 Эндovasкулярная эмболизация сосудов тазовых органов, маточных артерий.  
68.4110 Лапароскопическая консервативная миомэктомия или гистерорезекция субмукозных узлов.  
68.51 Лапароскопическая вагинальная гистерэктомия.  
68.411 Лапароскопическая полная гистерэктомия.  
67.30 Другие виды иссечения или деструкции пораженного участка или ткани шейки матки.  
67.39 Другие методы иссечения или деструкции пораженного участка или ткани шейки матки.

- 68.31 Лапароскопическая надвлагалищная экстирпация матки.  
68.41 Лапароскопическая полная абдоминальная гистерэктомия.  
68.29 Другие виды иссечения или деструкции пораженного участка матки.  
68.30 Надвлагалищная абдоминальная ампутация матки.  
68.39 Другие и неопределенные абдоминальные гистерэктомии.  
68.40 Полная абдоминальная экстирпация матки.  
68.49 Другие и неопределенные полные абдоминальные гистерэктомии.  
68.50 Влагалищная экстирпация матки.  
68.59 Другие вагинальные гистерэктомии.  
68.81 Экстирпация матки с перевязкой внутренних подвздошных артерий.  
68.90 Другая и неуточненная экстирпация матки.  
69.09 Другие виды дилатации и кюретажа матки.

**3. Дата разработки протокола:** 2013 год (пересмотрен 2016 г.).

**4. Пользователи протокола:** ВОП, акушеры-гинекологи, онкологи.

**5. Категория пациентов:** взрослые.

**6. Шкала уровня доказательности:**

Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований.

Уровень доказательности	
I	Доказательства, полученные, по меньшей мере от одного тщательно рандомизированного контролируемого исследования
II-1	Данные из хорошо разработанных контролируемых исследований без рандомизации
II-2	Данные, полученные из хорошо разработанных когортных исследований (проспективных или ретроспективных) или исследований случай-контроль, предпочтительно полученных из нескольких научных медицинских центров или нескольких исследовательских групп
II-3	Доказательства, полученные посредством сравнения количества или места локализации с или без вмешательства. Очевидные результаты в неконтролируемых исследованиях (такие как результаты лечения пенициллином в 1940-е годы) также могут быть включены в эту категорию

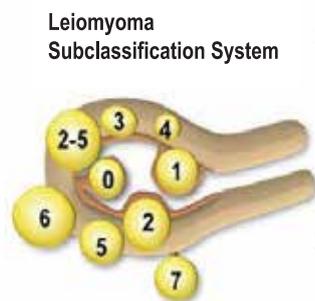
III	Мнения авторитетных специалистов, основанные на клиническом опыте, наглядных исследованиях или отчеты экспертных комитетов
-----	--

Классификация рекомендаций	
A	Высокий уровень доказательности для применения клинических превентивных действий
B	Хороший уровень доказательности для применения клинических превентивных действий
C	Данное доказательство конфликтует и не позволяет дать конкретную рекомендацию за или против применения клинических превентивных действий
D	Хороший уровень доказательности, не рекомендуемый для применения клинических превентивных действий
E	Высокий уровень доказательности против применения клинических превентивных действий
L	Недостаточный уровень доказательности (в качестве или количестве) для того, чтобы дать рекомендации, однако другие факторы могут повлиять на принятие решения

**7. Определение:** Миома матки (лейомиома) – моноклональная доброкачественная опухоль из гладкомышечных волокон матки [1].

### 8. Классификация [1, 2]:

- По локализации и направлению роста:
  - подбрюшинная (субсерозная) – рост миоматозного узла в сторону брюшной полости под серозную оболочку матки;
  - подслизистая (субмукозная) – рост миоматозного узла в сторону полости органа под слизистую оболочку матки;
  - внутристеночная (интерстициальная) – рост узла в толще мышечного слоя матки.
- Согласно FIGO (2011 г.) [2].



Тип	Код в классификации	Характеристика
Субмукозный	0	Подслизистая миома на ножке, локализованная полностью в матке
	1	Интрамуральная миома, выступающая в полость матки более 50%
	2	Интрамуральная миома, выступающая в полость матки менее 50%
Другой	3	Интрамуральная миома, контактирующая с эндометрием; полностью внутристеночная
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины менее 50%
	6	Субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины более 50%
	7	Субсерозная миома на ножке
	8	Специфическая миома (например, цервикальная)
Гибридный		Вовлечены как эндометрий, так и серозная оболочка. В коде указывают две цифры через «дефис». Первая цифра отображает связь с эндометрием, вторая — с серозной оболочкой.

- По клиническим проявлениям:
  - бессимптомная миома матки (50–80% случаев) – без клинических проявлений;
  - симптомная миома матки (20–50% случаев) – с клиническими проявлениями.

### 9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне

#### 1) Диагностические критерии (УД – III)

##### Жалобы:

- аномальные маточные кровотечения;
- тазовая боль;
- тяжесть внизу живота;
- увеличение живота;
- нарушение функции мочевого пузыря (дисзурия);
- нарушение функции кишечника (дисхезия);
- бесплодие.

##### Анамнез:

- Значимыми моментами анамнеза являются:
- отсутствие беременности и родов;
  - раннее менархе;
  - увеличение частоты менструации;
  - длительность дисменореи;
  - отягощенная наследственность;
  - повышенная масса тела;
  - артериальная гипертензия;
  - сахарный диабет;
  - возраст (пик заболеваемости 40–50 лет).

##### Физикальное обследование:

- Бимануальное влагалищное исследование:
- матка увеличена в размерах, с неровными контурами за счет плотноватых узлов.

**Лабораторные исследования:**

- ОАК – снижение гемоглобина (анемия различной степени выраженности) при отсутствии экстрагенитальной патологии.

**Инструментальные исследования:**

- УЗИ (трансвагинальное, трансабдоминальное, трансвагинальное соногистерография с контрастированием):
  - чувствительность и специфичность 98–100%. (УД – А);
  - небольшие гетерогенные эхо-сигналы в пределах границ миометрия;
  - гипоехогенная и гетерогенная экоструктура матки с неровными контурами;
  - признаком нарушения питания миоматозного узла является наличие кистозных областей в пределах миом.

NB! при размерах миомы матки больше 12 недель предпочтительно производить трансабдоминальное УЗИ (УД – С).

NB! трансвагинальная соногистерография с контрастированием (введение физиологического раствора в полость матки) имеет высокую диагностическую значимость при субмукозных узлах и позволяет дифференцировать от полипов эндометрия.

NB! субмукозная миома матки имеет меньшую экзогенность, чем полипы и окружающий эндометрий, и тщательный осмотр позволяет визуализировать ее «продолжение» в окружающем миометрии.

- МРТ – при наличии атипичных форм образований малого таза и брюшной полости (УД – С).

**2) Диагностический алгоритм:**



**3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [3]:**

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Аденомиоз	Одинаковая клиническая картина, отсутствие специфических симптомов	УЗИ, МРТ Гистологическое исследование	Характерно отсутствие кровотока в ЦДК режиме при аденомиозе, утолщение переходной зоны эндометрия
Рак матки/ Саркома матки	Отсутствие специфических симптомов	Анамнез, УЗИ, МРТ	Быстрый рост опухоли, атипичная сонографическая картина на МРТ, как нечеткие границы и прорастание в смежные органы
Полип эндометрия	Отсутствие специфических симптомов	УЗИ, МРТ	Хорошо очерченное полиповидное образование со структурой, схожей с эндометрием.

**4) Тактика лечения:** Лечение женщин с миомой/лейомиомой должно быть индивидуализированным на основе симптоматики, размера и расположения миомы, возраста, желания пациента, потребности в сохранении способности к деторождению или матки, доступности терапии, а также опыт врача (УД – IIIВ) [1, 4, 5].

**Немедикаментозное лечение:** нет.

**Медикаментозное лечение:**

Показания к медикаментозной терапии миомы матки:

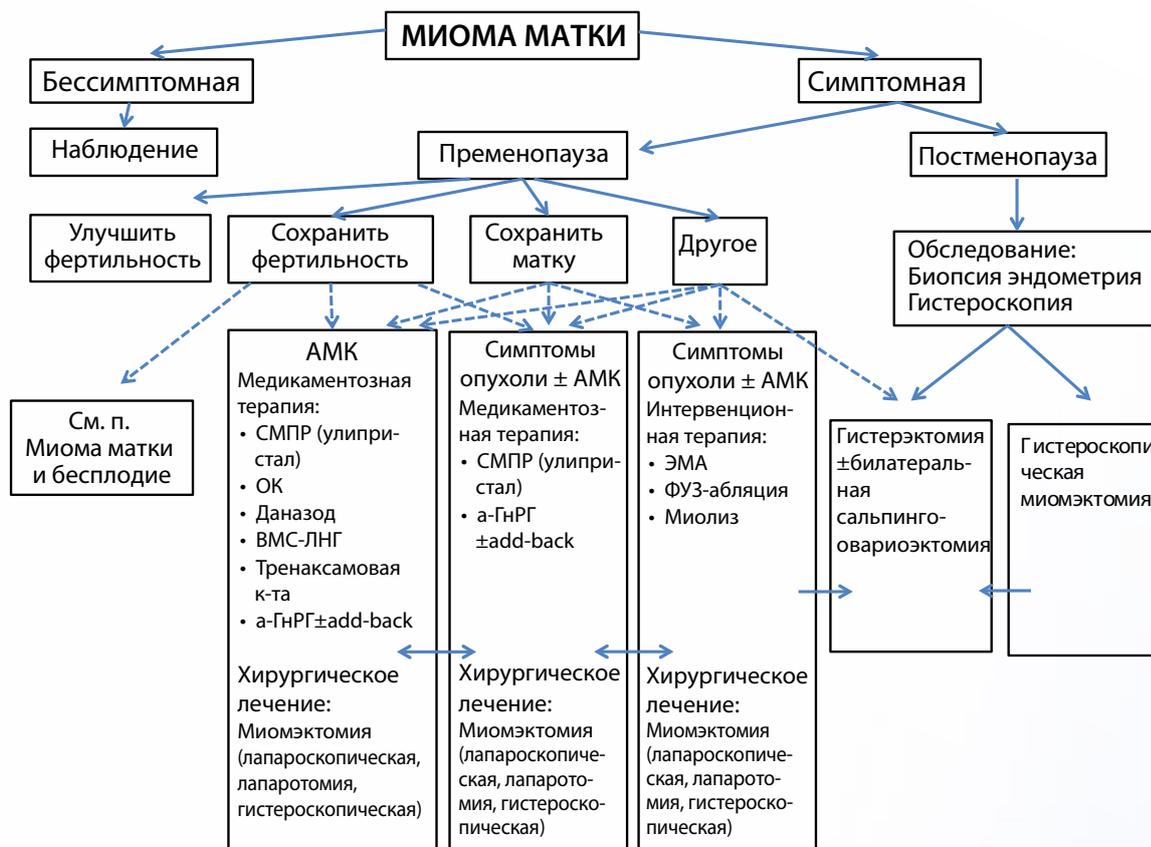
- желание больной сохранить репродуктивную функцию;
- миома матки, которая не превышает размеров

12 недель беременности;

- миома, сопровождающаяся экстрагенитальными заболеваниями с высоким анестезиологическим и хирургическим риском;
- медикаментозная терапия как подготовительный этап к операции или как реабилитационная терапия в послеоперационном периоде после консервативной миомэктомии.

Эффективное лечение женщин с аномальным маточным кровотечением, вызванным миомой, включает: левоноргестрел-содержащие внутриматочные системы (УД – I) аналоги гонадолиберина, (УД – I) селективные модуляторы рецепторов прогестерона, (УД – I) оральные контрацептивы, (УД – II-2) проге-

### Тактика лечения женщин с миомой



стины, (УД – II-2) и даназол (УД – II-2) [1].

NB! Эффективными методами лечения симптомной миомы матки являются селективные модуляторы прогестинных рецепторов и гонадотропин-рилизинг гормона аналогов (УД – I).

NB! Лечение а-ГнРГ эффективно уменьшает размер узлов и маточное кровотечение, но применяется не более 6 месяцев в связи с развитием синдрома медикаментозной менопаузы при длительном применении (УД – А).

NB! Улипристала ацетат эффективно останавливает маточное кровотечение, уменьшает объем миомы матки и увеличивает время предоперационной подготовки пациентов, что важно при наличии анемии у пациентов и/или наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии (УД – А).

NB! ОК и ВМС-ЛНГ эффективны в отношении маточных кровотечений, но неэффективны в уменьшении объемов миоматозных узлов.

NB! Даназол – уменьшает объем узлов на 20–25%, эффективно снижает объем тяжелых менструальных

кровотечений, однако недостаточно данных в отношении эффективности длительной терапии миомы.

NB! Медикаментозная терапия является методом выбора у женщин, не подлежащих хирургическому лечению или отказывающихся от него. Стоит отметить, что размеры миомы возвращаются к прежним в течение 6 месяцев после прекращения терапии (УД – С).

Перечень основных лекарственных средств:

- улипристала ацетат – 5 мг;
- а-ГнРг – 11,25 мг;
- ВМС с левоноргестрелом – 52 мг;
- Даназол;
- этинилэстрадиол диеногест 2 мг;
- этинилэстрадиол гестоден 75 мг;
- этинилэстрадиол дезогестрел 150 мкг.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- НПВС;
- препараты железа;
- тренакса.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях на амбулаторном уровне:



5) Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

Таблица 1. Таблица сравнения препаратов

Наименование ЛС	УД	Прекращение симптомов	Уменьшение размеров узла	Максимальная длительность терапии	Возможные побочные эффекты
Улипристала ацетат	A	+	+	4 курса по 3 мес.	Головная боль, тошнота, изменение настроения, РАЕС
a-ГнРг	A	+	+	6 мес.	Симптомы медикаментозной менопаузы
ВМС с ЛНГ	B	+	-	5 лет	Нерегулярные мажущие выделения, экспельсия
КОК	B	+	-	Не ограничена, если нет противопоказаний со стороны ЭГЗ	Тошнота, головная боль, масталгия
Даназол	A	Исследований мало	+	6 мес.	Андрогенный побочный эффект
Прогестагены с выраженным влиянием на эндометрий	B	+	Воздействие не доказано	6 мес.	Тошнота, головная боль, масталгия

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация онкогинеколога – при подозрении на гиперпластические процессы эндометрия или саркому матки.
- консультация терапевта – при анемии, для определения консервативного лечения.
- консультации смежных специалистов при наличии экстрагенитальных заболеваний.

6) Профилактические мероприятия: нет.

7) Мониторинг состояния пациента:

- женщины с бессимптомным течением миомы размерами до 12 недель при отсутствии других патологических образований органов малого таза требуют дальнейшего углубленного обследования для выявления другой патологии, с которой возможно связано развитие миомы матки, и соответственно, необходимо проводить ее лечение;
- они должны обращаться к врачу 1 раз в год, или в случае возникновения симптомов заболеваний чаще (УД – С);
- женщины с бессимптомной миомой более 12 недель должны консультироваться у специалистов индивидуально в согласованном режиме наблюдения, но не реже одного раза в год и получать консервативную терапию (УД – С) в случае отказа от операции или при наличии противопоказаний к ней.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- уменьшение или исчезновение симптомов заболевания;
- уменьшение размеров миомы матки или отсутствие роста узлов;
- предотвращение рецидивов заболевания.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- симптомная миома (с геморрагическим и болевым синдромом, наличием анемии, симптомов сдавления смежных органов) у женщин, завершивших репродуктивную функцию;
- размер миомы 13–14 недель и более;
- наличие субмукозного узла;
- подозрение на нарушение питания узла;
- наличие субсерозного узла миомы на ножке (в связи с возможностью перекрута узла);
- быстрый рост (на 4–5 недель в год и более) или резистентность к терапии a-ГнРГ;
- миома в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия и/или опухолью яичников;
- бесплодие и/или невынашивание беременности вследствие миомы матки, деформирующей полость матки.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- маточное кровотечение;
- клиника острого живота (некроз узла, перекрут ножки узла);
- выраженные болевые синдромы (схваткообразные боли внизу живота при рождающейся миоме матки).

11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

1) Диагностические мероприятия:

Жалобы:

- кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота.

Физикальный осмотр:

- бледность кожных покровов и видимых слизистых;
- снижение артериального давления, тахикардия.

Осмотр и пальпация живота:

- шадящее положение женщины;
- болезненность при пальпации нижних отделов живота;
- положительные симптомы раздражения брюшины при перекуте ножки узла и некрозе узла.

## 2) Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

Инфузионная терапия кристаллоидами при массивном кровотечении:

- раствор натрия хлорид;
- натрия ацетат;
- натрия гидрокарбонат;
- калия хлорид;
- натрия ацетата тригидрат;
- калия хлорид;
- раствор Рингера Локка;
- раствор глюкозы;
- обезболивание при выраженном болевом синдроме: напроксен таблетки 0,25 мг и 0,5 мг;
- ибупрофен 5 мг/2 мл, ампулы; таблетка, 5 мг;
- антифибринолитическая терапия – для уменьшения кровопотери: тренакса таблетки 250 мг, 500 мг; 5 мл ампулы.

## 12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:** смотрите диагностические критерии на амбулаторном уровне.



2) **Диагностический алгоритм:**

3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- ОАК.

4) **Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- УЗИ малого таза трансвагинально и/или абдоминально;
- гистеросонография малого таза;
- гистероскопия;
- МРТ малого таза.

NB! В условиях стационара могут проводиться все виды лечебно-диагностических мероприятий при обо-

снованности и вынесении показаний с учетом имеющихся основных и сопутствующих заболеваний в рамках существующих клинических протоколов.

5) **Тактика лечения:** смотрите пункт 4.

**Немедикаментозное лечение:** нет.

**Медикаментозное лечение:**

- антибактериальная профилактика послеоперационных инфекционных осложнений;
- антибиотикотерапия при экстренной госпитализации по поводу некроза или перекута ножки узла;
- адекватная обезболивающая терапия;
- инфузионная терапия кристаллоидами и коллоидами по показаниям;
- коррекция анемии;
- профилактика тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

**Перечень основных лекарственных средств**

**Антифибринолитические препараты:**

- транексамовая кислота таблетки 250 мг, 500 мг; 5 мл ампулы.

**Препараты железа:**

- железа (II) сульфат сухой + аскорбиновая кислота таблетка 320 мг/60мг;
- железа (II) сульфата гептагидрат + аскорбиновая кислота сироп, 100 мл, железа сульфат капли, 25 мл, флаконы.

**Коллоидные и кристаллоидные растворы (в суммарном объеме до 1500–2000 мл):**

- раствор натрия хлорид;
- натрия гидрокарбонат;
- калия хлорид;
- натрия ацетата тригидрат;
- калия хлорид;
- раствор глюкозы.

**Анальгетики:**

- напроксен таблетки 0,25 мг и 0,5 мг;
- ибупрофен 5 мг/2 мл, ампулы; таблетка, 5 мг.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- СМПР (улипристал ацетат 5 мг);
- гемотрансфузия (в соответствии с показаниями).

NB! Анемия должна быть скорректирована до плановой операции (УД – II-2А). Селективные модуляторы рецепторов прогестерона и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона эффективны при коррекции анемии и их следует применять до операции (УД – I-А).

NB! Использование вазопрессина, бупивакаина и адреналина, мизопростол, перидервикального жгута или тромбиновые матрицы уменьшают потерю крови при миомэктомии и должны быть предусмотрены (УД – I-А).

**Хирургическое вмешательство**

Хирургическое планирование должно быть основано на точной установке местоположения, размера и количества миоматозных узлов (УД – III-А). В случаях необходимости использования морцелляции для удаления миоматозного узла из брюшной полости, пациент должен быть проинформирован о возможных рисках и осложнениях, в том числе о том факте, что в редких случаях миомы могут содержать элементы злокачественности и что лапароскопическая морцелляция может распространять рак, по-

тенциально ухудшая их прогноз (УД – III-B).

**Выскабливание полости матки**

Показания:

- при маточном кровотечении.

**Гистерэктомия**

Показания:

- женщины, завершившие детородную функцию;
- быстрый рост миомы в менопаузе у женщин, не применяющих заместительную гормональную терапию (даже при отсутствии симптоматики);
- подозрение на наличие лейомиосаркомы.

NB! Женщинам с бессимптомной миомой матки, при низком уровне подозрения на злокачественный процесс, удаление матки не показано [1].

NB! Гистерэктомию не нужно рекомендовать в качестве профилактики возможного будущего роста миомы.

**Виды гистерэктомии:**

- вагинальная гистерэктомия;
- абдоминальная гистерэктомия;
- существуют четкие показания и противопоказания;
- ВГ с лапароскопической асистенцией.

NB! Выбор вида гистерэктомии, вне зависимости от доступа (влагалищный, лапароскопический или лапаротомный) должен быть основан на опыте, предпочтениях хирурга и объективном статусе пациентки (размеры и количество миоматозных узлов, предшествующие оперативные вмешательства, экстрагенитальная патология и т.п.). По возможности, предпочтительнее использовать наименее инвазивный подход к лечению.

**Миомэктомия**

**Показания:** женщины, страдающие невынашиванием беременности или бесплодием, с наличием одного или более миоматозных узлов, деформирующих полость матки (наиболее часто подслизистой миомы), миомэктомия может способствовать повышению фертильности и успешного исхода беременности [1].

NB! Миомэктомия, как хирургический метод лечения, позволяет сохранять фертильность, эффективно устраняя симптомы, связанные с миомой матки (УД – С).

Это вариант лечения для женщин, которые хотели бы сохранить орган или фертильную функцию, но несет риск, возможного дальнейшего вмешательства (УД – II-2). Нет никаких доказательств того, что лапароскопический доступ для осуществления миомэктомии является более эффективным в сравнении с лапаротомным (УД – С). Миомэктомия является альтернативой гистерэктомии для женщин, желающих сохранить орган, независимо от детородных планов [1]. Женщины должны быть информированы о риске возможного расширения объема операции до гистерэктомии во время плановой миомэктомии. Это будет зависеть от интраоперационных находок и хода операции.

**Гистероскопическая миомэктомия**

**Показания:** симптоматическая внутриматочная миома матки, подслизистые миомы (типы 0, I и II) до 4-х до 5 см в диаметре [1].

NB! Следует с осторожностью проводить в случаях, когда толщина между миомой матки и серозной оболочкой менее чем 5 мм.

**Лапароскопическая миомэктомия**

**Показания:** миомы в сложных локализациях (нижний сегмент или шейка матки), множественные узлы и/или узлы больших размеров (>10 см).

Лапароскопическая миомэктомия имеет преимущества перед лапаротомной миомэктомией с точки зрения меньшей кровопотери, послеоперационной боли, меньшим количеством общих осложнений, быстрым восстановлением и значительным косметическим преимуществом (УД – B).

Разрывы матки во время беременности и в родах после лапароскопической миомэктомии связаны с неадекватным ушиванием глубоких дефектов при интрамуральной форме миомы или чрезмерном применении электрохирургической энергии (УД – С). Соблюдение 6-месячного интервала от миомэктомии до наступления беременности, способствует лучшему восстановлению миометрия.

**Другие виды лечения:**

**Эмболизация маточных артерий**

**Показания:** симптомная миома матки, при желании пациенток, которые желают сохранить орган, но не планирующих в последующем беременность.

NB! Женщин, выбирающих ЭМА для лечения миомы, следует проконсультировать относительно возможного риска снижения фертильности и исходов беременности (УД – II-3A).

**Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук с МРТ ассистенцией (ФУЗ-абляция)**

**Показания:** размер миомы матки меньше или равный 10 см и общий размер матки меньше или равный 24 недель.

**7) Показания для консультации специалистов:**

**8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- острый ДВС-синдром;
- нарушения сознания, судороги;
- ранний послеоперационный период.

**11. Индикаторы эффективности лечения:**

- уменьшение размеров миомы матки (при ЭМА, ФУЗ абляции);
- уменьшение или исчезновение симптомов заболевания;
- удаление миомы матки и/или матки.

**12. Дальнейшее ведение:**

Специфической профилактики нет. Пациенткам рекомендуется обязательное обращение к врачу при появлении аномального маточного кровотечения, патологических выделений из половых органов и других симптомов повторного возникновения миомы матки после лечения.

**13. Медицинская реабилитация:** нет.

**14. Паллиативная помощь:** нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- а-ГнРГ – агонисты-гонадотропин-рилизинг гормонов

КОК – комбинированные оральные контрацептивы  
 ОК – оральные контрацептивы  
 ВМС – внутриматочная система  
 ДВС – синдром внутрисосудистого свертывания  
 ВГ – вагинальная гистерэктомия  
 АГ – абдоминальная гистерэктомия  
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
 ЭМА – эмболизация маточных артерий  
 АД – артериальное давление  
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
 ПВ – протромбиновое время  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
 СМРП – селективный модулятор рецепторов прогестерона  
 ЭГЗ – экстрагенитальная патология  
 РАЕС – Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (изменения в эндометрии, связанные с антагонистическим действием на рецепторы прогестерона)

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Дошанова Айгерим Мжаверовна – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии по интернатуре АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Токтарбеков Галымжан Кабдулманович – врач акушер-гинеколог высшей категории, филиал КФ «УМС» ННЦМД.
- 3) Тулетова Айнуэр Серикбаевна – PhD, врач первой категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии АО «Медицинский университет Астана».

- 4) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский университет Астана», врач – клинический фармаколог высшей категории.

**17. Конфликта интересов:** нет.

**18. Список рецензентов:** Калиева Лира Каббасовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

**19. Указание условий пересмотра протокола:** Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список литературы**

1. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (2): 157–178.
2. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. The FIGO Classification System («PALM-COEIN») for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. Int. J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3–13.
3. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/567/diagnosis/differential.html>.
4. SOGC guideline on the management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility 2015.
5. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев. – М.: Редакция журнала «StatusPraesens», 2014.

**ПРИЛОЖЕНИЕ: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МИОМОЙ МАТКИ И БЕСПЛОДИЕМ [4].**

NB!

1. Субсерозные узлы не оказывают влияния на фертильность. Влияние на фертильность интрамуральных узлов не ясно. Поскольку применение медикаментозной терапии миомы связано с подавлением овуляции, снижением выработки эстрогена или нарушением чувствительности рецепторов эстрогена или прогестерона, а также прямым воздействием на эндометрий и процессы имплантации, медикаментозная терапия не может быть самостоятельным методом лечения миомы у пациентов с бесплодием (УД – III).
2. У женщин с бесплодием субмукозные миомы должны быть удалены, что повысит вероятность наступления беременности (УД – II-2).
3. Удаление субсерозных миом не рекомендуется (УД – III-D).
4. Крайне важно понимать, что хирургическое лечение миомы при бесплодии проводится только при наличии доказательств, подтверждающих улучшение исходов беременности путем хирургического вмешательства (УД – II-2D).
5. Если пациент не имеет никаких других вариантов, преимущества миомэктомии должны быть взвешены против последующих акушерских и хирургических рисков и решение должно быть строго индивидуальным (УД – III-C).
6. Хирургический подход к миоматозным узлам может быть вагинальным или абдоминальным. Абдоминальный подход может быть лапаротомическим или лапароскопическим. Выбор метода зависит от размера миомы, местоположения и умений врача.
7. Предоперационная тщательная оценка миомы имеет важное значение для принятия решения о лучшем подходе к лечению (УД – III).
8. У бесплодных пациенток показатели наступления беременности при лапароскопии и минилапаротомических подходах одинаковы, но лапароскопический метод связан с более быстрым восстановлением, меньшей послеоперационной болью (УД – II-2).
9. Широкое применение лапароскопии при миомэктомии может быть ограничено техническими трудностями этой процедуры. Отбор пациентов должен быть индивидуализирован в зависимости от количества, размера и расположения миомы и мастерства хирурга (УД – III-A).
10. Меньшая частота беременности, более высокая частота выкидышей, а также более неблагоприятных исходов беременности после эмболизации маточных артерий, чем после миомэктомии (УД – II-3). Исследования также показывают, что эмболизация маточной артерии приводит к потере овариального резерва, особенно у пациенток постарше (УД – III).
11. Пациенткам, планирующим беременность, не должна быть предложена эмболизация маточных артерий как вариант лечения миомы матки (УД – II-3E).

# Клинический протокол диагностики и лечения: Невоспалительные заболевания матки

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития РК  
от 9 июня 2016 года  
Протокол №4

## 1. Содержание

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

### Коды МКБ-10

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия  
N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия

### Коды МКБ-9

68.12 Гистероскопия  
68.16 Гистероскопия с биопсией (закрытая биопсия матки)  
69.52 Выскабливание матки  
68.19 Другие диагностические манипуляции на матке и поддерживающих ее структурах  
68.39 Другие и неопределенные абдоминальные гистерэктомии  
68.51 Лапароскопическая вагинальная гистерэктомия  
68.61 Лапароскопические абдоминальные гистерэктомии

**3. Дата разработки/пересмотра протокола:** 2013 год (пересмотрен 2016 г.).

**4. Пользователи протокола:** ВОП, акушер-гинекологи.

**5. Категория пациентов:** взрослые.

**6. Шкала уровня доказательности:**

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

## 7. Определение:

Основным невоспалительным заболеванием матки, за исключением шейки матки, согласно МКБ-10 является гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия – одна из форм патологических пролиферативных изменений эндометрия с преимущественной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромальным компонентом [1, 2].

## 8. Классификация [1–3]:

- 1 группа – гиперплазия без атипии (железистая гиперплазия эндометрия);
- 2 группа – атипичная гиперплазия (аденоматозная гиперплазия эндометрия).

## 9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

### 1) Диагностические критерии

#### Жалобы:

- кровотечения из половых путей.

#### Анамнез:

- возраст: перименопауза;
- повышенный индекс массы тела;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- дисфункция щитовидной железы;
- синдром поликистозных яичников (наличие данной патологии у родственников по женской линии) (УД – В) [1, 4].

**Физикальное обследование:** специфических симптомов нет.

**Бимануальное исследование:** специфических симптомов нет.

**Лабораторные исследования:** нет.

**Инструментальные исследования:**

**Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза** [1, 2] – определяет толщину эндометрия, эндометриально-маточного коэффициента, однородность структуры эндометрия, особенности эхогенности и контуров Мэхо [УД – А].

Перименопаузальный и репродуктивный период:

- увеличение толщины эндометрия более 16 мм/ультразвуковые признаки нарушения структуры эндометрия;
- ЭМК>0,33.

Постменопаузальный период:

- увеличение толщины эндометрия более 5 мм;

- ЭМК>0,15.

NB! Диагноз гиперплазии эндометрия требует гистологической верификации [1, 2, 6].

**Гистологическое исследование** соскоба из полости матки (УД – А) [1, 2] – отмечается увеличение ядер по сравнению с размерами клетки, полиморфизм величины и формы отдельных клеток, а также пролиферативные изменения эндометрия с преимущественной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромальным компонентом. Методами получения соскоба являются:

- мануальная вакуум аспирация эндометрия – проводится за 5–7 дней до менструации;
- пайпель-биопсия эндометрия – рекомендуется для мониторинга состояния эндометрия при проведении гормонотерапии. Применение ее на этапе скринингового обследования не рекомендуется в связи с несопадением результатов гистологического исследования образцов эндометрия, полученных при биопсии и кюретаже, в 18–42% случаев (УД – С).

### 2) Диагностический алгоритм:



### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гиперплазии эндометрия

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Прерывание беременности	Кровотечение из половых путей	УЗИ ОМТ; Кровь на ХГЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кровотечения из половых путей на фоне задержки менструации;</li> <li>• положительный тест на беременность;</li> <li>• симптомы беременности;</li> <li>• при УЗИ – наличие в полости матки плодного яйца/остатков плацентарной ткани;</li> <li>• кровь на ХГЧ положительный.</li> </ul>
Миома матки	Кровотечение из половых путей	УЗИ ОМТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличение размеров матки с обнаружением миоматозных узлов.</li> </ul>
Полип эндометрия	Кровотечение из половых путей	УЗИ ОМТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие в полости матки округлого или овального образования высокой эхоплотности.</li> </ul>
Аденокарцинома эндометрия	Кровотечение из половых путей	гистологическое исследование соскоба полости матки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие в полости матки округлого или овального образования высокой эхоплотности.</li> </ul>

**4) Тактика лечения:**

Выбор тактики лечения гиперплазии эндометрия зависит от возраста пациентки, степени развития болезни, возможного ее рецидива, гистологической картины. Медикаментозное лечение показано при гиперплазии без атипии и атипической гиперплазии в репродуктивном периоде [1–4]. При этом тактика и принцип лечения подбираются с учетом множества факторов: возраст пациентки, возможного его рецидива, результата гистологического исследования.

**Немедикаментозное лечение:** нет.

**Медикаментозное лечение:**

**1-я линия терапии:**

- ВМС с Левоноргестрелом (УД – А) – более высокие показатели регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечения, и оно связано с меньшим количеством побочных эффектов. Длительность минимум 6 мес.;
- непрерывное применение прогестагенов (УД – В), длительность минимум 6 месяцев.

**NB!** Другие виды лечения, такие как наблюдение, комбинированные оральные контрацептивы, GnRH агонист не могут применяться в рутинной терапии (УД – GPP) [1–3].

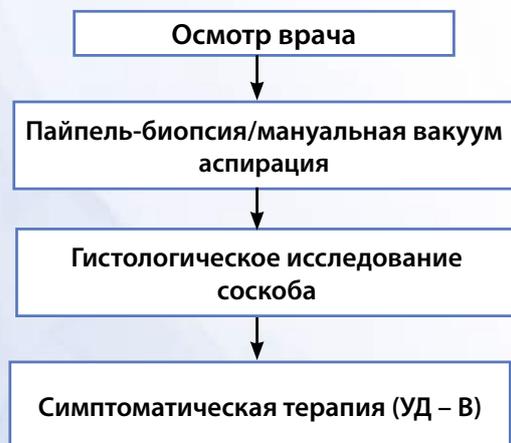
**Перечень основных лекарственных средств:**

- ВМС – ЛНГ 52 мг;
- дидрогестерон, таблетки 10–20 мг в сутки;
- микронизированный прогестерон драже 200 мг в сутки;
- норэтистерон таблетки 10–15 мг в сутки;
- ДМПА 150 мг в/м 1 раз в 90 дней.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- тренакса 3–4 мг в сутки – антифибринолитическая терапия, с целью уменьшения кровопотери (после регистрации в РК);
- препараты железа сульфат (II) – при анемии.

**Алгоритм действий при неотложных ситуациях:**



Другие виды лечения – нет.

**5) Показания для консультации специалистов:**

- консультация онкогинеколога – при выявлении атипической гиперплазии.

**6) Профилактические мероприятия:**

- проведение длительной гормонотерапии прогестагенами с целью профилактики рецидива гиперплазии эндометрия.

**7) Мониторинг состояния пациента:**

- наблюдение у врача акушера-гинеколога;
- трансвагинальное УЗИ;
- гистологический мониторинг через 3–6 месяцев при атипической гиперплазии;
- гистологический мониторинг через 6–12 месяцев при гиперплазии без атипии.

**NB!**

- Наблюдение за эндометрием, включая амбулаторную биопсию эндометрия (мануальная вакуум аспирация или пайпель-биопсия), рекомендуется всем после постановки диагноза гиперплазия без атипии (УД – С). При этом оно должно быть организовано как минимум с 6-месячными интервалами, хотя график наблюдения должен быть индивидуализирован и зависит от состояния пациентки. Только при условии двух отрицательных результатов последовательных биопсий с интервалом в 6 месяцев можно снять пациента с наблюдения (УД – GPP);
- Женщинам следует рекомендовать дальнейшее направление, если вагинальное кровотечение рецидивирует после завершения лечения, так как это может указывать на рецидив заболевания (УД – GPP).
- У женщин с повышенным риском рецидива, таких как: женщины с ожирением (ИМТ более 35) или пациенты, получавшие оральные гестагены, рекомендуются 6-месячные биопсии эндометрия. После двух последовательных отрицательных результатов биопсии с интервалом в 6 месяцев могут быть рекомендованы биопсии с годовым интервалом (УД – D).

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- отсутствие рецидива гиперплазии эндометрия в течение 1 года.

**10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:**

- 10.1 Показания для плановой госпитализации:
  - отсутствие возможности взятия соскоба из полости матки в амбулаторных условиях.
- 10.2 Показания для экстренной госпитализации:
  - кровотечение из половых путей, сочетающееся с выраженной анемией (выскабливание полости матки).

**11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:**

**1) Диагностические мероприятия:**

Жалобы: кровотечение.

**Физикальное обследование:**

бледность кожных покровов и видимых слизистых;

снижение артериального давления, тахикардия.

## 2) Медикаментозное лечение:

- тренакса раствор для инъекций 100 мг/мл 5 мл в/в кап.;
- раствор натрия хлорид 0,9%, натрия ацетат трихлорид, натрия гидрокарбонат, р-р калия хлорид, в V 1500–2000 мл – при признаках гемморагического шока.

## 12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

### 1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

**Жалобы и анамнез.**

**Жалобы** (в 10–30% течение бессимптомное):

- кровотечение из половых путей.

**Анамнез:**

- неэффективность медикаментозной терапии в виде рецидивирующих кровотечений;
- невозможность применения медикаментозной

### 2) Диагностический алгоритм:



### 3) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

МРТ/КТ органов малого таза (показано в случаях необходимости дифференциальной диагностики между гиперплазией с атипией и раком эндометрия I стадии) (УД – В), диффузное расширение изо или гипointенсивного сигнала от неизмененного эндометрия.

### 4) Тактика лечения:

При обширных формах, множественных полипозных образованиях, при срочных показаниях, связанных с угрозой жизни женщины из-за обильных кровотечений, показано – оперативное вмешательство. Предоперационная подготовка пациента заключается в гемостатической, антианемической терапии и в восполнении кровопотери:

- тренакса 3–4 мг в сутки с целью уменьшения кровопотери;
- кристаллоидные растворы (раствор натрия хлорид 0,9%, натрия ацетат трихлорид, натрия гидрокарбонат, р-р калия хлорид) в V 1500–2000 мл – при признаках гемморагического шока;
- препараты железа сульфат (II) – для коррекции анемии;
- гемотрансфузия – по показаниям.

терапии (из-за побочных эффектов);

- выраженная анемия;
- сопутствующая патология матки (миома матки больших размеров).

### Физикальное обследование:

- бледность кожных покровов и видимых слизистых.

### Лабораторные исследования:

- ОАК – снижение гемоглобина и гематокрита;
- гистологическое исследование соскоба эндометрия (УД – GPP).

### Инструментальные исследования:

- ТУЗИ ОМТ – смотрите п. 9.1;
- гистероскопии с выскабливанием полости матки – эндометрий утолщен в виде складок различной высоты, бледно-розового цвета. Могут определяться бахромчатые обрывки эндометрия, просматриваться большое количество протоков желез, железистые полиповидные тусклые разрастания желтоватого или сероватого цвета.

### Хирургическое лечение (УД – С):

Виды операции:	Показания:
Выскабливание полости матки	Обильные маточные кровотечения, требующие хирургического гемостаза.
Гистероскопия с выскабливанием полости матки	При отсутствии возможности взятия биопсии в амбулаторных условиях и необходимости выполнения внутриматочных манипуляций.
Гистерэктомия	нежелание сохранить свою фертильность; прогрессирование атипичной гиперплазии в течение периода наблюдения; отсутствие гистологической регрессии гиперплазии в течение 12 месяцев лечения; рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения прогестинами/прогестагенами; сохранение симптомов кровотечения на фоне медикаментозного лечения; при отказе проходить биопсию эндометрия и соблюдать медицинские рекомендации.

**NB! Гистероскопия:** Позволяет лучше визуализировать патологические участки, контролировать качество выскабливания с прицельным удалением возможных остатков пролиферативной ткани при минимальной травматизации здоровой ткани, а также выполнять внутриматочные манипуляции с применением лазера или электрохирургии. При этом не рекомендуется абляция эндометрия для лечения гиперплазии эндометрия, так как полное и тотальное разрушение эндометрия может привести к формированию внутриматочной адгезии, что может препятствовать дальнейшему гистологическому наблюдению (УД – GPP).

**NB! Гистерэктомия:** Не следует рассматривать в качестве первой линии терапии для гиперплазии без атипии, поскольку прогестагенотерапия индуцирует гистологическую и симптоматическую ремиссию у большинства женщин и позволяет избежать осложнений, связанных с серьезной операцией (УД – С). При атипичной гиперплазии эндометрия у женщин климактерического периода должна проводиться тотальная гистерэктомия из-за риска озлокачествления (УД – В). Предпочтительна лапароскопическая гистерэктомия – это связано с более короткой госпитализацией, меньше послеоперационных болей и быстрое восстановление (УД – В). Нет необходимости в интраоперационном замораживании анализа эндометрия или рутинной лимфаденэктомии (УД – С). Женщинам с атипичной гиперплазией показана тотальная гистерэктомия с двусторонним удалением придатков матки (УД – В). Для женщин в пременопаузе решение по удалению яичников должно быть индивидуализировано, но двустороннюю сальпингэктомию можно рассматривать как метод снижения риска новообразования яичников (УД – D).

**Другие виды лечения** – нет.

**6) Показания для консультации специалистов:**

Консультация гематолога – при выраженной анемии для коррекции лечения.

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- геморрагический шок;
- послеоперационный период.

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

остановка кровотечения, отсутствие рецидива.

**9) Дальнейшее ведение:**

длительная гормонотерапия прогестеронами/прогестинами, комбинированными оральными контрацептивами.

**13. Медицинская реабилитация** – нет.

**14. Паллиативная помощь** – нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ВМС ЛНГ – Внутриматочная система с левоноргестрелом  
 ТУЗИ ОМТ – Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза

ОАК – Общий анализ крови

GnRH – Агонист – агонисты гонадотропин релизинг-гормона

УД – Уровень доказательности

ДМПА – Депанированный медроксипрогестерон ацетат

ЭМК – Эндометриально-маточный коэффициент (отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки)

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Искаков Серик Саятович – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФНПРиДО АО «Медицинский университет Астана», врач высшей категории.
- 2) Тулетова Айнура Серикбаевна – PhD, ассистент кафедры акушерства и гинекологии интернаутуры АО «Медицинский университет Астана», врач первой категории.
- 3) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский университет Астана», врач, клинический фармаколог высшей категории.

**17. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**18. Список рецензентов:** Рыжкова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного и дополнительного образования РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский медицинский университет им М. Оспанова».

**19. Указание условий пересмотра протокола:**

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список литературы**

1. NCCOG GUIDELINES NUMBER 16 (September 2015) Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia.
2. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No.XX (Joint with the British Society for Gynaecological Endoscopy) April 2015.
3. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H., editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4<sup>th</sup> ed. [Lyon]: IARC; 2014.
4. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M., Holt V.L., Weiss N.S. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. Am J Epidemiol 2008; 168: 563–70.
5. КП «Нарушение менструального цикла», утвержденного Экспертным советом МЗ РК, протокол №10 от 04.06.2014 г.
6. Приказ МЗ Украины №676 от 31.12.2004 г. «Об утверждении клинических протоколов по неотложной помощи».

# Открыт Центр клинического наставничества Project ECHO

Казахский медицинский университет непрерывного образования (КазМУНО) в начале сентября презентовал в Алматы открытие Центра клинического наставничества Project ECHO для медицинских работников.



Открыла программу мероприятия ректор-председатель университета и председатель правления АО «КазМУНО» Раушан Исаева. «В проекте «ЭХО» (Project ECHO) участвует свыше 80 ведущих организаций, занимающихся лечением более 40 болезней. Он распространен на 15 стран мира. Сегодня нас слушает весь Казахстан, где в этом образовательном проекте будут совместно работать 24 специалиста, 24 веб-сайта из 16 регионов республики», – сказала глава КазМУНО, приветствуя участников открытия Центра клинического наставничества Project ECHO.

Заместитель директора Центров США по контролю и профилактике заболеваний Жанел Райт (Janet Wright) сообщила, что этим открытием Казахстан присоединяется к специалистам из Англии, США, Вьетнама, Намибии и другим и начинает Project ECHO первым в Центральной и Юго-Восточной Азии.

Директор казахстанского офиса UNAIDS Александр Голиусов дополнил приветствия коллег принципом «90×90×90» – 90% должны быть обследованы, 90% больных должны быть пролечены, 90% лечения должно быть эффективным», а региональный директор проекта «Содействие» ICAP (при Колумбийском университете, США) Анна Дерябина внесла предложение «... поддерживать команду, созданную при КазМУНО».

В рамках открытия Центра состоялся Круглый стол, посвященный ситуации по ВИЧ-инфекции в Казахстане, общему представлению Project ECHO и презентации Плана реализации проекта «Эхо» в республике.

Проект ECHO направлен на предоставление теоретической информации и совместный разбор сложных клинических случаев дистанционно с участием квалифицированных казахстанских и зару-

бежных экспертов-консультантов, что позволит практическим врачам центров СПИД расширить доступ к новейшей информации по вопросам клинического ведения пациентов с ВИЧ и предоставит им возможности для систематического получения качественной консультативно-методической помощи по наиболее значимым вопросам.

В сообщении «Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Казахстан. Актуальность вопросов повышения профессионального уровня медицинских работников» заместителя генерального директора Республиканского центра СПИД Ирины Петренко на Круглом столе для понимания масштаба проблемы содержалась официальная статистика. В Казахстане живет более 18 тысяч лиц с ВИЧ-инфекцией. Ее распространенность на 1000 человек составляет 104,7. В республике ежегодно тестируется более 2 млн. тестов, в первом полу-

годии текущего года проведено уже более 1,5 млн. тестов. Охват населения тестированием за это время составил 7%, а зарегистрирован уже 1351 случай ВИЧ-инфекции. В то же время, нуждающихся в антиретровирусной терапии среди лиц, живущих с ВИЧ – более 8 тысяч. Охват антиретровирусной терапией составляет в настоящее время 79%. Охват лечением ВИЧ-позитивных женщин расширен до примерно 95%. Все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, взяты на диспансерный учет и получают лечение, охват которым – стопроцентный.

Наибольший уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2008 году, он составлял 13,6 человек на 100 000 населения. В течение последних 5 лет уровень заболеваемости находится между 11 и 12 на 100 000 населения. Это связано с тем, что в республике изменилась политика тестирования, в сторону расширения охвата тестированием по отдельным группам.

В 2015 году наблюдался рост уровня заболеваемости до 13,6 на 100 000 населения. Явление – циклично, это связано с рядом факторов.

Заболеваемость в возрастной группе 15–49 лет, с наибольшим распространением ВИЧ-инфекции, в 2015 году – 22,0 на 100 000 населения.

В общей структуре ВИЧ-позитивных лиц преобладают мужчины – 69%, доля женщин составляет 31%. В динамике по годам, начиная с 2007 года, в структуре вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции увеличивается доля инфицированных женщин. Если в 2007 году доля мужчин составляла 70,4%, а доля женщин – 29,6%, то в динамике ситуация меняется и в 2015 году доля мужчин уменьшилась до 57,8%, доля женщин увеличилась до 42,2%.

Основным путем передачи ВИЧ-заболеваний в 2008 году был не половой, на который приходилось около 28% случаев заражения. Преобладал парентеральный путь передачи – 65%. В динамике по годам ситуация меняется во всем мире и Казахстан не является в этом плане

исключением, отмечается увеличение полового пути передачи ВИЧ. В 2015 году половой гетеросексуальный путь составил 57,7% случаев заражения, парентеральный – 33%.

Для мужчин наиболее частой причиной инфицирования является внутривенная инъекционная практика, для женщин – половой путь. Женщины инфицируются от своих половых партнеров, живущих с ВИЧ-инфекцией, являющихся потребителями инъекционных наркотиков или лицами, имеющими незащищенные половые контакты с частой сменой половых партнеров в анамнезе.

В динамике постепенно меняется ситуация в сторону выявления лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, более старших возрастов. Если на долю ВИЧ-инфицированных в возрастной группе от 15 до 19 лет в 2005 году приходилось 4,4%, то в 2015 году только 1,3%. Почти в 2 раза сократилась доля ВИЧ-инфицированных в возрастной группе 20–29 лет, с 46,6% в 2005 году до 25,1% в 2015 году. Дети до 14 лет в структуре выявления составляют 1,2% (в 2014 году – 1,4%). Наибольший удельный вес в регистрации приходится на возрастную группу от 20 до 39 лет – 67%. В целом, на возрастную группу от 15 до 49 лет приходится 87,4% выявления ВИЧ-инфекции.

Социально-демографические характеристики граждан страны с зарегистрированной ВИЧ-инфекцией также исторически меняются. Доля работающего населения в динамике выявления выросла в 2,2 раза по сравнению с 2005 годом. Доля неработающих незначительно варьирует по годам, но остается на уровне 51%. Доля учащихся ссузов и вузов на протяжении 10 лет остается на уровне 1%.

Актуальность проблемы борьбы с ВИЧ-инфекцией и необходимость совершенствования нормативно-правовой базы – безусловны. Законодательство совершенствуется в соответствии с международными рекомендациями. Служба СПИД постоянно работает над повышением профессионального уровня медицинских работников, как своих

сотрудников, так и специалистов, непосредственно работающих с данной проблемой.

В SWOT-анализе Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы утверждается, что одной из слабых сторон системы по борьбе с ВИЧ-инфекцией является недостаточный уровень качества подготовки кадров до- и последиplomного образования, поэтому одним из направлений развития здравоохранения, предусмотренных программой «Денсаулық», является повышение эффективности управления человеческими ресурсами, в том числе модернизация медицинского образования.

С этой целью в республике планируется внедрение полной информатизации медицинского образования с созданием онлайн-сервисов. Будут внедряться дистанционные технологии, одним из примеров которых является сегодняшний Project ECHO, в систему образования для переподготовки и повышения квалификации в регионах специалистов, не имеющих возможности длительно находиться в местах дислокации образовательных учреждений.

В настоящее время в казахстанской службе СПИД работает 1003 специалиста, из них 461 – врач, 542 – средние медицинские работники, нуждающиеся в постоянном повышении профессионального уровня.

Кроме того, работа по профилактике ВИЧ-инфекции проводится также первичным звеном медико-санитарной помощи. Это – работа непосредственно с населением. Это – лекции, стенды, видеоролики, направления на тестирование, консультирование, профилактика и лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин и другое.

В рамках интеграции и взаимодействия с ОМСП, Республиканским Центром СПИД и областными государственными центрами СПИД проводится работа по повышению профессионального уровня специалистов первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) по вопросам ВИЧ-инфекции – семинары, тренинги. По поручению Министер-



ства здравоохранения и социально-го развития Республики Казахстан были разработаны и выпущены Национальным Центром проблем формирования здорового образа жизни методические рекомендации «Профилактика ВИЧ-инфекции в рамках первичной медико-санитарной помощи», которые были утверждены Решением Экспертного Совета Республиканского центра развития здравоохранения №4 от 10.06.2014 г. Также проводится обучение медработников ПМСП по различным нормативно-правовым документам в сфере профилактики ВИЧ/СПИД.

Однако этой работы недостаточно и Республиканский Центр СПИД ею не удовлетворен, потому что международные документы совершенствуются и необходимо, чтобы последние рекомендации ВОЗ по вопросам ВИЧ-инфекций доходили до всех регионов Казахстана своевременно. В связи с этим, внедрение дистанционного обучения медицинских работников по вопросам ВИЧ/СПИД является крайне актуальным и служба СПИД в лице Республиканского Центра СПИД очень заинтересована в этом.

В свою очередь, ректор КазМУНО **Раушан Исаева** представила Project ECHO в целом. Философия Project ECHO – минимизация и устранения барьеров. Слоган проекта на сегодня имеет колоссальный успех, особенно в таких странах, как Казахстан. Дело в том, что сама философия проекта была предложена доктором Аророй (Dr. Sanjeev Arora), на сегодня – руководителем этого большого проекта в университете Нью-Мехико (University of New Mexico, USA).

*Почему в университете Нью-Мехико?* – Территориальность этого штата и его особенности очень похожи на Казахстан: во-первых, огромная территория, во-вторых – малочисленность населения, в-третьих – на уровне первичной медико-санитарной помощи за счет отдаленных точек проживания населения не всегда своевременно есть обращаемость и, соответственно, в этой ситуации, оказание высококвалифицированной помощи на местах.

*С чего началось?* – С того, что доктор Арора был ведущим консультантом по гепатиту С и он сделал для себя выводы, которые достаточно близки нам: во-первых, высокая очередность, во-вторых – действительно, труднодоступность, в-третьих, в этой ситуации – когда пациенты непосредственно попадали на консультацию, то, к сожалению, это уже были отдаленные последствия, комплекс каких-то существенных патологий, который накладывался и, к сожалению, результативность проводимой диагностической и лечебной манипуляций оставляла желать лучшего. Поэтому, учитывая, что на сегодня такие технологии продвинулись высоко, доктор Арора создал эту программу, привлекая всех врачей на уровне первичной медико-санитарной помощи к одному учебно-методическому центру, где концентрируется максимальное количество высококвалифицированных экспертов и профессионалов по данному направлению. Таким образом, примерно, как сейчас у нас: 24 сайта в работе, КазМУНО является центральным хабом. Если бы мы отбирали какой-то сложный случай, то получается – для конкрет-

ного пациента в нужное время, в нужном месте собралось огромное количество специалистов, которые обеспечат диалоговую площадку для помощи, в конечном итоге, конкретному врачу и конкретному пациенту с неконкретной имплементацией в практическое здравоохранение всех знаний. Мало того, по этим особым случаям в обязательном порядке разработан небольшой объем дидактических материалов, которые также предоставляются во время разбора тяжелых клинических случаев на местах.

*В чем заключается инновационная модель медицинского образования по повышению качества медицинских услуг пациентам?* – Миссия сама по себе, о которой часто говорилось, пока мы находились в университете Нью-Мехико, звучала следующим образом – передача знаний, а не пациентов. То есть, не надо двигать пациентов, надо распространять и имплементировать знания на местах. И чем быстрее – тем лучше, как для самого врача, так и непосредственно в практической помощи для пациента, который находится на отдаленном участке. Эта модель медицинского образования расширяет возможности на местах по получению консультативно-методической помощи нашими специалистами, повышает качество предоставления высококвалифицированных медицинских услуг, способствует оказанию медицинских услуг пациентам в нужном объеме, в нужное время, в нужном месте.

В модели ECHO есть еще один очень хороший момент. Сейчас в течение десяти месяцев будут работать 24 веб-сайта, которые будут

постоянно обмениваться профессиональными знаниями, опытом, будут внедрять полученные знания на местах и помогать пациентам. Также они разрабатывают и организуют сообщество из группы профессионалов, оставаясь в постоянном контакте и после завершения проекта.

Модель ЕСНО: от одного к множеству – это тот принцип организации, который мы сейчас видим. От ведущего учреждения команды экспертов, в настоящий момент, это учреждение – наш университет и команда экспертов, созданная представленной здесь сегодня рабочей группой. В зависимости от нозологии, будут привлекаться специалисты разных профилей – в зависимости от потребности, в зависимости от сложности историй болезни, которые будут представлены с мест. Таким образом будут собираться эксперты не только отечественные, но и зарубежные.

Организации и участники проекта – это медицинские работники, и, в настоящий момент, это «пилоты», 24 сайта, и, конечно, пациенты, которым своевременно будет оказана высокопрофессиональная, высокоспециализированная помощь без необходимости появляться в специализированных центрах.

*Как работает проект?* – Ежедневно проводятся теле – эхо-клиники вместе с профессорско-преподавательским составом на базе Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Это – своего рода телементорство, о котором мы постоянно говорим. Медицинские работники на местах проходят обучение на основе разборов клинических случаев, получают обновленную информацию или даже принципиально новую информацию, потому что везде есть «зеркальное отображение». Новая информация сначала позиционируется на международных конференциях, конгрессах, симпозиумах, через какое-то время появляются публикации, еще через какое-то время идет распространение в наиболее передовых странах, потом в зеркальном отображении попадает

к нам. Попадает в основном в центры и пока в третьем-четвертом зеркальном отображении новая информация оказывается на местах, проходит длительное время. В модели ЕСНО – тот самый линк, который обеспечивает последнюю информацию, через наш хаб – наш университет, чтобы сразу же отдавать ее на уровень ПМСП, в регионы, и следовательно на уровне ПМСП наше практическое здравоохранение будет обладать теми же знаниями, что и в центре, на хабе.

Участие в совместном обсуждении с высококлассными экспертами. География на сегодняшний день такова: более 80 ведущих организаций участвует в проекте «ЭХО», около 15 стран мира активно участвуют в продвижении проекта и что самое главное – свыше 40 нозологий. Когда мы обучались, я была приятно удивлена: мы разбирали случаи ВИЧ и при этом группы, представляющие разные страны мира, в настоящий момент продвигают проекты от соматических и терапевтических до нейродегенеративных заболеваний, широко на сегодня представленных в Америке и Европе, таких как аутизм, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Я об этом говорю потому, что для каждого, кто сейчас наблюдает, как я представляю эту новую технологию, есть огромная возможность применения своих профессиональных знаний для того, чтобы преподавать на местах.

Основные партнеры проекта в Казахстане – подписанты трехстороннего меморандума: КазМУНО, РЦ СПИД и ICAP.

Основная цель проекта – повышение потенциала медицинских сотрудников по оказанию качественных медицинских услуг людям, живущим с ВИЧ-инфекцией. По большому счету, если выйти на более общий уровень, можно сказать, что основная цель этого образовательного проекта состоит в том, чтобы повысить потенциал медицинских сотрудников по оказанию качественных медицинских услуг людям на местах.

Необходимо подчеркнуть следующий момент – это действительно

но экономически малозатратная технология. Мы все время решаем вопросы о командировочных, необходимости выезда, оформлении огромного количества документации, о возможности приезжать ровно тогда, когда это удобно тому или иному областному управлению здравоохранения. Благодаря проекту в этом нет никакой необходимости. Почему? – Потому что все находится на местах.

И, пожалуй, здесь есть еще хороший аспект – при постоянном еженедельном участии в теле – эхо-клиниках все участники, которые будут в течение десяти месяцев принимать самое активное участие, конечно, в итоге получают свидетельство о повышении квалификации. Это крайне важно для нашего практического здравоохранения.

Сегодня мы открываем наш проект. Я искренне надеюсь, что этот проект, во-первых, имеет политический посыл, он – в рамках требований сегодняшнего дня. Почему? – Уже нигде не обсуждается дистанционное обучение: его актуальность, его приоритетность и значимость. Во-вторых, он действительно имплементален ко всем буквально специальностям, потому что по принципу сэндвича его можно заносить в любую специальность. Каким образом? – Это может быть дистанционное обучение, потом – контактные часы и потом опять дистанционное обучение. Или же наоборот: контактные пару-тройку дней, длительное дистанционное обучение и опять контактные часы. Это модель, разработанная Гарвардом и показавшая высокий на сегодняшний уровень имплементированной дистанционной школы.

Я поздравляю наш университет с открытием этого проекта.

Координатор Project ЕСНО, также представляющая КазМУНО, **Жанна Трумова**, подчеркнула актуальность проблемы ВИЧ-инфекции для Казахстана и задачу – сдержать эпидемию, поскольку пациенты сильно нуждаются в помощи врачей. Она выразила надежду, что целая армия экспертов, находящихся в зале и не присутствующих в нем,



приложат усилия к помощи пациентам наместах. Далее она представила План реализации Project ECHO в Казахстане.

В задачи здравоохранения входят повышение качества медицинских услуг, доступности медицинской помощи и обеспечение экономической эффективности.

Основные направления развития и совершенствования медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Республике Казахстан в лечении и уходе за лицами, живущими с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) предполагают обеспечение доступности программ лечения, ухода и поддержки в соответствии с международными протоколами, совершенствование медицинской помощи ВИЧ-инфицированным и женщинам фертильного возраста, а также совершенствование медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям, что связано с совершенствованием нормативно-правовой базы, соблюдением международных стандартов и развитием сотрудничества, межведомственным взаимодействием и взаимодействием с НПО.

«Когда я работала практикующим врачом, то даже не мечта-

ла, что когда буду рассматривать какого-то пациента, то рядом со мной будет профессор и он будет давать рекомендации по дальнейшему плану ведения пациента. А на сегодня это уже будет доступно нашим докторам», – отметила Жанна Трумова.

Ситуация по оказанию медицинской помощи ЛЖВ в Казахстане характерна для пациентов, получающих стационарную и амбулаторную медицинскую помощь, с широким спектром заболеваний, среди которых: инфекционный профиль, кожно-венерологический, противотуберкулезный, хирургический, наркологический, акушеро-гинекологический и другие. Поэтому будут привлечены специалисты разного профиля, будет мультидисциплинарный подход.

К сожалению, есть заболевания, которые на сегодня мы не можем диагностировать и порой пациенты идут с неясными диагнозами. На 2016 год спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний состоял из необъяснимого похудения – 25%, туберкулеза – 17%, кандидоза рта и/или глотки – 14%, тяжелой пневмонии и других болезней органов дыхания – по 7%, необъяснимой постоянной лихорадки – 6%, герпетической инфекции – 3%, опоясывающего лишая – 2,9%, необъяснимой хронической диареи – 2%, грибковых поражений – 2% и других заболеваний.

Большой проблемой остается сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Работает фтизиатрическая служба. Есть инновации, есть продвижение в направлении решения, но, к сожалению, в спектре заболе-

ваний наших пациентов туберкулез лидирует и пациенты умирают от него. «Как-то профессор из Америки сказал, что пациенты с ВИЧ-инфекцией не должны умирать от туберкулеза. Весь мир работает в этом направлении и наша задача – уменьшить заболеваемость и летальность», – отметила Жанна Трумова.

Каскад реализации помощи ВИЧ-инфицированным начинается с тестирования, затем постановка диагноза, первичное медицинское обслуживание, терапия и вирусологическое подавление.

Служба СПИД непрерывно сопровождает такого пациента. Причем в антиретровирусной терапии есть новое стратегическое направление – антиретровирусная терапия как профилактика. Суть ее – не просто влияние на наших пациентов с сохранением и улучшением качества их жизни, но и влияние на всю человеческую популяцию. Поэтому наша задача, благодаря квалифицированным консультациям и рекомендациям качественно вести данного пациента, не получить неопределяемую вирусную нагрузку. Проще говоря, наш пациент с ВИЧ-инфекцией не должен становиться источником ВИЧ-инфекции для окружающих.

Расширение масштабов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) снижает трансмиссию ВИЧ и является подтверждением стратегии «Лечение как профилактика». На популяционном уровне (когортное исследование и математические модели) в Британской Колумбии, Канаде показана выраженная связь между

расширением охвата нуждающихся ВААРТ, снижением вирусной нагрузки и снижением числа ежегодно диагностируемых новых случаев ВИЧ.

Эти результаты указывают на наличие вторичной пользы от ВААРТ, проводимой в соответствии с существующими руководствами, для снижения трансмиссии ВИЧ (Montaner J.S. et al., Lancet. 2010 Jul 16).

Стратегия ВААРТ в мире успешно продвигается. Думаю, что Казахстан тоже в ближайшее время приступит к этой стратегии. Но не все сразу. Нельзя делать это наскоком, мы должны стремиться к новым технологиям.

Цели и задачи Project ECHO согласуются с национальными задачами системы здравоохранения. Здравоохранение Казахстана решает задачи по обеспечению доступности медицинских услуг, повышению качества медицинской помощи и обеспечению экономической эффективности, а 3-компонентный подход Project ECHO применяет пациент-ориентированный подход, означающий необходимое лечение в нужном месте, в нужное время. Project ECHO также ориентирован на медицинского работника. Система здравоохранения в качестве результата имеет повышение доступности, качества, сокращение расходов.

Помощь системе здравоохранения. Наши участники – мультидисциплинарная команда из 106 докторов различных специальностей из 16 регионов Казахстана, которые будут одновременно подключаться к нашим видеосессиям. Врачи смогут сами участвовать в обсуждении, дискуссии, задавать устные и письменные вопросы. Медицинские работники получают преимущество. Я бы назвала это подходом, ориентированным на медицинского работника.

Экспертов, работающих с участниками в соответствии с рабочей программой, заявленным клиническим случаем, будет видеть и слышать вся страна. В нашем учебном центре уже установ-

лен экран. Помощь и поддержка высококвалифицированных специалистов – экспертов не только по ВИЧ-инфекции, но и по смежным специальностям, будет оказываться медицинским работникам и пациентам в течение года.

Обучение врачей будет проводиться на основе клинического случая, без отрыва от рабочего места, в режиме реального времени. Врачи независимо от дальности расстояния будут иметь возможность получить высококвалифицированную консультацию профессорско-преподавательского состава. Обучение будет одновременно объединять врачей различного профиля: инфекционисты, неонатологи, педиатры, врачи общей практики, фтизиатры, пульмонологи, гастроэнтерологи, невропатологи, психологи и другие. Формируется командный подход к ведению пациента. Каждый врач ЛПО ЦС независимо от профиля своей специальности будет владеть современными знаниями по различным нозологиям и будет готов самостоятельно вести пациента с ВИЧ. Врачи повысят качество своих знаний, улучшат умения проводить дифференциальную диагностику и с помощью наставников выходить на диагноз, получают доступ к последним достижениям науки и практики по ведению пациентов с ВИЧ. Итогом обучения будут не просто видеосессии, а получение подтверждений повышения квалификации государственного образца – официального Свидетельства ПК КазМУНО (на 54 часа).

Повышение доступа. Еще более подход Project ECHO – пациент-ориентированный. Будут исследоваться конкретные клинические случаи, отрабатываться и предлагаться конкретные рекомендации для данных пациентов с ВИЧ-инфекцией по обследованию, лечению, ведению. Имена пациентов не будут озвучиваться, каждый наш пациент будет иметь свой индивидуальный номер (Echo ID №). Будет применено строгое соблюдение конфиденциальности. Бу-

дет проводиться разбор тяжелых, неясных случаев ВИЧ-инфекции. Судьба пациента будет отслеживаться, при необходимости он получит повторную консультацию и разбор своего случая.

Сокращение расходов: отсутствие расходов у медицинских работников на проезд, проживание, питание, оплату обучения.

Подготовительная работа к практическому запуску проекта завершена. Определено направление – инфекционные болезни, ВИЧ-инфекция. Определены сайты – территориальные центры СПИД и слушатели цикла – врачи клинического профиля центров СПИД.

IT-связь является необходимым компонентом для осуществления проекта ECHO, поэтому проведена оценка текущей инфраструктуры Интернета, в том числе наличие у потенциальных сайтов нужной скорости подключения к Интернету. В КазМУНО выделено помещение для Учебного центра. Учебный центр и центры СПИД оснащены теле-, видеоаппаратурой.

По Плану мероприятий разработана Рабочая программа «ВИЧ-связанные и ВИЧ-несвязанные заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией: клинические и медико-социальные аспекты», состоящая из 9 модулей (54 часа). Старт видеосессий – с 15 сентября 2016 года.

КазМУНО, оказывающий Project ECHO базовую и профессиональную поддержку, благодарит всех своих партнеров: CDC – за финансовую поддержку, выделенную из средств Президентского чрезвычайного плана по борьбе со СПИД США (PEPFAR) для запуска и реализации Project ECHO в Казахстане, ICAP – за техническую и профессиональную поддержку, РЦ СПИД – за информационную поддержку со специалистами службы СПИД регионов Казахстана, профессорско-преподавательские составы университетов – за готовность оказать помощь врачам практического здравоохранения. ■

Подготовила  
Валентина Владимировна

# Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дисбиоз влагалища – теория и практика

В рамках IX Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который состоялся 26–27 октября 2016 г. в Алматы, впервые, кроме вопросов диагностики и лечения в клинике внутренних болезней, были обсуждены актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Научная секция для гинекологов вызвала большой интерес у профессионалов Казахстана, о чем свидетельствует большое количество заданных вопросов и заполненная аудитория.

Д.м.н., профессор Минкина Галина Николаевна (кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; член Европейского общества по кольпоскопии и цервикальной патологии) в своем выступлении осветила актуальную проблему: «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дисбиоз влагалища».



Современное лечение и диагностика предраковых заболеваний шейки матки – это эффективная профилактика цервикального рака. Причем ключевой вопрос заключается в рациональном менеджменте и тактике ведения цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Как известно, развитие цервикального рака происходит на фоне персистирующей папилломовирусной инфекции в течение длительного времени и проходит через ряд стадий, начиная от нормальной до инвазивного рака шейки матки (РШМ), включая хорошо изученную интраэпителиальную стадию. Современные морфологи называют ее также сквамозным интраэпителиальным поражением, согласно системе БТС (биологические тест-системы), которая применяется и в Казахстане. В спектре интраэпителиальных заболеваний различают поражения низкой степени тяжести (Low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), включающие койлоцитоз и CIN 1 – это проявления продуктивной доброкачественной вирусной инфекции. А так-

же поражения высокой степени тяжести (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), а именно CIN 2 и CIN 3 – поражения с возрастающей вероятностью вирусной интеграции, которые относят к истинным предраковым. Задача цервикального скрининга заключается в своевременном выявлении предраковой патологии и ее излечении до перехода в инвазивную стадию, для чего сегодня существует следующие методы:

- Цитологические,
- ВПЧ-тестирование,

- Определения молекулярных онкомаркеров,
- Кольпоскопическое исследование,
- Биопсия.

В целом алгоритм диагностики заболеваний шейки матки выглядит следующим образом (рис. 1).

Основной скрининговый тест – это тесты цитологического исследования, ПАП-тест, и ВПЧ-тест. При отсутствии в мазке сквамозного интраэпителиального поражения в нем могут присутствовать безобидные реактивные

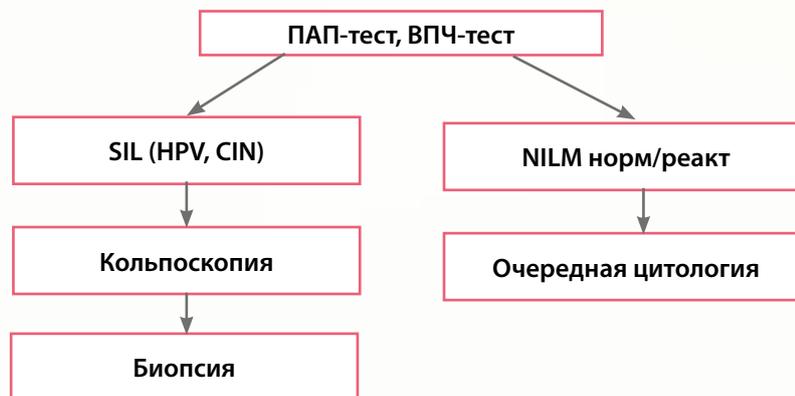


Рисунок 1. Алгоритм цервикального скрининга

изменения, относящиеся к атрофии, воспалению, избыточному накоплению кератинов, но при этом поражение отсутствует. Пациентке в этом случае рекомендуется очередной цитологический анализ. Если же в мазке обнаружено сквамозное интраэпителиальное поражение, признаки ВПЧ или CIN любой степени тяжести, пациентка направляется на кольпоскопическое исследование, задача которого заключается в визуализации поражения и выборе места для прицельной биопсии, определения необходимости расширенной биопсии. Диагностику заболевания завершает гистологическое исследование, после чего трактуется дальнейшая тактика действий.

Итак, мы имеем подтвержденную, гистологически верифицированную цервикальную неоплазию. Что делать дальше?

#### Рассмотрим случай CIN 1.

Эти поражения под кольпоскопом имеют нечеткие, неясные и неровные географические границы. При аппликации уксусной кислоты они становятся нежно-белыми, полупрозрачными, в пределах нежного белого эпителия может наблюдаться такой же нежный сосудистый рисунок стромы в виде пунктации или мозаики с узкими межкапиллярными расстояниями. Поскольку поражения низкой степени тяжести – это все еще неидентифицированный эпителий, который содержит различное количество гликогена, обычно он неоднородно окрашивается раствором Люголя. Поражение низкой степени тяжести доброкачественное, это проявление продуктивной вирусной инфекции, но пациентки с CIN 1 представляют собой гетерогенную группу: гистологический диагноз CIN 1 плохо воспроизводим. В одном большом исследовании, проведенном американскими учеными, комиссия экспертов пересмотрела биоптаты с первоначальным диагнозом CIN 1 (Stolman M.H.,

Schiffman M. ASCUS/LSIL Triage Study. JAMA 2001; 285; 155–5). В результате этот диагноз был подтвержден лишь в 43% случаев, в 41% был понижен до нормы и в 13% случаев был повышен до CIN 2 или CIN 3.

Естественная история нелеченных случаев CIN 1 свидетельствует о частой регрессии этих поражений (60%), персистировании (30%), редком прогрессировании до CIN 3 (10%) или прогрессировании до инвазивного рака (Oster A.G. Natural history of CIN: a critical review. 1993). Но прогрессирование ли это? На смену теории о том, что CIN 1 переходит в CIN 2, а затем в CIN 3, поступили данные о том, что у пациентов, явно продемонстрировавших прогрессию, в исходных состояниях были два соседних поражения, происходящих из разных клонов клеток, за поражения которых отвечают разные вирусы. Просто в данный момент времени существует разная вероятность обнаружения. Бывает, что картина очевидна и разные высокоатипичные участки четко видны, но случается, что CIN 1 расположен снаружи, а очаг CIN 3 – где-то глубоко в канале, в железе и не виден кольпоскописту с первого взгляда. Таким образом прицельная биопсия плохо отражает состояние цервикального эпителия, поскольку зависит от опыта кольпоскописта и предоставляет в распоряжение гистолога увеличенный цервикальный образец. В ряде исследований специалистов России и стран дальнего зарубежья была проведена расширенная биопсия (LEEP) с CIN 1 в биоптате без зоны трансформации, и оказалось, что доля CIN 2, 3 составила 23–55% (Massad L.S., Halperin C.J., Bitterman P. Gynecol. Oncol. 1996) и 23–28% (Минкина Г.Н. и др. Мать и Дитя, 2008; Роговская С.И. и др. Проблемы репродукции, 2010). Ввиду всех этих причин, тактика при CIN 1 на сегодняшний день неоднозначна. Авторитетные протоко-

лы (ASCCP Consensus Guideline, 2006, а также European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2008. Профилактика рака шейки матки. Москва, 2012) предлагают два варианта:

- немедленное лечение (абляция и эксцизия) или
- наблюдение без лечения.

Как же выбрать правильную тактику при CIN 1? Во-первых, следует помнить, что существуют ситуации, когда наблюдать CIN 1 нельзя. Это в тех случаях, когда не визуализируется полностью зона трансформации (ЗТ), то есть 3 типа. Согласно кольпоскопической классификации различают следующие три типа ЗТ: 1 – расположена полностью на экзоцервиксе, она может быть большой, малой, но отлично визуализируется; 2 – имеет эндоцервикальный компонент, но еще определяется; 3 – полностью расположена в эндоцервиксе или частично в эндо, а частично – в экзоцервиксе, но, когда линия стыка не просматривается полностью.

Лечение CIN 1 необходимо, когда:

- полностью не визуализируется ЗТ,
- поражение является большим и смешанным,
- наблюдается персистенция CIN 1 более 18 месяцев,
- у женщин старше 35 лет.

В остальных случаях выбор тактики – это выбор врача и пациента. На сегодняшний день оптимальным менеджментом CIN 1 у молодых женщин считается наблюдение. Но многие гинекологи, в частности в России, предпочитают лечить CIN 1, потому что в России отсутствует общегосударственная программа скрининга, хотя существуют отдельные региональные программы, но нет активного вызова пациентов для прохождения скрининга. Российский скрининг – оппортунистический, то есть, проводится при обращении женщин по поводу другого заболевания и существует риск потерять ее для наблюдения. Каковы

другие причины лечения CIN 1, а не наблюдения в РФ? Помимо отсутствия программы скрининга, это и неопытность врача в кольпоскопии, риск потери CIN 2, 3; рост нагрузки на персонал больницы, при повторном приеме и наблюдении, когда пациентка возвращается, рост стоимости скрининга. Но в любом случае выжидательный менеджмент CIN 1 должен быть безопасным!

### **Клинический случай №1**

**Пациентка С., 41 год.** В феврале 2016 года была впервые исследована на ВПЧ и обнаружено сразу два высокоонкогенных типа ВПЧ 16 и 31. В мае 2016 года проведено онкоцитологическое исследование с результатом высокой степени поражения, затем была выполнена биопсия. Выявлен CIN 1. Такое поражение CIN 1 наблюдать нельзя. Пациентке 41 год, еще возможна беременность. Но дело в том, что в этом случае вероятнее всего присутствует мультиинфекция, а учитывая, что пациентка состоит в стабильном браке, эта инфекция скорее всего персистирующая. Есть расхождения между результатами цитологического исследования и биопсией. Это тоже является противопоказанием к выжидательному менеджменту. Кроме того, на снимках были видны следы неправильно взятой биопсии. Она была взята по периферии шейки матки. При кольпоскопии шейки матки были выявлены очаги высокоатипичного эпителия, ЗТ 3 типа. В результате финальная оценка – CIN 3.

### **Клинический случай №2**

**Пациентка, 19 лет.** После начала сексуальной активности, в октябре 2015 года была обследована, выявлена ВПЧ 39+. Пришла на прием еще раз через 7–8 месяцев после начала сексуальной активности. В этом случае нет смысла в лечении ни через два, ни через 7 месяцев начала сексуальной жизни. В этом воз-

расте наблюдается множество транзиторных инфекций. Пациентка прошла курс иммунотерапии в ноябре 2015 г., хотя в международной практике ее не применяют, поскольку терапевтического эффективного средства для лечения ВПЧ-инфекции еще не существует. В январе при повторном обследовании все еще ВПЧ-позитивна, в феврале 2016 года после биопсии диагностирован CIN 1. По снимку это было похоже на обычную ЗТ, если бы не уже поставленный диагноз, можно было принять это за незрелую метаплазию. Задача кольпоскописта заключается в обнаружении высокоатипичного эпителия, предракового поражения.

Этой пациентке лечить CIN 1 не стоит, поскольку ей всего 19 лет, рекомендовано наблюдение и повторное тестирование через год. Как уже упоминалось, в большинстве случаев, в этом возрасте заболевания носят транзиторный характер или регрессируют. Например, в США скрининг проводят с 21 года. Считается, что до этого возраста скрининг скорее вреден, чем полезен, поскольку он чреват множеством случаев гипердиагностики и чрезмерного лечения, что сказывается в дальнейшем на репродуктивной функции женщины. Кроме того, пациентка жаловалась на повышенное количество выделений, при осмотре шейки наблюдались гомогенные пенистые обильные бели с неприятным запахом. Но выжидательный менеджмент CIN 1 возможен только при условии нормального биоценоза влагалища.

Роль ВПЧ в этиологии рака шейки матки установлена и не вызывает сомнений, хотя у сексуально активных женщин ВПЧ-инфекции встречаются часто, но зачастую носят транзиторный характер и не вызывают или вызывают слабые цитологические изменения, которые могут регрессировать до нормы и пройти незамеченными. Лишь некото-

рые ВПЧ-инфекции персистируют и прогрессируют до инвазивного рака (рис. 2).

Почему у одной женщины ВПЧ-инфекция является злокачественной, тогда как у другой происходит ее эрадикация? Вероятно, это индивидуальные различия в иммунном ответе, но определить клинический исход ВПЧ-инфекции могут местные цервикальные и вагинальные факторы. Вагинальная среда здоровой женщины – это уникальная экосистема, защищающая ее от патогенной флоры. Ключевые элементы биоценоза влагалища включают вагинальный эпителий и лактобактерии.

Вагинальный эпителий постоянно сдвигается и не пускает патогены в базальные ткани. Его функциональный слой содержит гликоген, субстрат для существования кисломолочных бактерий. Лактобактерии контролируют рост условно-патогенной флоры, конкурируя с ней за рецепторы и питательные вещества, также путем продукции молочной кислоты, перекиси водорода и др. противомикробных субстанций; за счет высокой адгезивной активности к поверхности эпителиальных клеток и обеспечения феномена колонизационной резистентности.

Вагинальный эпителий, местная флора, цервикальный секрет, – все это естественные барьеры на пути инфекции, поэтому давно полагали, что нарушение этих барьеров может быть кофактором цервикального канцерогенеза.

Существует ли связь между дисбиозом влагалища и CIN? По этому поводу проводилось множество исследований с различными результатами. В 2012 году были опубликованы данные крупного систематического обзора и мета-анализа, где были проанализированы данные 399 статей, 17 перекрестных и 2 исследований случай-контроль с участием 10 000 женщин и анализом 1 млн. цервикальных



Рисунок 2. Цервикальный канцерогенез

мазков (Association between Bacterial Vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. Gillet T., Joris F.A. Meys, Hans Verstraelen et al.). Выявлена позитивная ассоциация между БВ и предраковыми цервикальными поражениями (OR=1,51; 95% ДИ, 1,24–1,83).

Предполагаются разные механизмы связи БВ и цервикальной неоплазии.

1. Повышенный вагинальный pH, вызывающий задержку сквамозной метаплазии на постпубертатной шейке, что пролонгирует период чувствительности ЗТ к ВПЧ (Hudson M.M., et al. Genitourin Med., 1997).
2. Бактериальные полиамины, продукты жизнедеятельности патогенов, вместе с нитритами, продуктами жизнедеятельности нитратвосстанавливающих бактерий, образуют канцерогенные соединения нитрозамины, которые индуцируют мутагенные события трансформации эпителия (Pavic N., Med. Hypotheses. 1984; Eichholzer M., Gutzwiller F., Nutr. Rev., 1998).
3. При бактериальном вагинозе в вагинальной жидкости наблюдается повышенное содержание сиалидазы-энзима, разрушающего муцин,

что вызывает деструкцию защитного слизистого барьера, покрывающего цервикальный эпителий. Это приводит к микроабразии и повреждению эпителиальных клеток, что увеличивает чувствительность к цервикальной ВПЧ-инфекции (Briselden A.M., et al., J. Clin. Microbiol., 1992).

4. Согласно гипотезе Бауэра (Bauer G., Med. Hypotheses, 2001), у здоровой женщины пероксид-продуцирующие лактобактерии, пероксидаза, хлорноватистая кислота (НОСІ) создают сбалансированную бактерицидную вагинальную среду и представляют собой натуральную противоопухолевую систему. Появление трансформированных клеток в вагинальной слизистой ведет к взаимодействию НОСІ с таргетными супероксидными анионами, что, в свою очередь, вызывает сайт-специфичную генерацию высокореактивных гидроксильных радикалов и с помощью селективного апоптоза эти трансформированные клетки уничтожаются. При бактериальном вагинозе этот механизм нарушается.

Таким образом, БВ может играть промотирующую роль в развитии цервикального рака,

поэтому диагностика и нормализация микробиоценоза – это важные этапы в менеджменте CIN.

Современные методы диагностики – это ПЦР-анализы (качественный и количественный в реальном времени), которые используются для идентификации как истинных патогенов, так и условно-патогенной флоры.

Высокое количество анаэробов и снижение числа лактобактерий является аэробным дисбиозом, лечение которого проводится согласно международным рекомендациям (CDC 2010, IUSTI), а именно:

- метронидазол, 500 мг внутрь 2 р./сут. в течение 7 дней,
- метронидазол (0,75% гель), 5 г интравагинально 1 р./сут. в течение 5 дней,
- клиндамицин (2% крем), 5 г интравагинально на ночь в течение 7 дней.

Российские рекомендации аналогичны рекомендациям CDC и, учитывая важность профилактики манифестации грибковой инфекции, дополнены комбинацией метронидазола с антимикотиком:

Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, по 1 ваг. супп. 1 р./сут., 7 дней.

Эта комбинация представлена оригинальным препаратом Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте, удачно комбинирующим:

Метронидазол, который

включен во все российские и международные стандарты лечения вагинальных инфекций, высокоэффективен против *Trichomonas vaginalis* и всех аэробных бактерий. В отличие от клиндамицина метронидазол не имеет негативного влияния на лактофлору;

Миконазола нитрат, высокоэффективный в отношении патогенных грибов, включая *Candida albicans* и грамположительные бактерии. Обеспечивает профилактику кандидозной суперинфекции после лечения.

Семейство оригинальных препаратов Нео-Пенотран<sup>®</sup> представлено:

Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте и Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л, в состав которого кроме метронидазола и миконазола, входит лидокаин. Эффективность препаратов семейства Нео-Пенотран<sup>®</sup> доказана в ряде международных исследований. Оба препарата удобны в лечении БВ и вагинитов различной этиологии, Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л также купирует симптомы зуда и жжения.

В Казахстане относительно недавно появился препарат Гайномакс (суппозитории вагинальные: тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг), обладающий широким спектром антибактериального, антипротозойного, противогрибкового действия. Оптимальное сочетание двух веществ дает возможность излечения за 3 дня! В клиническом исследовании было доказано, что применение Гайномакс по схеме 1 супп. 2 р./сут. – 3 дня терапевтически эквивалентно схеме: 1 супп. 1 р./сут. курсом в 7 дней. Экспресс-терапия Гайномаксом – новые

возможности для врача и пациентки в случаях, требующих краткосрочного лечения.

### Рассмотрим случаи CIN 2, 3.

Эти поражения истинно предраковые. Под кольпоскопом визуализируются как плотный белый эпителий устрично-серого цвета с четкими границами между неизменным и диспластичным эпителием. В пределах плотного белого эпителия может присутствовать грубый сосудистый рисунок стромы в виде пунктации или мозаики с широкими межкапиллярными расстояниями. Поскольку CIN 3 – это атипичный эпителий от базальной мембраны до поверхности, не содержащий гликоген, эти поражения никогда не прокрашиваются раствором Люголя.

Какова тактика лечения при CIN 2, 3? Она относительно универсальна и не допускает наблюдения. Наблюдение без лечения допустимо лишь у беременных и подростков/юных женщин с CIN 2. У подростков CIN 2 наблюдают, CIN 3 лечат, а у беременных женщин первоначальная задача заключается в исключении инвазивного рака, все остальное – только после родов.

Принципы лечения всех CIN заключаются в следующем:

- лечить под контролем кольпоскопа,
- лечить всю ЗТ,
- лечить на глубину не менее 7 мм (глубина залегания желез),
- наблюдать после лечения. Через полгода необходим ВПЧ-тест или комбинированное тестирование.

Конкретный метод лечения CIN (абляция и эксцизия) зависит от многих факторов: тяжести поражения, типа ЗТ, возраста пациентки, ее репродуктивных планов, опытности врача, оснащенности лаборатории. Недостаток абляции заключается в том, что патологическая ткань разрушается и нет возможности ее повторного исследования, поэтому для лечения CIN 2 и 3 предпочтителен метод эксцизии, когда удаляется вся ЗТ, поступающая к гистологу. Но лечение возможно только на фоне нормального микробиоценоза влагалища.

Абляция противопоказана, если:

- ЗТ полностью не визуализируется, 3 типа,
- при большом рецидивирующем поражении,
- при подозрении на железистое поражение и расхождении данных цитологического и гистологического анализов.

### Наблюдение после лечения

Если пациентка через полгода ВПЧ-негативна, ее не следует переводить сразу на рутинный скрининг. Рекомендуется ежегодное обследование, т.к. сохраняется риск возникновения новой ВПЧ-инфекции ввиду слабости иммунной системы пациентки. Если же пациентка осталась ВПЧ-позитивна, нужно продолжать наблюдение, поскольку не исключена возможность остаточного поражения. То есть, ВПЧ-тест является стандартом постлечебной оценки. ■

Подготовила Елена Сон

Doi: 10.17116/repro201622278-84

# Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения специфических медикаментозных методов лечения эндометриоза



Е.Н. Андреева<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, М.В. Авксентьева<sup>2</sup> – д.м.н., профессор  
<sup>1</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр», г. Москва

<sup>2</sup> Лаборатория оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, г. Москва

**Цель исследования** – сравнительная фармакоэкономическая оценка применения диеногеста и агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) для специфического медикаментозного лечения эндометриоза. **Материал и методы.** Фармакоэкономическое обоснование применения диеногеста в настоящем исследовании было выполнено методом минимизации затрат. Рассчитана разница в затратах на лечение эндометриоза у одного пациента в течение 6 мес. с применением диеногеста в сравнении с дидрогестероном и аГнРГ (лейпрорелин, трипторелин, бусерелин, гозерелин) с терапией прикрытия (комбинация дроспиренона и эстрадиола). Источником информации о ценах на лекарственные препараты послужили средние отпускные цены из аптек в России за июль 2015 г. из базы данных IMS Health. Проведен анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений цен на препараты.

**Результаты.** Затраты на лечение одной пациентки с эндометриозом в течение 6 мес. составили 54 864 руб. для лейпрорелина, 55 398 руб. для трипторелина, 28 794 руб. для бусерелина, 58 926 руб. для гозерелина, 18 540 руб. для дидрогестерона и 14 201 руб. для диеногеста. По результатам расчетов диеногест оказался наиболее экономичным препаратом для лечения эндометриоза. Анализ чувствительности показал, что полученные результаты являются устойчивыми к изменению цен на исследованные препараты.

**Заключение.** Использование диеногеста для лечения эндометриоза так же эффективно, как использование аГнРГ, и может привести к значительному снижению издержек. В сравнении с дидрогестероном диеногест не только более эффективен, но и приводит к экономии. Таким образом, более широкое использование диеногеста для лечения эндометриоза в России может привести к значительной экономии бюджета здравоохранения.

**Ключевые слова:** эндометриоз, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), диеногест, анализ минимизации затрат.

E.N. Andreeva<sup>1</sup> – Professor, M.V. Avxentyeva<sup>2</sup> – Professor

<sup>1</sup> FSBE «Scientific Centre for Endocrinology» of Russian Ministry of Health, Moscow

<sup>2</sup> Laboratory of Health Technology Assessment of the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

## Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of specific drug treatment for endometriosis

**Objective.** To evaluate the use of dienogest for specific therapeutic treatment of endometriosis in comparison with dydrogesterone and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists.

**Material and methods.** This pharmacoeconomic evaluation of dienogest use was performed by using cost-minimization analysis. Six-month treatment costs were calculated for treatment of endometriosis with dienogest, dydrogesterone and GnRH agonists (leuprorelin, triptorelin, buserelin and goserelin) with add-back therapy (drospirenone and estradiol). Costs were calculated for a period of 6 months. Average prices for evaluated alternatives were taken from IMS Health retail report (July 2015). One way sensitivity analysis was conducted for assessment of how fluctuations in drug prices can influence on final calculations.

**Results.** The costs of endometriosis treatment per patient for six months were 54 864 rub for leuprorelin, 55 398 rub for triptorelin, 28 794 rub for buserelin, 58 926 rub for goserelin, 18 540 rub for dydrogesterone and 14 201 rub for dienogest. Dienogest is a cost-saving option for treatment of endometriosis in comparison with other alternatives. One way sensitivity analysis demonstrates that possible drug price changes have small impact on this conclusion.

**Conclusion.** The use of dienogest for endometriosis treatment in Russia is as effective as use of GnRH agonists but can lead to significant cost savings. Dienogest is more effective and also less costly in comparison with dydrogesterone. Thus, wider use of dienogest for endometriosis treatment in Russia can lead to considerable budget savings.

**Keywords:** *endometriosis, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, dienogest, cost-minimization analysis.*

Эндометриоз – состояние, которое определяется как присутствие клеток, идентичных эндометрию (внутренний слой матки), за пределами матки. В результате развивается хроническая эстрогензависимая воспалительная реакция. По статистике, это заболевание выявляется у 5–10% женщин репродуктивного возраста [1]. В Российской Федерации в 2014 г. были зарегистрированы более 92 тыс. женщин с впервые выявленным эндометриозом, а распространенность заболевания превысила 281 тыс. случаев [2]. Это в несколько раз меньше, чем в зарубежных экономически развитых странах, в связи с чем можно предположить, что число больных эндометриозом женщин в России недооценено.

Эндометриоз часто вызывает болевые симптомы в брюшной и тазовой областях, особенно во время менструаций, половых актов, дефекации, сопровождается синдромом хронической усталости, а также может приводить к бесплодию: у 25–50% женщин с бесплодием диагностируют эндометриоз и 30–50% женщин с эндометриозом страдают бесплодием [3, 4].

Согласно российским клиническим рекомендациям, основными задачами медикаментозного лечения эндометриоза являются [5]:

- уменьшение интенсивности болей;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин.

Для медикаментозного лечения эндометриоза используются

специфические и неспецифические подходы к терапии. Неспецифическая терапия направлена лишь на купирование симптомов, наиболее часто с этой целью назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие обезболивающие [6]. Специфические методы лечения направлены на устранение системных нарушений и оказывают комплексное антиэстрогенное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Распространенные методы гормональной терапии включают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), андрогены и антипрогестагены.

В российской реальной практике чаще всего для лечения эндометриоза используются аГнРГ и естественные аналоги прогестерона, в особенности дидрогестерон. Эффективность дидрогестерона не подтверждается данными клинических исследований [7]. Терапия аГнРГ очень эффективна, однако в качестве побочных эффектов сопровождается признаками снижения уровня эстрогенов (включая приливы, сухость влагалища, головную боль и снижение либидо) и деминерализацией костной ткани [8]. Для уменьшения частоты и выраженности гипоэстрогенных побочных реакций без влияния на эффективность применения аГнРГ используется так называемая терапия прикрытия: низкие дозы эстрогенов и прогестинов, тиболон и т.д. Даже при использовании терапии прикрытия использование аГнРГ для лечения эндометриоза ограничено сроком 6 мес. с целью предотвращения развития побочных эффектов.

Диеногест – пероральный прогестаген, который исследовался в

различных дозировках в длительных клинических исследованиях в сравнении с плацебо и активными препаратами в Европе и Японии [8–12]. Препарат показал высокую эффективность и безопасность, был одобрен в качестве монотерапии для лечения эндометриоза в странах Европы, Японии, Австралии, Сингапуре и др., рекомендован российскими клиническими рекомендациями по лечению эндометриоза [5, 13].

До настоящего времени в нашей стране не проводилось фармакоэкономического анализа альтернативных подходов к лекарственному лечению эндометриоза, что послужило предпосылкой нашего исследования.

Цель исследования – сравнительная фармакоэкономическая оценка применения диеногеста и аГнРГ для специфического медикаментозного лечения эндометриоза.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

- анализ сведений об эффективности и безопасности диеногеста в сравнении с аГнРГ;
- расчет затрат на применение диеногеста в сравнении с аГнРГ для специфического лечения эндометриоза.

## Материал и методы

### Анализ сведений об эффективности диеногеста в сравнении с аГнРГ и дидрогестероном

Исследование проводилось в период с мая по сентябрь 2015 г. Проведен поиск клинических исследований и систематических обзоров эффективности препаратов для специфической терапии эндометриоза в базе биомедицинских публикаций Medline. Обнаруженные публикации проанализированы на предмет дизайна и достовер-

ности полученных результатов.

#### Анализ затрат

Результаты клинических исследований и систематических обзоров позволили использовать для сравнения диеногеста с аГнРГ метод минимизации затрат – частный случай анализа «затраты–эффективность», при котором проводится оценка медицинских технологий, характеризующихся равной эффективностью, но разной стоимостью [14, 15].

В проводимом анализе не учитывался один из известных и применяемых на практике представителей этого класса – гозерелин (золадекс). Методическое качество исследований данного препарата не позволяет сравнить его с более современными методами лечения. Прямые сравнения гозерелина проводились в начале-середине 90-х годов прошлого века с отсутствием лечения либо с даназолом, который мало представлен на российском рынке. Кроме того, препарат не упомянут в современных систематических обзорах [7, 16].

Эффективность дидрогестерона, согласно систематическому обзору [7], также нельзя считать доказанной, в связи с чем его сравнение с диеногестом в фармакоэкономическом анализе теряет смысл. Тем не менее мы рассчитали затраты на гозерелин и дидрогестерон с целью иллюстрации соотношения рациональных и нерациональных расходов на лечение эндометриоза.

Рассчитаны затраты на рассматриваемые препараты для специфической терапии эндометриоза; дополнительно для всех аГнРГ в расчет включалась стоимость терапии прикрытия комбинированным препаратом дроспиренон + эстрадиол. Затраты рассчитывались на 6-месячный период лечения ввиду ограниченной длительности приема аГнРГ.

В качестве источника информации о форме выпуска препаратов, а также дозировке и курсе приема использовались инструкции по их применению. Цена упа-

ковок препаратов, заложенная в расчеты, представляла собой средние отпускные цены из аптек в России за июль 2015 г. из базы данных IMS Health, по инструкциям определялось число упаковок, необходимое для 6-месячной терапии (табл. 1).

Бусерелин, согласно инструкции по применению, для лечения эндометриоза показан в двух различных лекарственных формах: назальный спрей и раствор для инъекций. Поэтому в расчет была взята средневзвешенная стоимость курса бусерелина в зависимости от частоты выписки рецептов по обоим лекарственным формам и диагнозу «эндометриоз». Для этого были получены данные IMS Health об общем количестве проданных упаковок бусерелина за июль 2015 г. по лекарственным формам. Параллельно был произведен расчет доли выписки каждой формы бусерелина для лечения эндометриоза, где источником служили данные актуальных маркетинговых исследований<sup>1</sup>. Количество проданных упаковок бусерелина по каждой лекарственной форме умножалось на долю выписки по показанию «эндометриоз», в результате было получено количество упаковок бусерелина каждой лекарственной формы, проданных для лечения эндометриоза. Для каждой лекарственной формы была рассчитана ее доля в общих продажах бусерелина, которая умножалась на цену соответствующей формы. В результате была получена средневзвешенная стоимость лечения эндометриоза бусерелином (табл. 2).

Проведен односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям цен на препараты: рассчитана цена каждого из препаратов сравнения, при которой меняется выявленная закономерность (теряется экономическая выгода наиболее экономичной альтернативы).

<sup>1</sup> Данные не размещены в общедоступных источниках. Они были получены по запросу в компанию «Synovate Comcon».

В заключение было оценено возможное влияние более широкого использования самой экономичной альтернативы на расходы здравоохранения (при условии финансирования диеногеста в рамках одной из программ льготного лекарственного обеспечения). Расчет производился на 100 пациенток для 10, 30 или 100% внедрения наиболее экономичного вида лечения в сравнении со 100% применением любой другой альтернативы.

#### Результаты

*Анализ сведений об эффективности диеногеста в сравнении с аГнРГ и дидрогестероном*

Эффективность и безопасность диеногеста в сравнении с лейпрорелином, бусерелином и трипторелином изучались в трех рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) [8, 11, 12]. Во всех трех исследованиях диеногест в дозе 2 мг/сут. обладал сходной эффективностью с аГнРГ по снижению выраженности симптомов. Основным показателем эффективности являлось абсолютное изменение уровня тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, измеренного в начале и конце исследования с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). В 2 из 3 исследований диеногест показал лучшую переносимость. Применение диеногеста было ассоциировано со значительно меньшим числом нежелательных явлений, обусловленных гипоэстрогенией (головная боль, приливы, сухость влагалища, снижение либидо, нарушения сна), чем применение лейпрорелина. По сравнению с бусерелином диеногест меньше влиял на снижение минеральной плотности костной ткани. Профиль клинической безопасности диеногеста и трипторелина был одинаковым, за исключением частоты мажущих выделений, которые чаще возникали в группе диеногеста (61,6% по сравнению с 25,4%), и приливов, которые чаще возникали в группе трип-

Таблица 1. Исходные данные для расчета затрат на препараты для специфической терапии эндометриоза (кроме бусерелина)

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма	Стоимость упаковки, руб.	Количество упаковок на 6 мес.
Лейпрорелин	Люкрин Депо	Раствор для инъекций 3,75 мг	7978,00	6
Трипторелин	Диферелин	Раствор для инъекций 3,75 мг	8067,00	6
Дроспиренон + эстрадиол (терапия прикрытия)	Анжелик	Таблетки №28	1166,00	6
Гозерелин	Золадекс	Капсулы для подкожного введения 3,6 мг	8655,00	6
Дидрогестерон	Дюфастон	Таблетки 10 мг №20	515,00	36
Диеногест	Визанна	Таблетки №168	14 201,00	1

Таблица 2. Исходные данные для расчета затрат на бусерелин

Торговое наименование	Лекарственная форма	Продано упаковок для лечения эндометриоза	Доля лекарственной формы, %	Стоимость упаковок, руб.
Бусерелин Депо	Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг: флакон 1 шт.	1071	66,4	4264,28
Бусерелин Лонг	Лиофилизат для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения 3,75 мг: флакон 1 шт.	257	16,0	4022,42
Бусерелин ФСинтез	Спрей назальный дозированный 150 мкг/1 доза: флакон 17,5 мл (187 доз)	166	10,3	913,43
Бусерелин назальный спрей	Спрей назальный дозированный 150 мкг/1 доза: флакон 17,5 мл	118	7,3	873,45
Средневзвешенная стоимость месячного курса	–	1612	100	3632,91

торелина (61,2% по сравнению с 9,6%).

В 2015 г. опубликован систематический обзор 9 РКИ, в котором было подтверждено, что диеногест в дозе 2 мг/сут. превосходит по своей эффективности плацебо по критерию снижения выраженности болей в тазу (27,4 мм против 15,1 мм по ВАШ;  $p < 0,0001$ ) и сопоставим с бусерелином, лейпрорелином, лейпрорелина ацетатом и трипторелином по степени контроля ассоциированных с эндометриозом симптомов. Длительная терапия диеногестом – 24–52 нед. в дозе 2 мг/сут. – также эффективно снижала выраженность болей в тазу ( $-22,5 \pm 32,1$  и  $-28,4 \pm 29,9$  мм по

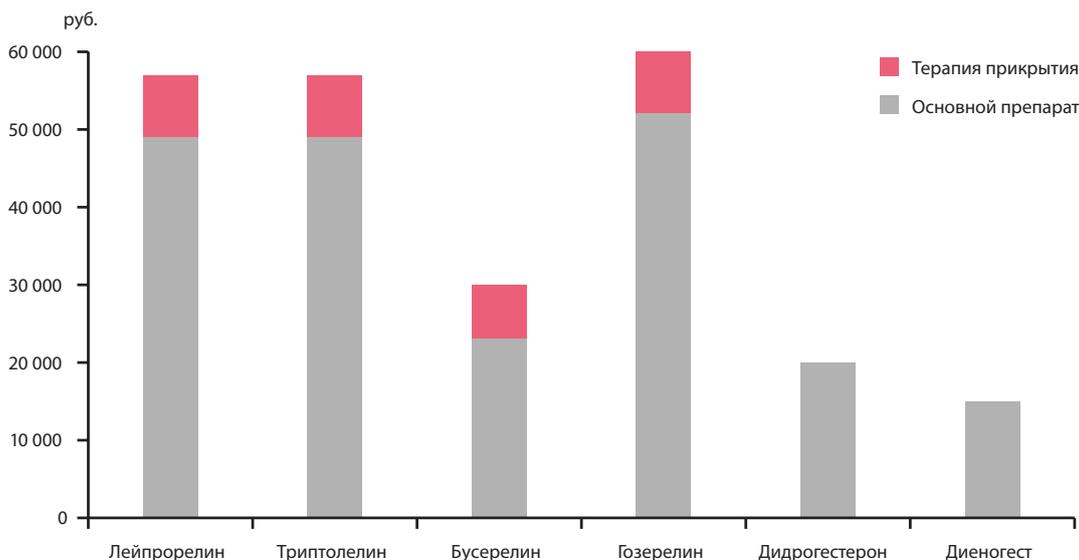
ВАШ соответственно) при хорошей переносимости [16].

Не обнаружено прямых сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности диеногеста и дидрогестерона. Однако при оценке данных литературы об эффективности дидрогестерона было выявлено, что даже трехкратное превышение суточной дозировки препарата (до 60 мг в день) не ведет к значительному купированию болевого синдрома и эффект статистически достоверно не отличается от эффекта плацебо [7]. Таким образом, широкое использование дидрогестерона в российской практике лечения эндометриоза можно назвать необоснованным.

### Минимизация затрат

Затраты на лечение одной пациентки с эндометриозом в течение 6 мес. составили: при применении лейпрорелина – 54 864 руб., трипторелина – 55 398 руб., бусерелина – 28 794 руб. и диеногеста – 14 201 руб. Общие затраты на лечение и величина вклада терапии прикрытия в общую стоимость лечения аГнРГ представлены на рисунке.

Среди альтернатив с равной эффективностью диеногест – самый экономически оправданный способ лечения, поскольку приводит к экономии от 4339 до 44 725 руб. на одну пациентку в расчете на 6 мес.



**Рисунок.** Затраты на применение рассматриваемых лекарственных препаратов для лечения эндометриоза в течение 6 мес. (в рублях на одну пациентку)

Следует отметить, что стоимость 6-месячного лечения гозерелином и дидрогестероном, эффективность которых, как отмечено выше, в сравнении с современными способами лечения не доказана, оказалась выше стоимости лечения диеногестом и составила: 58 926 руб. для гозерелина, 18 540 руб. для дидрогестерона и 14 201 руб. для диеногеста.

Анализ чувствительности изменения цен на препараты, при которых диеногест перестанет приводить к экономии в сравнении с рассматриваемыми альтернативами:

- снижение стоимости дидрогестерона как минимум на 23,4% от исходного значения, заложенного в расчеты (аГнРГ – в 3–6,7 раза в зависимости от препарата);
- увеличение стоимости диеногеста более чем на 30,0%.

Однако столь значительные колебания цен маловероятны. Нами был проведен анализ колебаний средних цен на препараты в течение более длительных временных промежутков и, исходя из них, рассчитана стоимость курсов лечения препаратами сравнения (табл. 3).

Диеногест оказался экономичнее на всех проанализированных временных интервалах, так как в течение достаточно длительного времени не происходит значи-

тельного колебания средних цен. Таким образом, имеющие место в практике небольшие изменения цены отдельных препаратов незначительно влияют на конечный результат расчетов. Это доказывает устойчивость полученных при фармакоэкономической оценке результатов.

Нами также был произведен расчет стоимости лечения 100 пациенток для каждого варианта медикаментозного лечения. Затем было определено изменение общих расходов на выбранную популяцию при 10, 30 или 100% внедрении диеногеста вместо каждой из альтернатив. Результаты оценки представлены в табл. 4.

Более широкое использование диеногеста вместо аГнРГ и дидрогестерона может привести к уменьшению расходов от 400 тыс. до 4,4 млн. рублей в расчете на 100 пациенток. Потенциально это может привести к значительной экономии средств здравоохранения.

### Обсуждение

Хирургический метод лечения эндометриоза во многих случаях является основным. Однако после хирургического лечения с каждым годом возрастает риск рецидива заболевания: через 1–2 года он составляет 15–21%, спустя 5 лет – 36–47%, через 5–7 лет – 50–55% [5]. Повторные операции в случае рецидива

обычно проходят в большем объеме, в результате чего синдром тазовой боли усиливается. При таких условиях очень важно правильно выбирать время для первого хирургического вмешательства, а в остальной период проводить медикаментозную терапию. Важно это и с фармакоэкономической точки зрения, поскольку повторные операции и лечение более тяжелой стадии заболевания усугубляют его бремя. Поэтому стратегия лечения эндометриоза должна быть долгосрочной и включать хирургическое лечение и медикаментозную терапию.

В настоящее время недостаточно качественных сравнительных клинических исследований эффективности различных способов терапии эндометриоза. Поскольку среди специфических методов медикаментозного лечения есть высокоэффективные, необходимым является их сравнение с хирургическими методами, а также с комбинацией хирургических и медикаментозных методов. Однако таких прямых сравнительных исследований не было обнаружено. Поэтому мы проанализировали затраты (по данным на 2015 г.) на специфические методы медикаментозного лечения эндометриоза, для которых были найдены результаты прямых сравнительных клинических исследований и систематические обзоры.



# Визанна® – препарат для лечения эндометриоза

- Уменьшает тазовые боли, связанные с эндометриозом
- Уменьшает эндометриодные очаги
- Не вызывает уменьшения минеральной плотности костной ткани



**Торговое название:** Визанна®. **Международное непатентованное название:** Дивногест. **Состав:** одна таблетка содержит дивногест 2 мг. **Показания к применению:** Лечение эндометриоза. **Способ применения и дозы:** Прием таблеток можно начинать в любой день менструального цикла. Принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости заливая жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от вагинальных кровотечений. После завершения одной упаковки начинают прием следующей упаковки без перерыва в приеме таблеток. Опыт применения Визанны® в лечении эндометриоза продолжительностью более 15 месяцев отсутствует. Следует прекратить прием любых гормональных контрацептивов перед началом лечения препаратом Визанна®. При необходимости контрацепции следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод). **Применение в педиатрии:** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Побочные действия:** Побочные эффекты чаще возникают в первые месяцы приема Визанны® и их частота уменьшается в процессе лечения препаратом. Могут отмечаться изменения в характере кровотечений, как например,

мажущие выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея. К наиболее частым побочным эффектам: головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. **Противопоказания:** Визанну® не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, которые частично взяты из информации по другим препаратам, содержащим только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний развивается на фоне приема Визанны®, использование препарата следует немедленно прекратить: активные венозные тромбозомболические состояния, заболевания сердца и сосудов (например, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца) в настоящее время или в прошлом, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые заболевания печени в настоящее время или в прошлом, до тех пор, пока показатели печеночной функции не придут в норму, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в прошлом, выявленные или подозреваемые злокачественные опухоли, зависящие от половых стероидов, вагинальное кровотечение неясного генеза, гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Лекарственные взаимодействия:** Снижение

клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию дивногеста, что может приводить к развитию побочных эффектов. Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции ферментов), например: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, тризеофульвин и средства, содержащие зверобой. **Особые указания:** Перед началом приема Визанны® необходимо исключить беременность. **Период лактации:** Не рекомендуется лечение Визанной® в период лактации. **Фертильность:** Согласно имеющимся данным, во время приема Визанны® у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Визанна® не является контрацептивным средством. Согласно имеющимся данным, менструальный цикл восстанавливается в течение 2 месяцев после прекращения приема Визанны®. **Применение в педиатрии:** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Байер Веймар ГмБХ и Ко, КГ, 99427 Веймар, Германия. Владелец регистрационного удостоверения Байер Фарма АГ, Берлин, Германия. L.KCA.MKT.WH.2016-08-08.0397

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта товара:  
ТОО «Байер КАЗ» ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 050057 Алматы, Республика Казахстан тел. +7 727 258 80 40  
факс: +7 727 258 80 39 e-mail: kz.claims@bayer.com

Перед назначением и применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Визанна®



Таблица 3. Расчет стоимости (в руб.) 6-месячного лечения по средним ценам рассматриваемых препаратов в разные временные периоды

Препарат	Июль 2015 г.	Январь–июль 2015 г.	Август 2014 г. – июль 2015 г.
Лейпрорелин	54 864	54 120	54 516
Трипторелин	55 398	54 360	52 932
Бусерелин	28 794	29 895	29 482
Гозерелин	58 926	60 780	60 876
Дидрогестерон	18 540	19 296	19 188
Диеногест	14 201	14 813	14 536

Таблица 4. Затраты (в руб.) на лечение 100 пациенток при применении диеногеста у 10, 30 и 100% пациенток по сравнению с аГнРГ и дидрогестероном

Препарат сравнения	Затраты на лечение препаратом сравнения		Затраты на лечение 100 пациенток при разной частоте перевода с препарата сравнения на диеногест		
	на 1 пациентку	на 100 пациенток	10%	30%	100%
Лейпрорелин	54 864	5 486 400	5 079 770	4 266 510	1 420 100
Трипторелин	55 398	5 539 800	5 127 830	4 303 890	1 420 100
Бусерелин	28 794	2 879 400	2 733 470	2 441 610	1 420 100
Гозерелин	58 926	5 892 600	5 445 350	4 550 850	1 420 100
Дидрогестерон	18 540	1 854 000	1 810 610	1 723 830	1 420 100

В настоящей статье проанализированы цены на препараты, действие которых направлено на патогенетическое лечение очагов эндометриоза. Из-за отсутствия специфичности действия при анализе не рассматривались НПВП и прочие обезболивающие препараты, а также КОК; последние и не имеют показаний для лечения эндометриоза. Таким образом, в качестве альтернатив медикаментозного лечения рассмотрены аГнРГ и прогестагены. Как показали проведенные расчеты, среди рассмотренных способов лечения эндометриоза наиболее экономичным является применение диеногеста.

Большинство медикаментозных методов лечения эндометриоза ограничены сроком применения, не превышающим 6 мес. В первую очередь это касается аГнРГ. Диеногест также назначается на 6 мес., однако лечение препаратом может быть продолжено по решению лечащего врача. Поскольку полуго-

довой срок подходит для лечения с использованием любой из рассмотренных альтернатив, в статье для расчетов был использован именно этот период. Однако даже в случае лечения диеногестом в течение года затраты на него будут ниже, чем полугодичное лечение лейпрорелином и трипторелином, или сопоставимы с полугодовым курсом бусерелина.

Существующие исследования по анализу стоимости болезни, а также опубликованные мнения экспертов говорят о том, что экономическое бремя эндометриоза крайне велико. Как следствие, проблема эндометриоза и его основного последствия – бесплодия вызывает повышенный интерес специалистов [17, 18]. В этой связи, полученные в проведенном нами исследовании данные о том, что высокоэффективная медикаментозная терапия способна не только обеспечить длительное (более 6 мес.) купирование болевых сим-

птомов, но и привести к экономии затрат, представляются важными.

### Закключение

Использование прогестерона (диеногеста) для лечения женщин, больных эндометриозом, в России так же эффективно, как использование аГнРГ, но может привести к значительному снижению издержек, в том числе из-за отсутствия необходимости применения терапии прикрытия. Также диеногест требует меньших расходов, чем дидрогестерон, эффективность которого для лечения эндометриоза не подтверждена убедительными доказательствами. Таким образом, использование диеногеста в реальной российской практике лечения эндометриоза вместо дидрогестерона целесообразно и оправдано. Более широкое использование диеногеста для лечения эндометриоза в России может привести к значительной экономии бюджета здравоохранения. ■

## Список литературы

1. Waller K.G., Lindsay P., Curtis P., Shaw R.W. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 48: 135–139.
2. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. – М. – 2014.
3. Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A., Kennedy S., Zondervan K., Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008; 89 (3): 538–545.
4. Ozkan S., Murk W., Arici A. Endometriosis-associated infertility. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1127: 92–100.
5. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). – М. – 2013.
6. Giudice L.C. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362 (25): 2389–2398.
7. Brown J., Kives S., Akhtar M. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012 Mar 14; 3.
8. Strowitzki Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010 Mar; 25 (3): 633–641.
9. Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C., Seitz C., Mueck A.O. A dose ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 108 (1): 21–25.
10. Momoeda M., Taketani Y. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007; 35: 769–783.
11. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Aso T., Fukunaga M., Hagino H., Terakawa N. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, doubleblind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009; 91: 675–681.
12. Cosson M., Querleu D., Donnez J., Madelenat P., Konincks P., Audebert A., Manhes H. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002; 77 (4): 684–692.
13. Schindler A. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health.* 2011; 3: 175–184.
14. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ: Оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи. – М.: Ньюдиамед. – 2004; 404.
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека. – 2007; 9: 73–78.
16. Andres M.P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* – 2015 Mar 8. [Epub ahead of print].
17. Simoens S., Hummelshoj L., D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update.* 2007 Jul-Aug; 13 (4): 395–404.
18. Fuldeore M., Yang H., Du E.X., Soliman A.M., Wu E.Q., Winkel C. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. *Fertil Steril.* 2015 Jan; 103 (1): 163–171.

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы репродукции», №2, 2016 г., стр. 78–84.

УДК 618.414.1-084+618.56-084

## Современные аспекты профилактики субинволюции матки у рожениц с высокой степенью риска развития данной патологии в послеродовом периоде



**Е.Н. Борис**, Л.И. Воробей, Л.Н. Онищик, А.В. Сотниченко  
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шупика, г. Киев

**На современном этапе патология сократительной деятельности матки после родов (нарушения процессов инволюции матки – субинволюция матки) представляет важную медико-социальную проблему, так как она является одним из механизмов развития послеродовых гнойно-воспалительных (септических) заболеваний (ГВЗ), которые остаются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [1, 5].**

По данным литературы на долю субинволюции матки приходится от 11 до 51,5% всей послеродовой патологии. Так, частота субинволюции матки после кесарева сечения составляет 11–13%, а после родов через естественные родовые пути достигает 30–50%; проведение же с профилактической целью комплексной утеротонической терапии снижает эти показатели на 50–60% [3].

Послеродовый период (ПП) даже при физиологическом течении, а при наличии факторов риска особенно, является благоприятным для развития инфекционных осложнений. Ускорение инволюции матки препятствует развитию воспалительных процессов, что приводит к снижению риска послеродовых гнойно-септических заболеваний [2, 4, 8]. Следовательно, усиление сократительной активности матки должно быть неотъемлемой частью профилактических мероприятий у рожениц с высоким риском развития послеродовых осложнений.

В основе нарушения инволюции матки лежит нарушение сократительной деятельности матки (СДМ)

в послеродовом периоде. Группы риска нарушения СДМ в послеродовом периоде определены достаточно точно, но роль и значимость каждого из факторов риска остаются предметом дискуссии [8]. Среди материнских факторов наиболее существенными представляются 2 группы: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложненное течение беременности [2, 7]. Выявлена корреляция нарушений инволютивных процессов послеродовой матки с инфантилизмом, гипофункцией яичников, опухолями матки, что связано с недостаточностью нервно-мышечного аппарата матки.

Нарушения контрактильной активности при миомах матки в ПП объяснялись наличием узлов, т.е. механическим препятствием нормальной передачи сигналов сокращения [1, 6, 8]. Единодушно мнение о неблагоприятном влиянии абортов и патологических родов на течение ПП, ведущих к дистрофическим и рубцовым изменениям миометрия. Подчеркивается значение воспалительных заболеваний генитального тракта, способствующих не только

нарушению СДМ, но в 3–10 раз увеличивающих риск развития ГВЗ.

Определение высоты дна матки (ВДМ) – простой метод контроля инволютивных процессов в послеродовой матке. ВДМ к концу 1-х суток – на уровне пупка, на 5-е сутки – на середине расстояния между лоном и пупком, к концу 10-х суток – за лоном, что отражает нормальное течение пуэрперия [6].

Еще один простой, доступный и информативный, но субъективный метод контроля течения ПП – пальпация матки. Ее мягковатая консистенция, особенно при нечетких контурах и болезненности при пальпации, отражает нарушения ее инволютивных процессов [3].

По-прежнему актуальна оценка лохий: обильные, кровянистые лохии в течение первых 5-ти суток после родов, обильные коричневые с 6-го по 10-й день, умеренные желтоватые с 11-го по 15-й день, скудные беловатые с 16-го по 20-й день и слизистые – с 3-й недели отражают нормальное течение ПП [2, 5].

Неинвазивным, простым и эффективным методом диагностики

признано УЗИ, которое позволяет произвести точные измерения размеров органов малого таза, оценить динамику инволюции послеродовой матки и, следовательно, выбрать рациональную тактику ведения родильницы [7].

Для повышения информативности УЗИ рекомендуется проведение оценки доплерометрических показателей кровотока сосудов матки с использованием новых технологий, в частности цветовой доплерометрии, трехмерной визуализации и 3D-доплерометрии.

Как весьма перспективный рассматривается метод магнитно-резонансной томографии, позволяющий оценить размеры матки, ее архитектуру, содержимое, послеоперационные маточные и абдоминальные рубцы, параметрий, перитонеальную полость, овариальные вены, что улучшает диагностику ранних послеродовых осложнений [10].

Инвазивными лечебно-диагностическими методами, используемыми для верификации пуэрперальной патологии, являются диагностическое выскабливание, вакуум-аспирация, гистероскопия с последующим патоморфологическим исследованием содержимого полости матки, целесообразность применения которых дискутируется, что обуславливает отсутствие единодушного мнения как в отношении активной, так и консервативной тактики ведения ПП [2, 9].

По мнению А.П. Никонова, усиление СДМ является неотъемлемой частью профилактических мероприятий у родильниц с высоким риском развития послеродовых осложнений [3, 8]. С этой целью используются окситоцин, препараты спорыньи, настойка водяного перца. Высокоэффективным средством профилактики субинволюции матки и ПЭ, по мнению И.А. Саадех (2003), является интравагинальное введение мизопростола [1, 10]. Кроме того, в настоящее время существует возможность применения аналога окситоцина в таблетированной форме – Дезаминоокситоцин (Гриндекс АО, Латвия).

Дезаминоокситоцин (ДАО) – аналог окситоцина – гормона задней доли гипофиза, по строению отличается от природного гормона

отсутствием альфа-аминогруппы в N-конечной части молекулы. По фармакологическим свойствам близок к окситоцину. ДАО стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток молочной железы и имеет аналогичный с окситоцином механизм действия. Под влиянием препарата усиливается проницаемость мембран для ионов калия и натрия. В результате этого наблюдается увеличение поступления ионов калия внутрь гладкомышечных клеток. Внутриклеточный кальций регулирует механическую активность гладких мышц матки и миоэпителиальных клеток. В миоплазме кальций, по-видимому, связывается с регуляторным белком тропонином и вызывает сокращение.

По утеротонической активности ДАО (демокситоцин) в 1,5 раза превосходит окситоцин. Данный препарат, вызывая сокращение миоэпителиальных клеток, которые окружают альвеолы и молочные протоки, обуславливает поступление молока в крупные протоки и выделение через сосок. Благодаря повышенной устойчивости к ферментативной инактивации, обусловленной отсутствием N-концевой α-аминогруппы, Дезаминоокситоцин обладает более сильным и продолжительным лактогенным действием по сравнению с окситоцином. В отличие от окситоцина лактогенное действие Дезаминоокситоцина наступает быстрее (в течение нескольких минут)!

В послеродовом периоде препарат ускоряет инволюцию матки и способствует прекращению послеродовых кровотечений. Дезаминоокситоцин нормализует процесс лактации, устраняет патологическое нагрубание молочных желез, наступающее на 3–5-й день после родов, стимулирует лактогенную функцию молочных желез, предупреждает развитие мастита. Препарат практически лишен вазопрессорного и антидиуретического действия, что дает возможность применять его у женщин с повышенным АД, поздним токсикозом беременных и нарушениями функции почек.

При трансбуккальном применении препарата с целью возбуждения или стимуляции родов схватки, близ-

кие к физиологическим, появляются в зависимости от дозы препарата и индивидуальной чувствительности матки рожениц в среднем через 20–60 мин. Средняя продолжительность родов после применения препарата: у первородящих – 15 ч., у повторнородящих – до 7,5 ч., в среднем – 6–6,5 ч.

Демокситоцин быстро абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости в системный кровоток, не разрушается ферментами слюны, устойчив к окситоциназам, разрушающим окситоцин. Все эти свойства препарата позволяют применять его трансбуккально.

Показания к применению препарата ДАО (дезаминоокситоцина):

- стимуляции родовой деятельности при первичной и вторичной слабости родовых потуг;
- субинволюция матки и стимулирование лактации в послеродовом периоде.

**Целью** нашего исследования было изучение эффективности профилактики субинволюции матки у родильниц с высокой степенью риска развития вышеуказанной патологии послеродового периода путем трансбуккального применения аналога окситоцина Дезаминоокситоцина (Гриндекс АО, Латвия) в сравнении с внутримышечным введением окситоцина.

### Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось среди родильниц Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины (КГЦРПМ), который является клинической базой Украинского государственного института репродуктологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика. В исследовании приняли участие 60 женщин. Критерии включения: возраст родильниц – репродуктивный, от 18 до 40 лет; многоплодная беременность; многоводие; крупный плод; аномалии развития матки; лейомиома матки; повторнородящие; совместное пребывание матери и ребенка в послеродовом периоде;

грудное вскармливание; роды через естественные родовые пути.

Критерии исключения:

- родильницы с признаками наличия инфекции, требующие назначения антибактериальной терапии;
- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- сопутствующие заболевания или острые состояния, наличие которых могло бы существенно повлиять на результаты исследования;
- участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

В исследовании использовались следующие методы: пальпация матки с определением контуров, консистенции, наличием или отсутствием болезненности; определение соответствия степени инволюции матки по ВДМ; наличие или отсутствие лейкоцитоза; УЗИ органов малого таза (ОМТ).

В I (основную) группу исследования входили 30 родильниц с высокой степенью риска развития субинволюции матки. Данной группе проводилось профилактическое лечение аналогом окситоцина в таблетированной форме в течение 5 дней по 1 таблетке 2 раза в сутки. Каждая таблетка содержит 50 ЕД препарата. Таблетку закладывали суббуккально

попеременно с правой и левой стороны и держали во рту (не разжевывая и не проглатывая) до полного рассасывания (около 30 мин.).

Во II (контрольную) группу вошли 30 родильниц с высокой степенью риска развития субинволюции матки. Пациенткам в течение первой минуты после рождения ребенка также вводили 10 ЕД окситоцина внутримышечно согласно протоколу Министерства здравоохранения Украины №624 от 03.11.2008 г., **клинический протокол «Нормальные роды»** без последующего профилактического лечения аналогом окситоцина в таблетированной форме.

### Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики клинической картины больных в обеих группах были однородными.

Частота различных признаков и симптомов субинволюции матки была сходной у всех женщин.

В таблице 1 представлены данные критериев диагностики и эффективности профилактики субинволюции матки у родильниц с высокой степенью риска развития данной патологии пациенток основной группы и группы сравнения.

У женщин основной группы при первичном обследовании выявлено:

болезненность при пальпации матки у 23 женщин (76,6%±1,25), ВДМ, которая не соответствовала сроку инволюции у 13 женщин (43,3%±0,56), лейкоцитоз у 2 женщин (6,66%±0,04); при проведении УЗИ ОМТ у 12 женщин (40%±0,5) длина матки определялась >N, полость матки была расширена у 23 женщин (76,6%±1,25).

У 30 женщин контрольной группы при первичном обследовании выявлено: болезненность при пальпации матки у 25 женщин (83,3%±1,4), ВДМ, которая не соответствовала сроку инволюции у 15 женщин (50%±0,69), лейкоцитоз у 5 женщин (16,6%±0,14); при проведении УЗИ ОМТ у 16 женщин (53,3%±0,76) длина матки определялась >N, полость матки была расширена у 25 женщин (83,3%±1,4).

Во время последнего осмотра родильницами была оценена удовлетворенность проведенным лечением в основной и контрольной группах с точки зрения врача и пациента. Критериями оценки по пятибалльной шкале (высший балл: оценка «отлично» – 100%) были определены эффективность лечения и удобность приема препарата. Наиболее высоко (100%) было оценено удобство применения препарата, содержащего демокситоцин, в качестве терапии профилактики у родильниц с высо-

Таблица 1. Критерии диагностики и эффективности профилактики субинволюции матки у родильниц с высокой степенью риска развития данной патологии

Критерии диагностики	Основная группа n=30				Контрольная группа n=30			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)
Пальпация матки: болезненность	30	100	30	100	30	100	30	100
	23	76,6±1,25	1*	3,33±0,01	25	83,3±1,4	4*	13,3±0,1
Определение ВДМ: соответствует срокам инволюции	30	100	30	100	30	100	30	100
	17	56,6±0,82	28*	93,3±1,62	15	50±0,69	26*	86,6±1,47
не соответствует срокам инволюции	13	43,3±0,56	2*	6,66±0,04	15	50±0,69	4*	13,3±0,1
Лейкоцитоз	2	6,66±0,04	–*	–	5	16,6±0,14	1*	3,33±0,01
УЗИ ОМТ: длина матки >N	30	100	30	100	30	100	30	100
	12	40±0,5	2*	6,66±0,04	16	53,3±0,76	3*	10±0,04
полость матки сомкнутая	7	23,3±0,23	30	100	5	16,6±0,14	28	93,3±1,62
расширена	23	76,6±1,25	–*	–	25	83,3±1,4	2*	6,66±0,04*

\*Примечание: p<0,05.

# ДЕЗАМИНО-ОКСИТОЦИН

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### УТВЕРЖДЕНО

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «30» июля 2012 г. №563

### Торговое название

Дезаминоокситоцин

### Международное непатентованное название

Демокситоцин

### Лекарственная форма

Таблетки 50 МЕ

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – дезаминоокситоцин 50 МЕ, вспомогательные вещества: сахароза, лактозы моногидрат, метилцеллюлоза, кальция стеарат, крахмал картофельный

### Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской и риской на одной стороне

### Фармакотерапевтическая группа

Гормональные препараты для системного использования.

Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги. Гормоны задней доли гипофиза. Окситоцин и его аналоги

Код АТС Н01ВВ01

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Дезаминоокситоцин быстро абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости в системный кровоток.

Дезаминоокситоцин не разрушается ферментами слюны. Препарат устойчив к окситоциназам, разрушающим окситоцин. Все эти свойства препарата позволяют применять его трансбуккально.

При трансбуккальном применении препарата с целью возбуждения или стимуляции родов схватки, близкие к физиологическим, появляются в зависимости от дозы препарата и индивидуальной чувствительности матки роженицы, в среднем, через 20–60 минут. Средняя продолжительность родов после применения препарата: у первородящих – 15 ч., у повторнородящих – 7,5 ч., в среднем – 6–6,5 ч.

Период полувыведения дезаминоокситоцина составляет 3–5 мин. Препарат метаболизируется в печени, выводится почками.

#### Фармакодинамика

Дезаминоокситоцин является синтетическим аналогом окситоцина – гормона задней доли гипофиза. По строению он отличается от природного гормона отсутствием α-аминогруппы в N-концевой части молекулы. Дезаминоокситоцин по своим фармакологическим свойствам близок окситоцину, он также стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток молочной железы. Поэтому препарат имеет аналогичный с окситоцином механизм действия. Под влиянием дезаминоокситоцина усиливается проницаемость мембран для ионов кальция и натрия. В результате этого возрастает поступление ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток. Внутриклеточный кальций регулирует механическую активность гладкой мускулатуры матки и миоэпителиальных клеток. В миоплазме кальций, связывается с регуляторным белком тропонином и вызывает сокращение.

По утеротонической активности дезаминоокситоцин в 1,5 раза превосходит окситоцин, сократительная способность матки находится в прямой зависимости от дозы.

Препарат, вызывая сокращение миоэпителиальных клеток, которые окружают альвеолы и молочные протоки, обуславливает поступление молока в крупные протоки и выделение его через сосок. Благодаря повышенной устойчивости к ферментативной инактивации, обусловленной отсутствием N-концевой

α-аминогруппы, дезаминоокситоцин обладает более быстрым (в течение нескольких минут), сильным и продолжительным лактогенным действием по сравнению с окситоцином. В послеродовом периоде препарат ускоряет инволюцию матки и способствует прекращению послеродовых кровотечений.

Дезаминоокситоцин нормализует процесс лактации, устраняет патологическое нагрубание молочных желез, наступающее на 3–5-й день после родов, стимулирует лактогенную и лактовыделительную функцию молочных желез, предупреждает развитие мастита. Дезаминоокситоцин практически лишен вазопресорного и антидиуретического действия, что дает возможность применять его у женщин с повышенным артериальным давлением, поздним токсикозом беременных и нарушением функции почек.

### Показания к применению

- стимуляция первичной и вторичной слабости родовой деятельности
- субинволюция матки и стимулирование лактации в послеродовом периоде

### Способ применения и дозы

Препарат применяют трансбуккально: таблетку закладывают за щеку и держат во рту, не разжевывая и не проглатывая, до полного ее рассасывания.

Для возбуждения родовой деятельности и стимуляции родов назначают по 50 МЕ (1 таблетку) каждые 30 минут.

После установления регулярных и сильных схваток дозу препарата уменьшают вдвое (0,5 таблетки) или дают с 1-часовым интервалом для поддержания родовой деятельности.

Максимальная доза для возбуждения и стимуляции родов составляет 500 МЕ, в редких случаях 900 МЕ.

При субинволюции матки назначают по 25–50 МЕ (0,5–1 таблетке) 5 раз в день.

Для стимуляции лактации назначают со 2-го по 6-й день послеродового периода по 25–50 МЕ (0,5–1 таблетке) за 5 минут до кормления ребенка от 2 до 4 раз в день.

### Побочные действия

- гипоксия, асфиксия, брадикардия плода, окрашивание меконием амниотической жидкости, при назначении высоких доз препарата
- гипертонус матки, вплоть до тетанических сокращений или разрыва матки, дискоординированная родовая деятельность, преждевременная отслойка плаценты, нарушение сердечного ритма
- в редких случаях – рвота, тошнота, гиперсаливация, повышение артериального давления, тахикардия, аритмии, фатальная афибриногенемия, реакции повышенной чувствительности, анафилактический шок

### Противопоказания

- гиперчувствительность к препарату или его компонентам
- эмболия околоплодными водами
- хроническая сердечная недостаточность II–III степени, артериальная гипертензия
- преэклампсическая токсемия
- несоответствие размеров таза и плода
- клинически узкий таз
- вторичная вялость матки
- аномалии положения плода
- растяжение матки (многоплодная беременность, многоводие)
- гипертонус матки, угрожающий разрывом матки
- наличие рубцов на матке после перенесенных операций (включая кесарево сечение)
- внутриутробная гипоксия плода
- преждевременное отхождение плаценты
- предлежание плаценты или пуповины
- нефропатия

### Лекарственные взаимодействия

β-адреномиметики (симпатомиметики) снижают эффективность дезаминоокситоцина.

Во время применения дезаминоокситоцина не следует назначать другие вещества, стимулирующие сокращения матки.

### Особые указания

Применять с осторожностью у женщин старше 35 лет. Медикаментозное возбуждение родов может проводиться только по строгим медицинским показаниям в больничных условиях под контролем медицинского персонала.

Необходим тщательный мониторинг частоты сердечных сокращений плода, а также частоты сокращений матки с тем, чтобы можно было подобрать дозу дезаминоокситоцина в зависимости от индивидуальной реакции роженицы.

Необходимо следить за артериальным давлением. В случае гиперактивности матки или расстройств жизненных функций у плода прием таблеток приостанавливают.

Особую осторожность следует соблюдать при возбуждении родов у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Одна таблетка дезаминоокситоцина содержит 233,12 мг сахарозы и 132,24 мг лактозы. Его применение не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы или сахарозо-изомальтазным дефицитом, галактоземией.

#### Беременность и лактация

Возбуждение родовой деятельности следует проводить только по строгим показаниям из-за увеличения риска возникновения осложнений для роженицы и плода.

Дезаминоокситоцин показан для стимуляции лактации. Нельзя исключить, что дезаминоокситоцин может в небольших количествах выделяться с молоком матери. Однако, поскольку период его полувыведения составляет 3–5 мин. и препарат разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта младенца, маловероятно его побочное воздействие на новорожденного.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Препарат применяется только в клинических условиях и не назначается водителям транспортных средств и потенциально опасных механизмов.

### Передозировка

До настоящего времени не сообщалось о случаях интоксикации при применении таблеток дезаминоокситоцина. Препарат, являясь пептидом, быстро инактивируется в желудочно-кишечном тракте.

### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

АО «Гриндекс»

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

### Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс», Латвия

**Адрес организации, принимающей претензии на территории Республики Казахстан от потребителей по качеству продукции**  
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АО «Grindex» (ГРИНДЕКС) в РК  
Юридический адрес: 050010 г. Алматы,  
пр. Достык/Богенбай батыра, 34а/87а (офис №91)  
Телефон: 291 13 84

Grindex

кой степенью риска развития субинволюции матки (рис. 1).

### Результаты оценки проведенной терапии

Кроме того, 24 пациентки (80%) основной группы, которым проводилось профилактическое лечение субинволюции матки аналогом окситоцина в таблетированной форме Дезаминоокситоцином, отмечали облегчение оттока грудного молока из молочных желез. На 3–5-е сутки послеродового периода на фоне проводимой профилактической терапии родильницы отмечали повышение лактации и устранение патологического нагрубания молочных желез при кормлении, что профилакировало развитие мастита, в то время как у 3 женщин контрольной группы возникли симптомы мастодинии и мастита средней степени тяжести, требующие дополнительной терапии.

Вышеперечисленные положительные эффекты препарата Дезаминоокситоцин объясняются способностью повышать сократительную активность миоэпителиальных клеток, которые окружают альвеолы молочных желез, что приводит к сокращению мышечного слоя протоков молочной железы и тем самым облегчает продвижение молока в протоки и синусы молочных желез.

### Список литературы

1. Абрамченко В.В., Маевская Н.Ф. Диагностика и лечение послеродовой субинволюции матки // Критические состояния в акушерстве и гинекологии: Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конф. – Петрозаводск, 2005. – С. 28–31.
2. Акушерство и гинекология / Ч. Бекманн, Ф. Линг, Б. Баржански и др. – М.: Мед. лит., 2004. – 548 с.
3. Анализ причин субинволюции матки после родов / Е.В. Голицына, С.Б. Крюковский, И.М. Майорова и др. // Мать и дитя: Материалы II Российского форума. – М., 2000. – С. 35.
4. Горин В.С., Серов В.Н., Семенов Н.Н. Диагностика и лечение послеродового эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2001. – №6. – С. 10–14.
5. Кутеко А.Н., Гавриленко А.С., Стрижова Н.В. Сходство и различие клинико-лабораторных показателей субинволюции матки и послеродового эндометрита // Мать и дитя: Материалы IV Российского форума, тезисы докладов. – М., 2002. – Ч. 1. – С. 366–368.
6. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. Значение хронической урогенитальной инфекции в развитии аномалий сократительной деятельности матки у женщин // Мать и дитя: Материалы V Российского форума, 6–10 окт. 2003 г. – М., 2003. – С. 133–134.
7. Скворцова М.Ю., Швелева Т.В. Значение дополнительных методов исследования в диагностике субинволюции матки // Мать и дитя: Материалы VII Российского форума, 11–14 окт. 2005 г. – М., 2005. – С. 236.
8. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2005. – №1. – С. 30–34.
9. Dell Valle-Padilla M.A. Puerperal infection. Analysis of 618 cases // Gynecol. Obstet. Mex. – 1997. – Vol. 650. – P. 33–38.
10. Faro S. Postpartum endometritis // Clin. Perinatol. – 2005. – Vol. 32, №3. – P. 803–814.

Впервые опубликовано в журнале «Сборник научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины», Выпуск 1/2 (33/34), 2014 г., стр. 24–29.

### Результаты оценки проведенной терапии

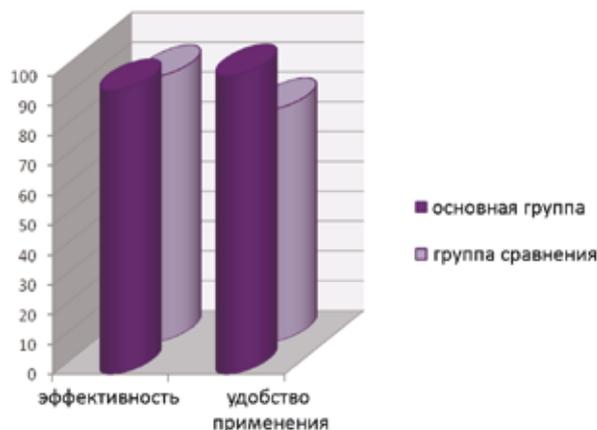


Рисунок 1. Сравнение эффективности и удобства применения терапии пациенток основной группы и группы сравнения

### Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы: препарат Дезаминоокситоцин (Гриндекс АО, Латвия), содержащий аналог окситоцина, безопасен и эффективен для профилактики субинволюции матки у родильниц с высокой степенью риска развития вышеуказанной патологии послеродового периода.

Во время проведения клинического исследования ДАО не были выявлены побочные эффекты и аллергические реакции. Удобство в использовании демокситоцина, безопасность и хорошая переносимость препарата обеспечивают высокую комплаентность больными рекомен-

дованного режима терапии. В ходе проведенного исследования также отмечено положительное влияние на процесс лактации: нормализация процесса лактации, устранение патологического нагрубания молочных желез, наступающего на 3–5-й день после родов, стимуляция лактогенной функции молочных желез.

Результаты данных клинических исследований позволяют рекомендовать Дезаминоокситоцин (Гриндекс АО, Латвия) в составе превентивной терапии субинволюции матки у женщин с высоким риском развития данной патологии для широкого применения в клинической практике акушера-гинеколога в качестве препарата выбора. ■

# Prescribing of FDA-approved and compounded hormone therapy differs by specialty

Ginger D. Constantine – MD<sup>1</sup>, David F. Archer – MD<sup>2</sup>, Shelli Graham – PhD<sup>3</sup>, Brian A. Bernick – MD<sup>3</sup>, and Sebastian Mirkin – MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> EndoRheum Consultants LLC, Malvern, PA

<sup>2</sup> Clinical Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA

<sup>3</sup> TherapeuticsMD, Inc, Boca Raton, FL

**Objective:** To determine the prescribing patterns of general practitioners (GPs), obstetrician/gynecologists (OB/GYNs), and wellness physicians (WPs) of menopausal hormone therapy (HT) for both compounded (CHT) and Food and Drug Administration (FDA)-approved products, using a survey of US physicians.

**Methods:** Nine thousand one US physicians were invited to participate in a survey to report on their HT-prescribing patterns. Physicians were eligible if they prescribed HT for at least six patients per month.

**Results:** The survey was completed by 440 eligible physicians (893 responded of 9001 invited) including 171 GPs, 170 OB/GYNs, and 84 WPs. Physicians prescribed HT for 15% to 30% of their female patients, with WPs numerically most likely to prescribe HT. Menopausal symptoms were the leading reason for HT prescriptions among all specialties. WPs seemed more likely to prescribe HT for general/cardiovascular health (28%), and for shorter durations, than other specialties. WPs prescribed proportionally more compounded (vs FDA-approved) estrogens/progestogens than GPs or OB/GYNs, but OB/GYNs seemed to prescribe more compounded dehydroepiandrosterone and testosterone (prescribed alone) than did others. OB/GYNs seemed least likely to consider CHT being more safe or effective than FDA-approved HT. Symptom relief was the main determinant of efficacy for all specialties; WPs also used blood (61%) or saliva testing (25%) for dose adjustment.

**Conclusions:** Although all physician specialties surveyed prescribed HT, differences in prescribing CHT versus FDA-approved formulations by medical specialty/practice seemed to exist. Of those surveyed, OB/GYNs and GPs prescribed proportionally more FDA-approved HT, whereas WPs, similarly, prescribed more CHT. More discussion is needed concerning physicians' decisions to prescribe CHT versus FDA-approved formulations.

**Keywords:** Compounded hormone therapy, Estrogen therapy, FDA-approved hormones, Menopause, Progesterone.

*Funding/support:* TherapeuticsMD supported the survey, and Jolene Mason, PhD, (Precise Publications, LLC) assisted in medical writing. *Financial disclosure/conflicts of interest:* G.D.C. consulted pharmaceutical companies including but not limited to TherapeuticsMD. D.F.A. serves as consultant to Shionogi Inc, Agile Therapeutics, AbbVie, Bayer Healthcare, CHEMO, Endoceutics, HRA Pharma, and TEVA, and serves on the Speakers' Bureau for Agile Therapeutics. S.G. and S.M. are employees of TherapeuticsMD with stock options. B.A.B. is a board member and an employee of TherapeuticsMD with stock options. Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the print-

ed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Website ([www.menopause.org](http://www.menopause.org)). Address correspondence to: Ginger D. Constantine, MD, EndoRheum Consultants LLC, 212 Mine Road, Malvern, PA 19355.

*This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.*

Menopausal symptoms are common and bothersome to many women [1, 2] Hormone therapy (HT) was

widely used through the 1990s for many indications and to treat menopausal symptoms, but use fell dramatically after the publication of the results from the Women's Health Initiative (WHI) trials in 2002 [3]. Physicians' attitudes regarding HT reflected those of their patients' after the release of the WHI information, and prescribing practices shifted [4, 5]. In a survey of US Midwestern healthcare practitioners (physicians and nurse practitioners practicing gynecology, family medicine, and internal medicine) published in 2007, 74% of practitioners responded to the WHI findings by prescribing lower-dose products, and 73% recommended reducing duration of treatment to patients [4].

The gap between a need for effective menopausal treatment and available therapies with a perceived acceptable risk/benefit ratio vastly expanded the use of non-Food and Drug Administration (FDA)-approved compounded hormone therapy (CHT) [6, 7], which has been marketed as safer than HT and has been promoted as a superior alternative to HT [6, 8–10]. Compounded hormones are not FDA-approved [11] and are not required to demonstrate safety and efficacy through the rigorous clinical trials required for HT [12, 13]. Although the FDA does maintain some oversight of compounding facilities, their authority is limited and varies by state [11, 13]. Thus, CHT products lack rigorous efficacy data and safety validation related to quality, purity, and potency [7, 14, 15]. In addition, compounded drugs are not required to carry a package insert, outlining the risks associated with HT [16]. Consequently, many physicians and patients are unaware of the risks associated with CHT, and confusion about the differences between CHT and FDA-approved HT is common among consumers and physicians alike [8, 10, 17].

Quantifying the size of the CHT market is difficult owing to the lack of FDA oversight and resultant absence of prescription tracking, but recent estimates indicate that the market size might be substantial. Data from recent surveys suggest that CHT users represent approximately 34% to 60% of the current users of HT (2–3 million women) [17, 18]. Younger CHT users (age 40–49 y) represent an even larger percentage of HT users (41% of women who have ever used HT), suggesting that women more recently initiating therapy have a higher likelihood of choosing CHT options [18].

Little is known about physicians' attitudes and prescribing patterns of HT, particularly CHT. The objective of this survey was to assess physicians' prescribing practices of HT, in particular CHT, among US physicians of different specialties. The survey of physicians reported here is the third in a series of three reports on the results of surveys of consumers [17], compounding pharmacists [19], and physicians, designed to gain a clearer

picture of the size of the CHT market and the reasons behind its growth.

### Methods

US physicians (n=9001) were invited to participate in an online survey (Appendix A, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/MENO/A174>) by Rose Research, a market research company. Physicians were recruited from an IRB-approved panel source, Global Market Insight, Inc. (GMI), a global online sample provider. To be eligible to complete the survey, physicians had to currently prescribe HT for at least six patients per month. Participants signed a formal confidentiality agreement and were protected by the privacy policy of Global Market Insight, Inc. The survey consisted of questions addressing HT-prescribing practices including CHT. Surveys were conducted online between May and July of 2014. Physicians were compensated between \$25 and \$35 in exchange for their time used to complete the survey.

The physicians were categorized as a general practitioner (GP) if their primary area of specialty was reported as «internal medicine/family practice»; an obstetrician/gynecologists (OB/GYN) if their primary specialty was identified as «obstetrics/gynecology»; a wellness physician (WP) if their specialty or practice was indicated as «anti-aging/wellness or regenerative care» or they were not obstetricians, gynecologists, or endocrinologists but said they saw at least 25% of their female patients for «hormone replacement therapy/hormone therapy (counseling and treatment management)»; or as an endocrinologist if their primary specialty was «endocrinology».

Results are reported as a descriptive analysis.

### Results

Response rates and physician characteristics

Of 9001 candidate physicians invited to participate, 893 (10%) responded. Four hundred forty of the respondents (49%) were eligible and completed the survey; 171 were GPs, 170 were OB/GYNs (118 who saw  $\geq 20\%$  of their patients for «obstetrics» and 52 who saw  $< 20\%$  of their patients for «ob-

stetrics»), and 84 were WPs. General practitioners saw an average of 78 female patients per month, whereas OB/GYNs saw 110 and WPs saw 84. Those who did not qualify either did not meet the inclusion criterion of prescribing HT to at least six female patients per month or the specialty group with which they identified did not respond in large enough numbers to conduct meaningful comparisons. Fifteen endocrinologists completed the survey, but the data from this group were not included in the analysis owing to the small sample size. Overall responses of endocrinologists were similar to those of OB/GYNs. Responders were broadly represented geographically, representing 48 states and the District of Columbia (Appendix B, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/MENO/A174>).

### HT-prescribing patterns

WPs and OB/GYNs prescribed HT to proportionally more women in general compared with GPs (Fig. 1). «Relief of menopausal symptoms» was the leading reason for HT prescription among all specialties (29%–43% of the time, Fig. 2). Physicians also prescribed HT for «treatment of VVA/dyspareunia» (14%–19% of the time) and for «vaginal health/sexual function» (14%–15% of the time, Fig. 2). WPs prescribed HT for «cardiovascular benefits» or for «overall wellness/feeling better» 28% of the time (8% and 20%, respectively), whereas GPs prescribed HT for these indications 13% of the time (3% and 10%, respectively), and OB/GYNs 10% of the time (2% and 8%, respectively, Fig. 2).

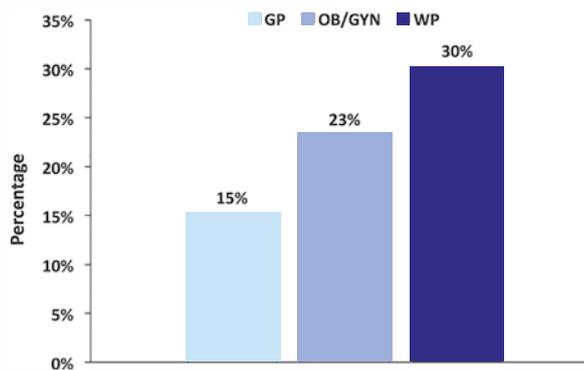
GPs and OB/GYNs seemed to prescribe HT for longer durations than WPs, and the length of treatment varied depending on the reason for prescription, ranging from 12 to 42 months on average (Fig. 3). OB/GYNs tended to prescribe HT for the longest durations overall. Numerically, the longest duration of prescription for OB/GYNs was for women who had undergone surgical menopause (average of 42 mo), whereas the longest duration of prescription for GPs was for cardiovascular benefits (average of 41 mo).

Overall, physicians from all specialties prescribed between 8% and 55% of the reported products as compounded formulations depending on physician's specialty and the hormone prescribed (Fig. 4 A–E). Wellness physicians prescribed a seemingly higher percentage of compounded estrogen and progesterone (either prescribed individually and taken concurrently (29%), or prescribed as a combined formulation (29%)) than other specialties. GPs prescribed compounded estrogen and progesterone individually and taken concurrently to 16% of their patients, and compounded estrogen and progesterone in a combined dose to another 16%, whereas OB/GYNs prescribed these combinations to 10% and 8% of their patients, respectively (Fig. 4 A–B).

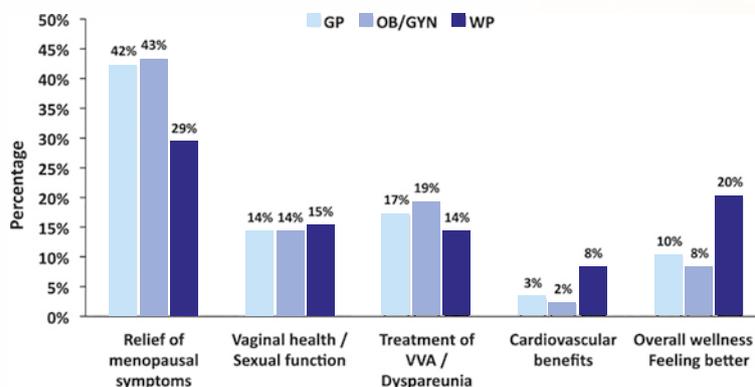
Rates of prescribing compounded dehydroepiandrosterone (DHEA) (55%) and testosterone alone (49%) were numerically greatest for OB/GYNs. When androgens were combined with other hormones, WPs and OB/GYNs, however, seemed to prescribe at similar rates (40% and 37%, respectively; Fig. 4 C–E). Although there is no FDA-approved formulation of DHEA or no approved formulation of testosterone for women, some physicians from all specialties reported that they prescribed greater or similar numbers of FDA-approved formulations of both testosterone and DHEA to their female patients than compounded formulations. GPs reported that they prescribed FDA-approved formulations of testosterone alone, testosterone with other hormones, or DHEA to 71%, 76%, and 80% of their patients, respectively. OB/GYNs stated that they prescribed these formulations to 51%, 63%, and 45% of their patients, respectively, and WPs said that 67%, 60%, and 58% of their patients received these prescriptions, respectively.

The reasons ranked most important for prescribing CHT instead of FDA-approved HT were that CHT provided unique dosing and ingredients; however, rankings of reasons seemed to differ slightly by specialty, with OB/GYNs seemingly the least likely to consider CHT more safe or effective than FDA-approved HT (Fig. 5).

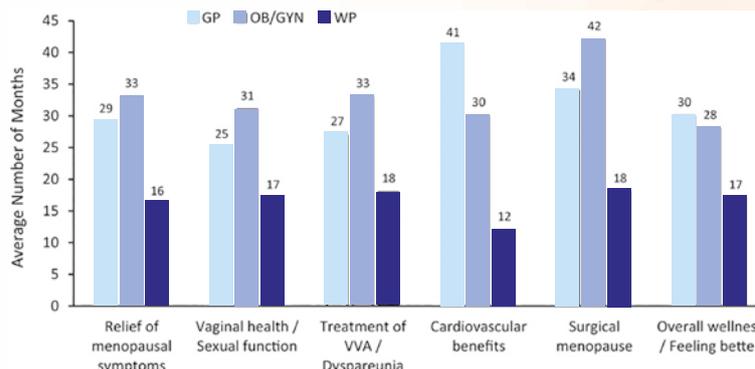
Physicians from all the three specialties predominately monitored efficacy and/or made dose modifications for their patients taking HT by evaluating symptom relief, although WPs also commonly conducted blood tests (61% of patients) and were more than five times as likely as others to use saliva testing (25% of patients; Fig. 6).



**Figure 1.** Percentage of patients that were prescribed hormone therapy (FDA-approved and CHT) by specialty. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. CHT, compounded hormone therapy; FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; OB/GYN, obstetrician/gynecologists; WP, wellness physician



**Figure 2.** Primary reason HT was prescribed (FDA-approved and CHT) by specialty. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. CHT, compounded hormone therapy; FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; OB/GYN, obstetrician/gynecologists; WP, wellness physician



**Figure 3.** Average number of months HT was prescribed (FDA-approved and CHT) by reasons for prescription and by specialty. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. CHT, compounded hormone therapy; FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; OB/GYN, obstetrician/gynecologists; VVA, vulvovaginal atrophy; WP, wellness physician

### Discussion

Physicians from all specialties in this survey prescribed HT (both FDA-approved and compounded) to their female patients, but

WPs seemed to differ from GPs and OB/GYNs in the percentage of patients prescribed HT, reasons for pre-scribing hormones, types of compounded hormones pre-

scribed, duration of prescription, and methods used to monitor HT effectiveness.

The reasons for prescribing HT differed numerically among medical specialties. The primary reason for all specialties to prescribe HT was relief of menopausal symptoms, but WPs also prescribed HT for «overall wellness/feeling better» and for «cardiovascular benefits» more than twice as often as GPs or OB/GYNs (Fig. 2). Although only a small percentage of GPs and OB/GYNs prescribed HT for cardiovascular health, the average duration of treatment seemed longer than that of WPs (Fig. 3). Prescribing HT for cardiovascular benefits or other long-term health benefits contradicts current consensus statements from medical societies and the package inserts of HT products [20–25].

WPs reported prescribing hormones (both FDA-approved and compounded) to their female patients twice as much as GPs and almost one-third more than OB/GYNs (Fig. 1); they also prescribed compounded drugs, which are not monitored by the FDA, to proportionally more of their patients than their GP and OB/GYN counterparts (Fig. 4). Unique dosing and ingredients were commonly reported as important reasons for prescribing CHT (rather than FDA-approved HT), especially by OB/GYNs (Fig. 5). This may reflect an unmet need for well-studied, regulated, alternative regimens to these natural products that do not exist currently on the market.

OB/GYNs seemed more likely to report prescribing compounded testosterone and compounded DHEA than GPs or WPs (Fig. 4 C, E). Despite the fact that there is no FDA-approved testosterone for women or DHEA for women or men, physicians of all specialties erroneously thought that DHEA and testosterone were FDA-approved, as evidenced by the positive responses regarding prescribing «FDA-approved formulations» of both testosterone and DHEA to female

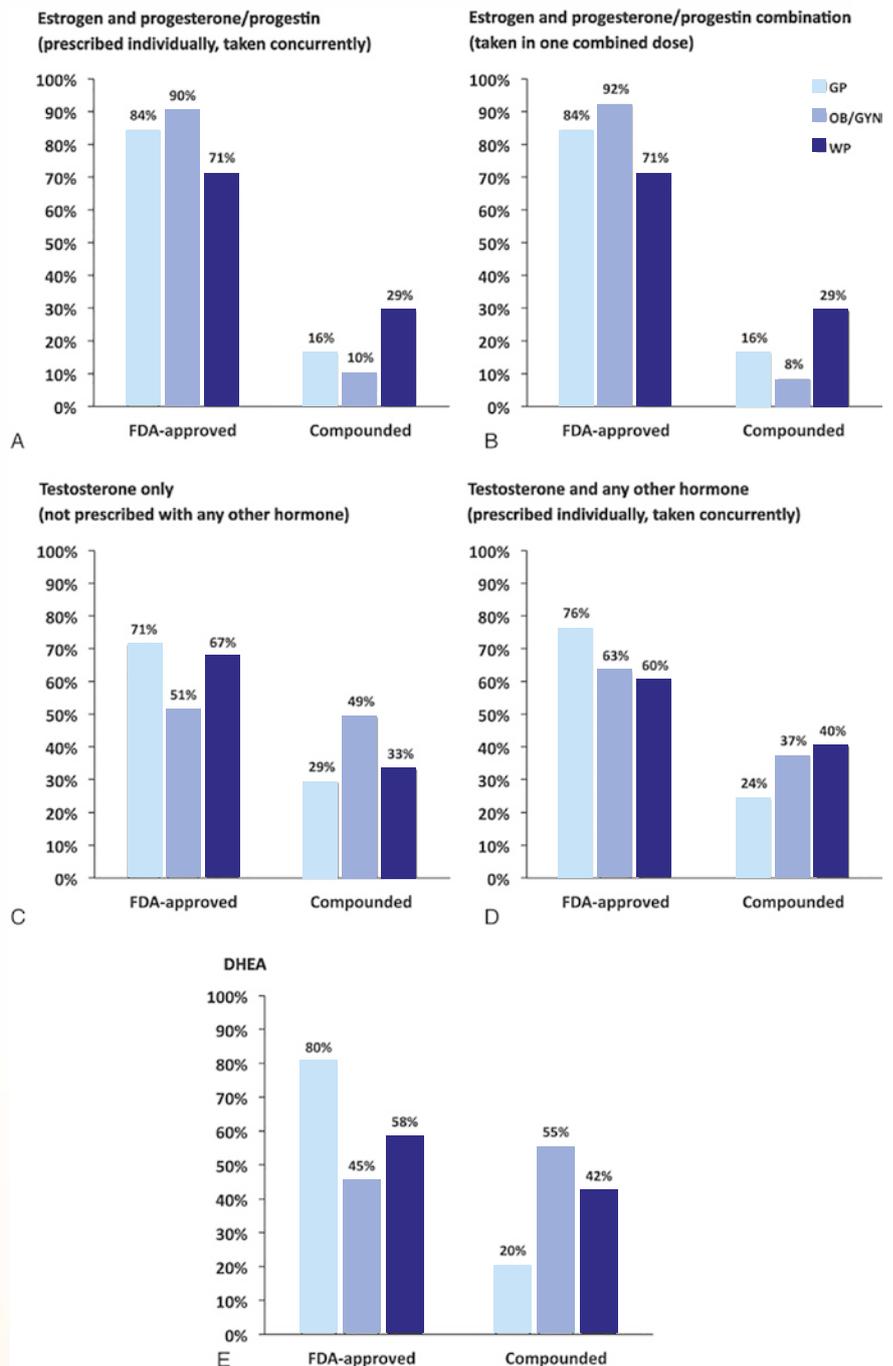
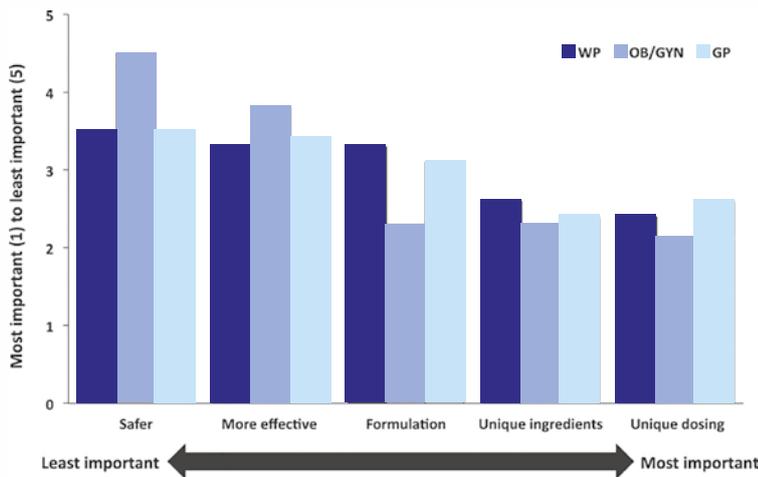


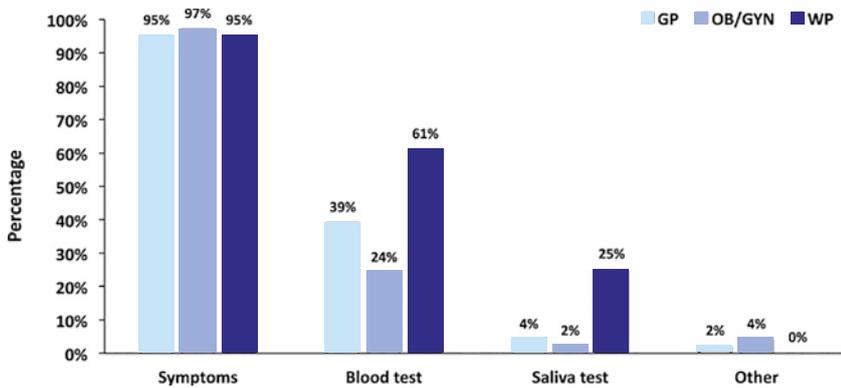
Figure 4. FDA-approved versus compounded HT prescriptions for individual types of hormones by specialty. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. DHEA, dehydroepiandrosterone; FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; HT, hormone therapy; OB/GYN, obstetrician/gynecologists; WP, wellness physician

patients (Fig. 4 C–E). One possible explanation for this misunderstanding is that testosterone is FDA-approved for use in men only, but is routinely used at lower doses for women. The lack of knowledge regarding FDA approval status and regulations of such products limits prescribers' ability to adequately inform their patients of the limitations

and risks of these products as compounded. Therefore, many women do not understand the differences between HT and CHT [8, 10, 17]. In a survey of 855 peri- and postmenopausal women, only 14% reported that they knew that CHT was not FDA-approved; 76% said «not sure» and 10% said they believed that CHT was FDA-approved [17]. If-



**Figure 5.** Reasons for prescribing CHT over FDA-approved HT by specialty, ranked by importance. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. CHT, compounded hormone therapy; FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; OB/GYN, obstetrician/gynecologists; WP, wellness physician



**Figure 6.** Methods used to monitor HT effectiveness and/or make dose modifications for patients on HT. The mean number of female patients per month were: GP, 78; OB/GYN, 111; WP, 84. FDA, Food and Drug Administration; GP, general practitioners; HT, hormone therapy; OB/GYN, obstetrician/ gynecologists; WP, wellness physician

ikhar et al. [8] reported that 67% of 184 women seeking consultation for menopausal concerns believed that CHT was safer than FDA-approved HT, and that 77% of the 31 women who were users of CHT believed the same. Qualitative interviews of 25 postmenopausal women and 31 antiaging clinicians also showed that respondents (both patients and clinicians) valued compounded hormones over FDA-approved options because they perceived them to be «natural» and thus safer [10]. Confusion on the part of physicians may contribute to women's lack of knowledge about treatment options [10]. Physicians are a critical source of information regarding potential menopausal symptom treatment options for their patients, and therefore should

educate themselves about CHT versus FDA-approved HT.

Compounded estrogens (with or without progesterone), as opposed to FDA-approved versions, were proportionally more commonly prescribed by WPs than by GPs and OB/GYNs (Fig. 4 A-B). Common compounded estrogen formulations may contain estradiol, estrone, or estriol, alone or in some combination [16, 26]. Estriol, a metabolite of estradiol and estrone, is a weak estrogen [16, 27] and has limited bioavailability because of its rapid conjugation after oral administration (up to 98% within 6 hours [28]) and low relative binding affinities for estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  [16, 29]. Estriol is commonly compounded in combination with dosages of estradiol that

are high enough to achieve biological effect alone, and thus any perceived efficacy may be due to the estradiol in the formulation [16, 29]. The high doses of estriol, however, required to achieve any biological effect might increase the risk for side effects, thus increasing the risks of endometrial cancer, and venous thromboembolism [7, 30]. Estriol is not FDA-approved [31], and can only be compounded provided that a new drug application is filed for use in compounding [32]. There is a United States Pharmacopeia monograph for estriol, however, which technically allows compounders to use it as an active ingredient in compounding [32]. Although estriol and estrone are not FDA-approved and therefore only available in CHT products, estradiol is available in multiple doses and FDA-approved formulations [26]. Why compounded estradiol would be chosen instead of the FDA-approved version is unclear, although the unique dosing available with CHT may be an important reason.

Most of the physicians monitored HT effectiveness and made dose modifications based on symptom relief (Fig. 6), which follows The North American Menopause Society's recommendations [31] and guidance from the FDA [12]. Twenty-five percent of WPs used saliva tests to monitor HT effectiveness and 61% used blood tests (Fig. 6), despite the lack of scientific evidence demonstrating a relationship between hormone levels in blood or saliva and menopausal symptoms [27]. Menopause status can be determined by blood and saliva tests, but the FDA specifies that these tests have not been proven appropriate for use in HT dosage adjustment [33]. In a review of CHT, Boothby et al. [16] concluded that large inter-assay and within-patient variability and poor reproducibility of salivary assays, along with a lack of data regarding the pharmacokinetics, pharmacodynamics, volume of distribution, protein binding, route of elimination, and other features of CHT, renders salivary testing clinically inadequate for menopausal hormones. Moreover, no peer-reviewed studies show corre-

lations between salivary or serum hormone levels and menopausal symptoms [27]. The American College of Obstetricians and Gynecologists points out that salivary hormone level testing for individualization of therapy is not useful for steroid hormones [7], and the Endocrine Society's Position Statement on Bioidentical Hormones states that claims that saliva tests can provide the information necessary to customize hormone doses are not supported by scientific data [34].

The size of the CHT market has been difficult to estimate because CHT prescriptions are not tracked. This report is the third in a series of surveys designed to elucidate the scope of the CHT market in the United States [17, 19]. The first was a report using prescription claims for FDA-approved HT and US Census data to extrapolate data from surveys of consumers to estimate the number of women using CHT annually at up to 2,5 million, representing 28% to 68% of all HT prescriptions [17]. The second report, using a survey of pharmacists, National Community Pharmacists Association data, and IBIS-World data, concluded that approximately 26 to 33 million CHT prescriptions are filled annually at a cost of between \$1,3 and \$1,6 billion [19]. A recent assessment of the rate of CHT use, from a survey reported by The North American Menopause Society, corresponds with these estimates, placing CHT at

approximately 34% of the HT market [18].

The primary limitations of this report include the small sample size of each provider type and the limited number of questions in the survey regarding CHT-prescribing patterns. The sample was limited to physicians who prescribe HT to at least six female patients per month and thus may not represent professional prescription patterns in general. Our market research, however, shows that this group accounts for approximately 75% of the total volume of FDA-approved HT prescriptions, and thus reasonably represents an active HT-prescribing sample. Potential bias is associated with survey questionnaires [35] or self-reporting [36]. The payment of a stipend to physician patients might also introduce bias; however, the stipend was typical for specialty survey patients [37]. Those physicians who responded to the survey possibly differed in characteristics from those who chose not to participate. As demographic data for nonrespondents was not available, comparisons could not be made between respondents and nonrespondents. Owing to the limitations of the study, the results may not be generalizable to each type of physician and should be interpreted with caution. The strengths of this survey were that it was administered by an experienced market research company with large geographical breadth

and rigorous quality management [37], and the 10% response rate was not unexpected, as it is typical for online surveys [38].

### Conclusions

Both FDA-approved HT and CHT were prescribed across all of the specialties assessed in this survey, but there were differences by specialty in prescribing practices for HT. WPs were proportionally more likely to prescribe CHT, and to prescribe HT for cardiovascular benefits and general wellbeing. OB/GYNs were proportionally less likely to believe that compounding was safer; however, the major reason that OB/GYNs prescribed CHT over FDA-approved HT was unique dosing or ingredients. Given the findings of the lack of awareness of the differences between CHT and HT demonstrated by some physicians prescribing CHT and the number of women who are taking CHT in the United States, this report underscores the need for more discussion about the prescribing patterns, safety, and efficacy of CHT formulations.

**Acknowledgments:** We thank Mitchell Krassan of Therapeutics MD for his assistance in survey development, data interpretation, and reviewing the article, and Jolene Mason, PhD, Precise Publications, LLC, for her assistance in the writing of this article. ■

### References

- Hunter M.S., Gentry-Maharaj A., Ryan A., et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54–65. *BJOG* 2012; 119: 40–50.
- Simon J.A., Kokot-Kierepa M., Goldstein J., Nappi R.E. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013; 20: 1043–1048.
- Jewett P.I., Gangnon R.E., Trentham-Dietz A., Sprague B.L. Trends of postmenopausal estrogen plus progestin prevalence in the United States between 1970 and 2010. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 727–733.
- Rolnick S.J., Jackson J., Kopher R., Defor T.A. Provider management of menopause after the findings of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2007; 14: 441–449.
- Blumel J.E., Castelo-Branco C., Chedraui P.A., et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004; 11: 57–61.
- MacLennan A.H., Sturdee D.W. The «bioidentical/bioequivalent» hormone scam. *Climacteric* 2006; 9: 1–3.
- Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee Opinion No.532: Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 411–415.
- Iftikhar S., Shuster L.T., Johnson R.E., Jenkins S.M., Wahner-Roedler D.L. Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an academic menopause center. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 559–565.
- Pinkerton J.V. «Bioidentical» hormones. What you (and your patient) need to know. *OBG Manage* 2009; 21: 42–52.
- Fishman J.R., Flatt M.A., Settersten R.A. Jr. Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the «natural» in U.S. anti-aging medicine. *Soc Sci Med* 2015; 132: 79–87.

11. US Food and Drug Administration. Compounding and the FDA: questions and answers. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm>. Accessed January 8, 2016.
12. US Department of Health and Human Services (FDA). Guidance for Industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-recommendations for clinical evaluation. January 2003. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/informationbyDrugClass/UCM135338.pdf>. Accessed August 11, 2015.
13. US Government Accountability Office. Drug compounding: clear authority and more reliable data needed to strengthen FDA oversight (GOA-13-702). July 2013. Available at: <http://www.gao.gov/products/GOA-13-702>. Accessed December 2015.
14. US Food Drug Administration. FDA takes action against compounded menopause hormone therapy drugs. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116832.htm>. Accessed August 11, 2015.
15. Pinkerton J.V., Pickar J.H. Update on medical and regulatory issues pertaining to compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause* 2016; 23: 215–223.
16. Boothby L.A., Doering P.L., Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004; 11: 356–367.
17. Pinkerton J., Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause* 2015; 22: 926–936.
18. Gass M.L., Stuenkel C., Utian W.H., et al. Use of compounded hormone therapy in the United States: report of The North American Menopause Society Survey. *Menopause* 2015; 22: 926–936.
19. Pinkerton J., Constantine G. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: Results of a pharmacy survey. *Menopause* 2016; 23: 359–367.
20. Committee on Gynecologic Practice. Hormone therapy and heart disease. Committee Opinion No.565. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2013; 121: 1407–1410.
21. US Department of Health and Human Services (FDA). Guidance for Industry. Noncontraceptive estrogen drug products for the treatment of vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-recommended prescribing information for health care providers and patient labeling. Published November 2005. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075090.pdf>. Accessed August 11, 2015.
22. Prempro (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets) / Premphase (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets) Prescribing. Information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2008.
23. Vagifem Prescribing Information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc; 2003.
24. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158: 47–54.
25. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–1262.
26. Files J.A., Ko M.G., Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 673–680.
27. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Womens Health* 2007; 16: 600–631.
28. Schiff I., Tulchinsky D., Ryan K.J., Kadner S., Levitz M. Plasma estriol and its conjugates following oral and vaginal administration of estriol to postmenopausal women: correlations with gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1137–1141.
29. Taylor M. Unconventional estrogens: estriol, biest, and triest. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 864–879.
30. Boothby L.A., Doering P.L., Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a panacea that lacks supportive evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 400–407.
31. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–271.
32. US Government Printing Office. Federal Food, Drug, Cosmetic Act, 21 USC §301. 2006. Available at: <http://www.epa.gov/laws-regulations/summary-federal-food-drug-and-cosmetic-act>. Accessed January 2016.
33. FDA Consumer Health Information. Bioidenticals: sorting myths from facts. 2008. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm049312.pdf>. Accessed August 10, 2015.
34. The Endocrine Society position statement: bioidentical hormones. Available at: [https://www.endocrine.org/~media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/position-statements/all/bh\\_position\\_statement\\_final\\_10\\_25\\_06\\_w\\_header.pdf](https://www.endocrine.org/~media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/position-statements/all/bh_position_statement_final_10_25_06_w_header.pdf). Accessed November 2015.
35. Choi B., Pak A. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005; 2: 1–13.
36. Adams A.S., Soumerai S.B., Lomas J., Ross-Degnan D. Evidence of self-report bias in assessing adherence to guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999; 11: 187–192.
37. US Food Drug Administration. 2006 Limited FDA survey of compounded drug products. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm204237.htm>. Accessed August 2015.
38. American Association for Public Opinion Research Standards Committee. AAPOR Report on Online Panels. Available at: [https://www.aapor.org/AAPORKentico/AAPOR\\_Main/media/MainSiteFiles/AAPOROnline\\_PanelsTFReportFinalRevised1.pdf](https://www.aapor.org/AAPORKentico/AAPOR_Main/media/MainSiteFiles/AAPOROnline_PanelsTFReportFinalRevised1.pdf). Accessed August 11, 2015.

# Генитальный герпес: современная концепция терапии



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

О.И. Летяева – профессор, О.Р. Зиганшин – д.м.н.,  
Ю.В. Кудревич – к.м.н., О.А. Гизингер – д.б.н.  
ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск

Впервые вирус герпеса был выделен W. Gruter в 1912 г. Сегодня известно более 80 представителей human herpes virus–HHV, 8 из которых наиболее патогенны для человека. С точки зрения вирусологии – это филогенетически древнее семейство крупных ДНК-вирусов, подразделяющихся на 3 подсемейства – α, β, γ, однако наиболее быстрой репликацией и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток обладают α-герпес-вирусы, включающие HSV-1, HSV-2 и VZV. Уникальность герпес-вирусов заключается в их способности поражать различные органы и системы (кожа, слизистые оболочки, ЦНС, периферическая нервная система, эндотелий сосудов, Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты; интеграция в геном клеток хозяина), вызывая самые разнообразные клинические проявления [1–4]. Несколько лет назад экспертами ВОЗ была представлена общая эпидемиологическая картина, свидетельствующая о практически 100% инфицировании населения планеты вирусом простого герпеса (ВПГ) типа 1 и 2, при этом у 10–20% инфицированных имеются различные клинические проявления герпетической инфекции [5–8]. Европейское региональное бюро ВОЗ относит герпес-вирусные инфекции к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Масштабы заболеваемости в сочетании с наносимым ими уроном – психологическим и физиологическим – определяют важное медицинское и социальное значение этих инфекций [9–11].

И проблема заключается не только в том, что вирус характеризуется быстрой репликацией, но и в распространении бессимптомной и недиагностированной форм болезни, что способствует формированию вторичного иммуносупрессивного состояния. Рецидивирующие формы герпеса оказывают негативное воздействие на иммунную систему больного, приводя к астении, нервно-психическим расстройствам, вызывая в 30% случаев спонтанные аборт в ранних сроках беременности, свыше 50% поздних выкидышей, и занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности [11–17]. Доказана роль герпетической инфекции в ускорении интеграции вируса папилломы человека (ВПЧ) в геном клетки хозяина, что повышает риск онкопатологии полости рта, шейки матки, влагалища и прямой кишки. При этом коинфекция ВПГ и ВПЧ при дисплазии в 34 раза повышает риск малигнизации и в 61 раз – вероятность трансформации в плоскоклеточный рак [9, 16, 18].

В значительной мере осложняют постановку диагноза такие факто-

ры, как изменение цикла развития герпетических элементов в очаге поражения, необычная локализация очага и анатомические особенности подлежащих тканей; преобладание субъективных ощущений в очаге. При этом все чаще практикующие врачи сталкиваются с атипичными формами, встречающимися, как правило, при рецидивах генитального герпеса и сопровождающимися неспецифическими симптомами, такими как: раздражение области вульвы; локализованная эритема; слизисто-гнойный цервицит; геморрагический цистит; рецидивирующий уретрит; боль в нижних отделах спины; вульварные спайки, рецидивирующая трещина ануса, зудящая форма герпеса ануса и герпетическое поражение геморроидальных узлов [2, 11, 18, 19].

Формирование единого подхода к вопросам диагностики и тактики ведения больных является важной задачей современного здравоохранения.

В 1974 г. Гертрудой Элион был синтезирован ацикловир, за создание которого в 1988 г. ей была при-

суждена Нобелевская премия по медицине. Механизм действия ациклических нуклеозидов связан с избирательным фосфорилированием в инфицированных ВПГ клетках и конкурентным субстратным ингибированием полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты, ведущей к окончанию считывания цепи ДНК вируса. Однако они отличаются специфичностью и сродством к своим ферментам вируса-мишени [1, 2, 5, 19, 20]. Ацикловир является первым препаратом, использованным для терапии герпетических поражений, и избирательным аналогом нуклеозида с профилем приемлемой безопасности для широкого применения. Этот препарат, вызывающий минимальные побочные реакции, применяли у больных для купирования генитального герпеса до 10 лет [2, 6, 21, 22]. Однако появляется все больше сообщений о развитии резистентности вируса к ацикловиру. Так, по данным Patrick D., у 57% пациентов, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом, развивается резистентность к ацикловиру или он изначально оказывается неэф-

фективен [20]. Кроме того, наличие у герпес-вирусов молекулярной мимикрии, нюансы индивидуальных провоцирующих факторов и множество других причин зачастую становятся на пути полноценного контроля над этой инфекцией [16, 20].

Валацикловир (L-валил-эфир ацикловира) обеспечивает в 3–5 раз более эффективную биодоступность ацикловира. Обширная программа клинических исследований по оценке положительного действия валацикловира при генитальном герпесе показала, что он не менее эффективен, чем ацикловир. Так, при пероральном приеме биодоступность составляет 57%, и его применение в дозе 500 мг 2 р./сут. эквивалентно приему ацикловира 5 р./сут. в дозе 200 мг, а прием валацикловира в дозе 1000 мг 3 р./сут. обеспечивает концентрацию, которая приближается к таковой при в/в введении ацикловира в дозе 15 мг/кг/сут., что позволяет заменить в/в введение ацикловира пероральным приемом валацикловира в высоких дозах [2, 12, 14, 15, 20, 21]. Кроме того, использование более простой схемы, при которой валацикловир рекомендован 2 р./сут. по сравнению с ацикловиром (5 р./сут.) для лечения эпизода, и прием валацикловира 1 р./сут. по сравнению с ацикловиром 2–3 р./сут. для длительной супрессивной терапии однозначно имеют превосходство в плане приверженности к терапии. На фоне лечения валацикловиром предотвращаются рецидивы инфекции, вызываемой ВПГ, или задерживается их возникновение на 71–85% (анализ соотношения опасностей) по сравнению с плацебо [1, 2, 20, 21]. Супрессивная терапия при генитальном герпесе оказывает положительное психосоциальное действие, а также уменьшает степень риска его передачи. По клинической эффективности на 25–40% превосходит ацикловир.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что валацикловир является особенно эффективным препаратом при лечении привычного невынашивания беременности, ассоциированного с генитальным герпесом, а также в случае профилактики генитального герпеса и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции одновременно [23].

На фармацевтическом рынке существует значительное количество препаратов, где действующим началом является валацикловир. Одно из таких лекарственных средств – препарат Валавир, показанием к назначению которого является в т.ч. и генитальный герпес.

**Цель исследования:** провести сравнительный клинико-иммунологический анализ эффективности и безопасности длительной супрессивной терапии препаратами ацикловир и валацикловир у пациенток с атипичными формами рецидивирующей генитальной герпеса.

### Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ было проведено простое открытое рандомизированное исследование, в которое вошли 35 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст составил  $27,2 \pm 0,3$  года. Материалом для выделения и последующей амплификации ДНК ВПГ послужили соскобы эпителия цервикального канала, уретры, анальной области, взятые одноразовыми цитощетками и/или плейферами. План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (г. Эдинбург Шотландия, 2000 г.), с учетом разъясняющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Сеул, 2008), и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ. Всем пациенткам было проведено комплексное исследование, включавшее: осмотр врача, микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, цитологическое исследование мазков-отпечатков, исследование показателей местного иммунитета. Материалом для исследования местного иммунитета репродуктивного тракта служила цервикальная слизь. Всем женщинам проводили исследование фагоцитарной активности нейтрофилов цервикальной слизи. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с использованием НСТ-теста. Также рассчитывали функциональный резерв нейтрофилов (ФРН), лизосомальную

активность. Определение концентрации IgM, IgG, уровня цитокинов проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа.

Критериями включения в дальнейшее исследование были: наличие клинических проявлений герпетической инфекции, частота рецидивов от 4 до 6 в год, выявление ДНК ВПГ, репродуктивный возраст, согласие пациенток на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии, гормональные нарушения, беременность, лактация, наличие других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), ВИЧ, несогласие пациенток на участие в исследовании.

В соответствии с МКБ-Х и клиническими рекомендациями РОДВК по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, был выставлен диагноз: А.60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочевого тракта, рецидивирующее течение, средняя степень тяжести.

Частота рецидивов составляла 4–6 раз в год, межрецидивный период – не более 2–3 мес. Были сформированы следующие группы: №1 – здоровые (n=15), состояла из женщин, не имеющих клинических проявлений герпетической инфекции, группа №2 (n=18) – получали терапию валацикловиром по 500 мг 1 р./сут. на протяжении 6 мес., группа №3 (n=17) – принимали ацикловир по 400 мг 2 р./сут. в течение 6 мес. Группы были стратифицированы между собой на начальном этапе (до назначения лечения) по всем признакам, характеризующим заболевание: жалобы, клинические проявления, лабораторные показатели.

### Результаты и обсуждение

Пациенток с герпетической инфекцией урогенитального тракта беспокоили зуд, жжение в области гениталий различной интенсивности, у 22 (62,8%) женщин отмечались дискомфорт в области уретры, болезненность при мочеиспускании. При осмотре наблюдались гиперемия наружного отверстия уретры, наличие скудных слизистых выделений. У 10 (28,5%) женщин при уре-

троскопии в передней части уретры выявлены мелкие поверхностные эрозии, отечность слизистой оболочки. В 25,7% (9 женщин) случаев пациентки предъявляли жалобы на слизистые выделения и дискомфорт в области наружных половых органов, при объективном осмотре были выявлены: отечность слизистой оболочки шейки матки, поверхностные эрозии, слизистые выделения из цервикального канала. Клинически у всех женщин, страдающих генитальной герпетической инфекцией, на момент осмотра выявлены эрозивные поражения гениталий. У 12 (34,2%) пациенток эрозии имелись в области малых половых губ, у 15 (42,8%) – на задней спайке, у 4 (11,4%) пациенток отмечались утолщение складки анального отверстия, интенсивный зуд, жжение в периоды обострения герпетической инфекции.

В 100% случаев пациентки были тревожны, отмечали снижение качества жизни из-за страха возникновения рецидива, боязни инфицировать полового партнера, 5 (10,4%) женщин отметили, что во время рецидива избегают даже дополнительных бытовых контактов с близкими. Все пациентки обратились за медицинской помощью во время очередного рецидива, из анамнеза удалось установить, что средняя продолжительность болезни составляла  $3,8 \pm 0,4$  года.

Лабораторное исследование выявило повышение числа лейкоцитов в цервикальном канале –  $47,6 \pm 2,9$  в поле зрения, пласты эпителиальных клеток, количество лейкоцитов в уретре составляло  $18,3 \pm 1,2$ . Оценка локального иммунологического статуса показала достоверное увеличение общего числа лейкоцитов, жизнеспособных клеток, снижение показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста, функционального резерва нейтрофилов. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных с герпетической инфекцией была значительно ниже, чем у здоровых женщин, что свидетельствует о дисфункциях в противовирусной защите макроорганизма ( $p < 0,02$ ). Уровень CD95 и CD11b был снижен по сравнению с таковым у здоровых женщин в 2,6 и 1,13 раза соответственно. Нами также было установлено существенное снижение уровня INF- $\gamma$ , одного из ключевых цитокинов, осуществляющих контроль над внутриклеточными инфекциями.

Контрольные исследования были проведены по истечении 6 и 12 мес. от начала лечения. В течение 6 мес. приема препаратов в группе «ацикловир» рецидив герпетической инфекции отмечен у 3 (17,6%) пациенток, при этом интенсивность клинических проявлений была менее выраженной, чем до лечения. В груп-

пе «валацикловир» рецидив отмечен у 1 (5,5%) пациентки. За год наблюдения в группе «ацикловир» по 1 рецидиву было у 5 (29,4%) женщин, 2 рецидива – у 3 (17,6%) и 3 эпизода – у 2 (11,7%). В группе «валацикловир» за этот же период наблюдения по 1 эпизоду рецидива генитального герпеса отмечены у 3 (16,6%) женщин, 2 – у 1 (5,5%). Длительность рецидива составила  $3,0 \pm 1,5$  дня.

Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей после проведенной терапии показал снижение общего числа лейкоцитов в цервикальном секрете, абсолютного и относительного числа жизнеспособных клеток, повышение функциональной активности нейтрофилов, усиление их апоптотической активности в обеих группах. Динамическое наблюдение в течение года показало, что сразу после проведенной терапии имелась четкая тенденция к нормализации клеточных факторов локального иммунитета, спустя 6 мес. после окончания терапии в группе «ацикловир» наметилась тенденция к увеличению общего числа лейкоцитов, снижению активности и интенсивности фагоцитоза. В группе «валацикловир» эти показатели оказались более стабильными. Данные о динамике изменений иммунологических показателей в процессе лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей при терапии препаратами ацикловир и валацикловир

Показатели	Здоровые (n=15)	До лечения	Ацикловир (n=17)		Валацикловир (n=18)	
			6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,47 \pm 0,40$	$11,55 \pm 0,59^*$	$9,04 \pm 1,3^{**}$	$7,26 \pm 1,1^{**}$	$8,13 \pm 2,1^{***}$	$6,88 \pm 2,3^{****}$
Лейкоциты жизнеспособные, %	$59,2 \pm 2,79$	$72,20 \pm 1,55^*$	$62,2 \pm 2,55^{**}$	$64,6 \pm 2,55^{**}$	$60,20 \pm 2,55$	$61,3 \pm 2,3^{****}$
Лейкоциты жизнеспособные, (абс.) $\times 10^9$	$3,87 \pm 0,28$	$4,65 \pm 0,34^*$	$4,35 \pm 0,24^{**}$	$4,68 \pm 0,24$	$3,99 \pm 0,3^{***}$	$3,95 \pm 0,3^{****}$
Лизосомальная активность нейтрофилов, %	$18,24 \pm 1,21$	$64,90 \pm 2,13^*$	$37,19 \pm 1,13^{**}$	$35,21 \pm 2,3^{**}$	$34,5 \pm 2,13^{***}$	$31,3 \pm 1,1^{****}$
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$53,44 \pm 1,23$	$32,92 \pm 1,71^*$	$38,92 \pm 1,51^{**}$	$34,72 \pm 1,5^{**}$	$42,2 \pm 2,1^{***}$	$43,2 \pm 2,1^{****}$
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов	$2,37 \pm 0,16$	$1,5 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,33$	$1,59 \pm 0,3$	$1,78 \pm 0,36^{***}$	$1,74 \pm 0,36^{****}$
НСТ-тест спонтанный, %	$26,72 \pm 1,42$	$49,33 \pm 2,02^*$	$39,3 \pm 1,02^{**}$	$40,01 \pm 2,02^{**}$	$36,3 \pm 2,02^{***}$	$35,2 \pm 1,5^{****}$
НСТ-тест активированный, %	$52,52 \pm 1,91$	$59,81 \pm 2,0^*$	$57,8 \pm 2,5^{**}$	$58,1 \pm 2,5$	$55,2 \pm 2,2^{***}$	$56,4 \pm 2,6^{****}$
CD95 нейтрофилов, %	$6,47 \pm 0,3$	$2,44 \pm 0,73^*$	$5,41 \pm 0,2^{**}$	$4,97 \pm 0,23^{**}$	$5,44 \pm 0,73^{***}$	$6,02 \pm 0,73^{****}$
CD11b нейтрофилов, %	$1,82 \pm 0,3$	$1,61 \pm 0,20^*$	$1,67 \pm 0,2^{**}$	$1,63 \pm 0,2$	$1,61 \pm 0,20^{***}$	$1,71 \pm 0,20^{****}$

\* – отличие по отношению к группе здоровые; \*\* – отличие по отношению к группе до лечения; \*\*\* – отличие между группами «ацикловир» и «валацикловир» через 6 мес.; \*\*\*\* – отличие между группами «ацикловир» и «валацикловир» через 12 мес.

# Валавир®

Валацикловир

*Наслаждайся  
жизнью!*



## ВАЛАВИР® - ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- СЕЛЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УДОБНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ
- ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## Валавир® 500 мг №10

Противовирусный препарат системного действия

## Международное непатентованное название

Валацикловир

## Показания к применению

- лечение лабиального герпеса
- лечение и профилактика рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес
- лечение опоясывающего герпеса (Herpes zoster)
- профилактика заболеваний, вызванных цитомегаловирусной инфекцией после трансплантации органов.

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

Биодоступность валацикловира составляет 54%. Максимальная концентрация валацикловира в плазме крови достигается в среднем через 30-100 мин после приема препарата. Период полувыведения ацикловира составляет 3 часа.

### Фармакодинамика

Валацикловир – противовирусный препарат. Является специфическим ингибитором вирусов герпеса. Ацикловира трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к полному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и блокированию репликации вируса.

## Способ применения и дозы

*Лечение опоясывающего герпеса:* по 2 таблетки Валавира® 3 раза в день. Курс приема 7 дней.

*Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса:* первичное заболевание – по 1 таблетке 2 раза в день. Курс приема 5-10 дней. Рецидивы – по 1 таблетке 2 раза в сутки. Курс приема 3-5 дней.

Для лечения лабиального герпеса возможно применение Валавира® в дозе 4 таблетки 2 раза в день с интервалом 12 часов. Курс приема 1 день. Терапию необходимо начать как можно раньше при первых признаках и симптомах.

*Профилактика рецидивов инфекций:* по 1 таблетке 1 раз в сутки. При иммунодефиците 1 таблетка 2 раза в сутки.

*Профилактика цитомегаловирусной инфекции:* по 4 таблетки (2 г) 4 раза в сутки как можно раньше после трансплантации. Курс приема 90 дней.

## Побочные действия

Головная боль, тошнота, головокружение, одышка, диарея, кожные высыпания.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валацикловиру или другим компонентам препарата.
- Беременность и период лактации.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

## Особые указания

Использование Валавира® при беременности и в период лактации, а также детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами*

Нет данных о влиянии препарата на скорость реакции, но учитывая, что у чувствительных больных при применении препарата могут возникнуть побочные реакции (головокружение, нарушение и спутанность сознания, галлюцинации, потеря сознания), таким пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.

## Лекарственное взаимодействие

Признаков клинически значимого взаимодействия лекарств не установлено. Циметидин, пробенецид несколько снижают почечный клиренс ацикловира, но нет потребности в коррекции дозы препарата. В комбинации с нефротоксическими препаратами повышается риск развития почечной недостаточности.

## Производитель

ПАО «Фармак».

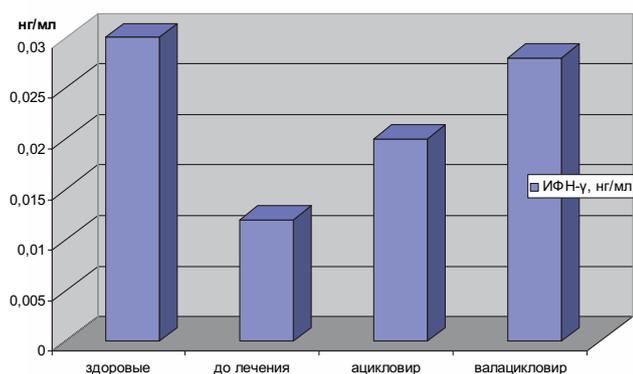
Адрес: Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

## Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

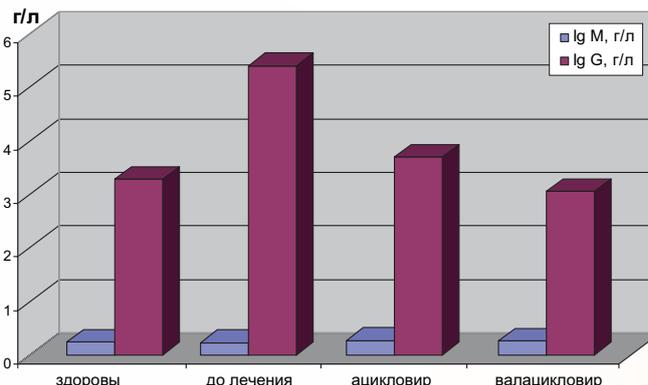
Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды, 59А, БЦ «Шартас», 9 этаж  
Тел./факс: +7 (727) 267 64 63,  
E-mail: a.liadobruk@gmail.com

Регистрационное удостоверение  
РК-ЛС-5№015856

Дата перерегистрации 22.06.2015 г.  
Действительно до 22.06.2020 г.



**Рисунок 1.** Уровень INF-γ до и после лечения



**Рисунок 2.** Уровень иммуноглобулинов до и после лечения

Длительная супрессивная противовирусная терапия способствовала также повышению уровня INF-γ, что может свидетельствовать о восстановлении противовирусной защиты организма (рис. 1).

Нами также был установлен факт некоторого снижения уровня IgG, что является одним из показателей снижения вирусной нагрузки (рис. 2).

Оценивая приверженность пациенток к проводимой терапии, мы установили, что в группе «ацикловир» 5 (29,4%) женщин нарушали рекомендованный режим приема препарата, при этом объясняя причины такого поведения, 2 отметили появление дискомфорта в области печени, изжо-

гу, и все 5 «иногда» забывали принять лекарство, даже если не было дискомфорта. В группе «валацикловир» лишь 2 (11,1%) пациентки пропускали прием препарата, объяснив это забывчивостью. Оценка этиологической эффективности проведенной терапии показала отсутствие ДНК ВПГ через 6 мес. в группе «ацикловир» у 88,2% и в группе «валацикловир» – у 94,49%. Через 1 год ДНК ВПГ не выявлялся у 82,3% и 94,4% больных соответственно. Полученные данные были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Следует также отметить, что существенное снижение частоты рецидивов при использовании препарата Валавир (валацикловир), удобный режим приема, отсутствие нежела-

тельных реакций позволили заметно улучшить качество жизни пациенток.

### Выводы

У женщин с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией чаще отмечаются атипичные клинические проявления, дисфункции в локальном иммунологическом статусе, проявляющиеся снижением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, их апоптотической способности, снижением уровня INF-γ.

Длительная супрессивная противовирусная терапия способствует снижению частоты рецидивов, устранению дисфункций в системе локального иммунитета и повышению качества жизни пациентов. ■

### Список литературы

- Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. Руководство для венерологов. – М.: Бином, 2009. – 208 с.
- Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А. и др. Стандартизация ведения пациентов с рецидивирующим простым герпесом: терапия, профилактика и консультирование // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – №2. – С. 59–65.
- Куле Ж.-П. Основные тенденции в эпидемиологии вирусных инфекций папилломы человека (ВПЧ), простого герпеса 2 (ВПГ2) и гепатита В (ВГВ) во Франции // Вестн. дерматол. и венерологии. – 2000. – №6. – С. 59–60.
- Konda K.A., Klausner J.D. The epidemiology of Herpes simplex virus type 2 infection in low-income urban populations in coastal Peru // Sex Transm Ds. – 2005. – Vol. 9. – P. 534–541.
- Гладько В.В., Аковбян В.А., Масюкова С.А. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные рекомендации по лечению генитального герпеса // Воен. мед. журн. – 2002. – №12. – С. 32–38.
- Malkin J.-E. Epidemiology of Herpes simplex virus infection in developed countries // Herpes J IHFM. – 2004. – Vol. 11 (Suppl. 1). – P. 2–23.
- Ramaswamy M., McDonald C. et al. The epidemiology of genital infection with Herpes simplex virus types 1 and 2 in genitourinary medicine attendees in inner London // Sex Transm. Infect. – 2005. – Vol. 81 (4). – P. 306–308.
- Sanchez-Aeman M.A., Conde-Giez C.J. et al. Sexual behavior and Herpes simplex virus 2 infection in college students // Arch. Med. Res. – 2005. – Vol. 36 (5). – P. 74–80.
- Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная) // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т. 3. – С. 82–87.
- Чигвинцева Е.А., Герасимова Н.М. Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения герпес-вирусных заболеваний // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 3. – С. 89–94.
- Кузьмин В.Н. Клиническое течение, диагностика и современная адекватная терапия генитального герпеса у женщин // Медицинский совет. – 2011. – №7–8. – С. 89–94.

Полный список литературы вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>  
Впервые опубликовано в РМЖ, №28, 2015 г., стр. 1701–1704.

# Нарушения ритма сердца у беременных



П.А. Могутова<sup>1</sup>, Н.Г. Потешкина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗ, г. Москва

**Нарушение ритма сердца (НРС) – это изменение нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также расстройства проведения импульса, нарушения связи и/или последовательности между активацией предсердий и желудочков [1]. Беременность – физиологическое состояние организма, нередко провоцирующее НРС, частота которых, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 18% [2, 3], из них около половины (41,7%, по данным Т.В. Шабала) имеют функциональный генез [4].**

Механизмы НРС при беременности изучены недостаточно. Развитие беременности не сопровождается возникновением специфических электрофизиологических изменений в структурах миокарда и проводящей системе сердца, которые способствовали бы формированию или модификации субстрата основных механизмов аритмогенеза (патологического повышенного автоматизма, повторного входа волны возбуждения – «re-entry», триггерной активности) и повышали бы риск НРС. Беременность сопровождают физиологические гемодинамические изменения (увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема, сердечного выброса, частоты сердечных сокращений), вегетативные (увеличение плазменных концентраций катехоламинов, повышение чувствительности адренергических рецепторов) и гормональные сдвиги (увеличение синтеза эстрогенов, прогестерона, простагландинов, ренина, ангиотензиногена). Все это может способствовать изменению возбудимости, автоматизма и рефрактерности миокарда, приводить к развитию и/или увеличению его электрофизиологической негомогенности и, таким образом, провоцировать возникновение НРС. Кроме того, перечисленные физиологические процессы могут усугублять гемодинамические нарушения у женщин с заболеваниями сердца, возникшими до беременности, что, в свою очередь, будет способствовать воз-

растанию риска развития НРС [5, 6].

Б.А. Ребров и О.А. Реброва предложили структурировать все **причины, приводящие к развитию НРС у беременных** [7], следующим образом:

1. Функциональные факторы, связанные с дисбалансом вегетативной нервной системы:
  - физические нагрузки;
  - психоэмоциональные нагрузки;
  - дисгормональная перестройка организма в связи с гестацией;
  - употребление продуктов, вызывающих гиперкатехоламинемию (крепкий чай, кофе, никотин).
2. Органические поражения миокарда, сопровождающиеся его гипертрофией, ишемией, кардиосклерозом, дилатацией предсердий или желудочков, развившиеся вследствие:
  - заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, перикардиты, врожденные и приобретенные пороки, кардиомиопатии, опухоли и травмы сердца);
  - патологии органов дыхания с явлениями дыхательной недостаточности;
  - системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, системные васкулиты).

3. Заболевания центральной нервной системы (опухоль, нарушения мозгового кровообращения) и психогенные аритмии (неврозы, психопатии, стресс-гипокалиемии).
4. Заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, дискинезии пищеварительного канала и желчевыводящих путей, гепатиты).
5. Заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз).
6. Наследственные заболевания и синдромы (болезнь Фабри, Кернса-Сейра, Ленегра, Лева, аритмогенная кардиомиопатия левого желудочка (ЛЖ), синдромы преждевременного возбуждения желудочка, синдром удлиненного интервала QT, синдром слабости синусового узла и др.).
7. Нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипомagneмиемия, гиперкальциемия, гиперкалиемия).
8. Интоксикация (алкоголь, бытовая и промышленная химия, ксенобиотики, лекарственные препараты, в т.ч. антиаритмики).

НРС чаще прогрессируют и носят более стойкий характер (резистентный к медикаментозной терапии) в случае, если аритмии выявлялись еще до беременности, а также у беременных с органическим поражением сердца. Следует отметить, что даже

при отсутствии органической патологии сердца у женщин с нарушениями ритма значительно чаще встречаются осложнения беременности (злокачественные гестозы, невынашивание, гипотрофия плода) [7].

Таким образом, основными направлениями в ведении беременных с нарушениями ритма сердца являются диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, дисфункции щитовидной железы, а также коррекция электролитных нарушений и других патологических состояний, способствующих развитию аритмий сердца. Кроме того, необходимо выявить и устранить факторы, которые могут провоцировать НРС: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки. Во многих случаях выполнения вышеперечисленных мер оказывается достаточно для профилактики или купирования ряда аритмий либо для существенного снижения выраженности их клинических проявлений [8]. В случае выявления НРС ведение беременной продолжается совместно с врачом-кардиологом.

## **Основные нарушения ритма и проводимости**

### **1. Экстрасистолия.**

Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия – наиболее часто встречающееся НРС у беременных. Часто она протекает бессимптомно и выявляется только при плановой регистрации ЭКГ или при длительном мониторинге ЭКГ по Холтеру.

Однако у части пациенток экстрасистолия может проявляться клинически (перебоями в работе сердца, дискомфортом в грудной клетке, тревогой и т.д.). Выявление патологических факторов, способствующих развитию нарушений ритма сердца, коррекция психоэмоционального статуса позволяют устранить или в значительной степени уменьшить субъективные ощущения, что часто снимает необходимость медикаментозной противоаритмической терапии [8].

**За редким исключением наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия не является противопоказанием к естественным родам и не**

**требует медикаментозного лечения.**

Назначение антиаритмических препаратов, в первую очередь кардиоселективных адrenoблокаторов, показано в редких случаях при плохой субъективной переносимости экстрасистолии, а также у беременных с желудочковой экстрасистолией ( $\geq 10$  в час) и систолической дисфункцией ЛЖ (систолическая сердечная недостаточность и/или фракция выброса ЛЖ менее 40%) [8].

### **2. Наджелудочковые тахикардии.**

Беременность может спровоцировать развитие наджелудочковой тахикардии (НЖТ) или привести к учащению уже имевшихся пароксизмов, таких как пароксизмальная атриовентрикулярная (АВ) узловая реципрокная тахикардия, АВ-реципрокная тахикардия при наличии дополнительных путей АВ-проведения – синдром Wolf-Parkinson-White, скрытые дополнительные пути. Реже регистрируются предсердные тахикардии, в основном при органическом поражении сердца.

Если пароксизм НЖТ протекает без нарушения гемодинамики, для купирования используют вагусные приемы (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса) (I, C). Если вагусные приемы неэффективны, вводят в/в антиаритмические препараты, назначаемые врачом-кардиологом (АТФ (I, C)), блокаторы (метопролол, пропранолол) (IIa, C), верапамил (IIb, C)).

В случае нестабильной гемодинамики на фоне пароксизма НЖТ (сердечная астма, отек легких, гипотензия) применяется электроимпульсная терапия (I, C).

### **3. Предсердные тахикардии.**

Современные рекомендации предлагают автоматическую, триггерную и реципрокную предсердные тахикардии объединить термином «очаговая предсердная тахикардия», которая развивается преимущественно на фоне органических заболеваний сердца, электролитных нарушений, интоксикаций (дигиталисной, алкогольной). Прогноз для больных в этом случае определяется, как правило, основным заболеванием.

**Больные с асимптомными, редкими, непродолжительными пароксизмами очаговой предсердной тахикардии не нуждаются в лечении. Их надо обследовать с целью определения причины НРС и попытаться устранить ее. Фармакотерапия или немедикаментозное лечение необходимы только больным с симптомными приступами аритмии, а также при ее хроническом течении [8].**

Учитывая высокую эффективность и небольшое количество осложнений, в настоящее время в лечении больных с НЖТ, в т.ч. очаговой предсердной тахикардией, предпочтение отдают интервенционным вмешательствам (радиочастотная катетерная абляция), а не антиаритмическим препаратам (эффективность профилактической антиаритмической терапии составляет всего 50–60%) [8].

### **4. Фибрилляция предсердий (ФП).**

Основными направлениями в лечении ФП являются:

- установление причины ФП и воздействие на модифицируемые факторы: лечение гипертиреоза, прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечных гликозидов, симпатомиметиков, нормализация электролитного баланса и др.;
- контроль ЧСС, купирование и предупреждение рецидивов аритмии;
- профилактика тромбоэмболических осложнений.

Короткие, асимптоматические (малосимптомные) пароксизмы ФП не требуют антиаритмической терапии. Профилактическая антиаритмическая терапия может потребоваться при устойчивых, рецидивирующих, симптомных приступах аритмии. Независимо от тактики ведения пациентки и от выбора антиаритмической стратегии проведение антитромботической терапии обязательно [8]!

### **5. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (ФЖ).**

ЖТ – редкое нарушение ритма при беременности. Она может быть

представлена как эпизодами неустойчивой (длительность до 30 с. без нарушения гемодинамики), так и устойчивой (длительность более 30 с. или гемодинамическая нестабильность) вариантами, а по морфологии комплексов QRS – мономорфной или полиморфной формами.

Развитие ЖТ и/или ФЖ наблюдается в основном у беременных с органическими заболеваниями сердца, включая кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмогенную дисплазию (кардиомиопатию) правого желудочка. Перипортальная кардиомиопатия должна быть исключена, если впервые ЖТ развилась в течение последних 6 нед. беременности или в ранние сроки после родов. Желудочковые тахикардии могут быть следствием как врожденного удлинения, так и укорочения интервала QT, синдрома Бругада, возможно также развитие катехоламинергической полиморфной («двунаправленной») ЖТ (редкая наследственная аритмия). Вместе с тем ЖТ могут наблюдаться у беременных при отсутствии органического поражения сердца и генетически обусловленных ионных каналопатий. Наиболее часто среди них встречается идиопатическая ЖТ из выносящего тракта правого желудочка. Для предупреждения симптомных рецидивов данной тахикардии назначаются аденоблокаторы или верапамил (I, C), при неэффективности фармакотерапии или тяжелом течении аритмии рекомендуется радиочастотная катетерная абляция (IIb, C).

Купирование гемодинамически нестабильной ЖТ, а также ФЖ практически не отличается от такового у небеременных и должно включать весь комплекс мероприятий по проведению электрической кардиоверсии, дефибрилляции (I, C) и кардиопульмональной реанимации, предусмотренных соответствующими рекомендациями. Электроимпульсная терапия является безопасной для плода в любом сроке беременности [8].

Исходя из риска внезапной сердечной смерти, всех беременных с ЖТ можно разделить на две группы:

пациентки с потенциально злокачественными и злокачественными желудочковыми аритмиями. К потенциально злокачественным аритмиям относятся желудочковая экстрасистолия ( $\geq 10$  в час) и эпизоды неустойчивой ЖТ при наличии дисфункции ЛЖ (систолическая сердечная недостаточность и/или фракция выброса ЛЖ менее 40%). У пациенток с этими НРС еще не было эпизодов устойчивой ЖТ или ФЖ, но вероятность их развития высока. Целью лечения данной категории пациенток является снижение риска смерти – первичная профилактика (назначение аденоблокаторов (I, C), а в случае их непереносимости или неэффективности и при отсутствии альтернативного решения – амиодарона (может оказывать отрицательное воздействие на плод, включая гипотиреозидизм, умственное недоразвитие и др.)).

Группу лиц со злокачественными желудочковыми аритмиями составляют беременные с выраженным структурным поражением миокарда и пароксизмами устойчивой ЖТ и/или успешно реанимированные по поводу ФЖ. Прогноз жизни у этих больных крайне неблагоприятен, а лечение должно быть направлено не только на устранение тяжелой аритмии, но и на продление жизни, т.е. на вторичную профилактику внезапной сердечной смерти. Для этого возможно использование амиодарона и соталола, а также комбинации аденоблокаторов и амиодарона (с учетом вышеизложенного отрицательного влияния его на состояние плода) (IIa, C). Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (наиболее эффективный метод вторичной профилактики внезапной сердечной смерти) может быть проведена как до беременности, так и, при необходимости, в любом сроке беременности (желательно не ранее 8-ми нед.) с использованием средств максимальной защиты плода и под контролем эхокардиографии (IIa, C) [8].

**На сегодняшний день безопасных для плода противоаритмических препаратов не существует, поэтому их применяют только по**

**строгим клиническим показаниям – при гемодинамически значимых или жизнеугрожающих НРС (табл. 1).** В то же время нельзя забывать об антиаритмическом эффекте препаратов магния, которые широко назначаются беременным акушерами-гинекологами. Их применение приводит к уменьшению частоты возникновения аритмий (в т.ч. желудочковых) и обеспечивает их профилактику [9].

#### **6. Нарушение проводимости сердца.**

Нарушения проводимости (блокады) сердца возникают при замедлении или полном прекращении проведения электрического импульса из синусового узла по проводящей системе сердца. Выделяют следующие виды блокад:

- синоатриальную;
- внутрипредсердную;
- атриовентрикулярные: I, II (Мобитц I, Мобитц II) и III степени;
- блокады ветвей пучка Гиса.

Причинами возникновения синоатриальной и внутрипредсердной блокад могут быть воспалительные, склеротические, дегенеративные изменения миокарда предсердий, передозировка лекарственных препаратов (аденоблокаторов, сердечных гликозидов и др.), электролитные нарушения. Эти виды блокад наблюдаются и у практически здоровых лиц при ваготонии.

**Синоатриальные блокады в подавляющем случае бессимптомны и не требуют специального лечения. Синоатриальные блокады с симптомной брадикардией (пресинкопе, синкопе) являются показанием для имплантации искусственного водителя ритма.**

АВ-блокады характеризуются нарушением проведения импульса от предсердий к желудочкам. При беременности чаще всего встречаются АВ-блокады, которые в большинстве случаев носят врожденный характер. Они, как правило, протекают бессимптомно и не осложняют течение беременности и родов. Вероятным этиологическим фактором является первичное генетически детерминированное заболевание проводящей системы сердца (во многих случаях

Таблица 1. Классификация антиаритмических лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США, 2002; модификация ESC, 2011)

Категория	Определение	Антиаритмические препараты
A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода	
B	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано, или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен	Соталол, ацебутолол
C	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях, или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности	Хинидин, дизопирамид, лидокаин, прокаиамид, пропафенон, флекаинид, бисопролол, пропранолол, метопролол, ибутилид, вераламил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
D	В экспериментальных клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам A, B, C	Фенитоин, амиодарон, атенолол
X	Опасное для плода средство: негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери	

прослеживается семейный характер заболевания).

Другими причинами поражения проводящей системы сердца являются болезнь Ленегра, болезнь Лева, синдром Кернса-Сейра, болезнь Фабри. Причинами развития блокад у пациенток, кроме того, являются: врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, операции на открытом сердце. У прак-

тически здоровых лиц может быть блокада правой ножки пучка Гиса.

**У беременных с симптомами, связанными с синдромом слабости синусового узла, нарушениями АВ-проводимости II–III степени (пресинкопе и синкопальные состояния) требуется выполнение временной или постоянной эндокардиальной стимуляции сердца [8].**

Таким образом, НРС, нередко со-

провожающие беременность, требуют своевременной диагностики и устранения провоцирующих их факторов. Сбалансированное питание, нормализация режима сна и бодрствования, коррекция психоэмоционального статуса – всего этого, как правило, оказывается достаточно для уменьшения частоты возникновения НРС, улучшения их переносимости, а также в целях профилактики. ■

### Список литературы

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2007. – 672 с.
2. Ермакова Е.А., Матюшин Г.В. и др. Частота нарушений ритма и проводимости у женщин в третьем триместре беременности // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – №1. – С. 49–52.
3. Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных // Украинский кардиологический журнал. – 1997. – №4. – С. 84–87.
4. Соколов К.Н., Зайцев Е.Н., Сурмач Е.М. Электрокардиограммы у здоровых женщин, обусловленные беременностью // Журнал ГрГМУ. – 2009. – №4. – С. 26–28.
5. Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердюк И.Л. Нарушение сердечного ритма у беременных // Практическая медицина. – 2012. – №9 (65). – С. 45–51.
6. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Федорова С.И. Нарушения ритма сердца и проводимости у беременных. – М.: МИКЛОШ, 2011. – 128 с.
7. Патология внутренних органов и беременность / под ред. Б.А. Реброва. Изд. Заславский А.Ю., 2010. – 324 с.
8. Диагностика и лечение сердечно-сосудистой патологии при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4 (102). – Прилож. 1. – 40 с.
9. Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Роль препаратов магния в лечении нарушений ритма сердца // Фарматека. – 2012. – №4. – С. 32–36.

Оригинальная статья опубликована на сайте «РМЖ» («Русский медицинский журнал»): [http://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Narusheniya\\_ritma\\_serdca\\_u\\_beremennyh/#ixzz4LWTorw4S](http://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Narusheniya_ritma_serdca_u_beremennyh/#ixzz4LWTorw4S)

УДК 615.453.62

# Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов



В.И. Опрышко – д.м.н., профессор, Д.С. Носивец – к.м.н.  
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

**На основании аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы проанализированы фармакологические особенности и преимущества таблеток натурального прогестерона для вагинального введения на примере препарата Лютеина (производства «Адамед», Польша). В ходе проведенного анализа обоснована клиническая эффективность такой терапии.**

*Ключевые слова:* вагинальная лекарственная форма, фармакокинетика, биодоступность, микронизированный прогестерон, Лютеина.

V.I. Opryshko, D.S. Nosivets

## Innovations and trends in clinical pharmacology of vaginal forms of gestagens

On the basis of analytical review of own and foreign literature the pharmacological features and advantages of natural progesterone tablets for vaginal administration in the example of the preparation Luteina (the production of Adamed, Poland) were analyzed. This analysis substantiates the clinical efficacy of such therapy.

*Keywords:* vaginal dosage form, pharmacokinetics, bioavailability, micronized progesterone, Luteina.

Прогестерон – это прогеста- ционный стероидный гормон, который играет огромную роль в жизни каждой женщины. От его достаточного количества зависит не только возможность возникновения беременности, но и ее благополучное течение и завершение ввиду того, что этот гормон запускает и контролирует множество биологических процессов в репродуктивной системе женщины [1–3].

Для улучшения биодоступности натурального прогестерона на сегодняшний день применяется микронизация – способ повышения растворимости с помощью уменьшения размера частиц лекарственного вещества. Эта методика реализуется с помощью сублимационного, распылительного, лиофильного и других видов сушки, которые приводят к тому, что

при измельчении частиц происходит увеличение рабочей поверхности соприкосновения с водой, благодаря чему достигается ускорение процесса растворения [5, 6]. В ряде исследований установлено, что за счет изменения размеров и формы частиц лекарственных субстанций достигается не только более высокая биодоступность, но и значительно снижается частота возникновения нежелательных эффектов при применении данного лекарственного средства. Экспериментально доказана и научно обоснована принципиальная значимость получения твердых дисперсий для повышения растворимости и скорости растворения лекарственного вещества [1, 3, 7, 8].

Также с целью повышения биодоступности прогестерона для интравагинального применения

разработаны современные препараты, в т.ч. гели и таблетки. Доказано, что **чем выше концентрация прогестерона в плазме крови после интравагинального введения, тем выше она и в органе-мишени. Вагинальные таблетки и/или вагинальный гель – единственные формы прогестерона, утвержденные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA, США) для вагинального применения** (<http://www.accessdata.fda.gov>).

В рандомизированном открытом исследовании при участии 14 женщин в постменопаузе, перенесших трансабдоминальную гистерэктомию, E. Cicinelli et al. (2000) сравнивали концентрации прогестерона в сыворотке крови/ ткани эндометрия после вагинального (в форме геля, 90 мг) и вну-

тримышечного введения (50 мг) его препаратов. В результате было установлено, что уровень прогестерона в эндометрии/сыворотке крови был заметно выше у женщин, получавших прогестерон

*per vaginam*, по сравнению с внутримышечными его инъекциями ( $p < 0,005$ ) [19].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, в основе решения проблемы повышения клиниче-

ской эффективности препаратов натурального прогестерона лежит **необходимость соблюдения строгого соответствия между их лекарственной формой и путем ее введения, что приводит к фор-**

Таблица 1. Клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности препарата «Лютеина» (производства «Адамед», Польша) на ранних сроках беременности

Автор	Выборка	Дизайн	Схема терапии	Критерии эффективности	Результат
Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M. [et all.] 2007	Рандомизированное, с параллельными группами, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Сравнение влияния вагинального микронизированного прогестерона и перорального дидрогестерона на маточно-плацентарное кровообращение на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания	53 пациентки с угрожающим абортom и живым эмбрионом	Маточно-плацентарное кровообращение	Прием вагинального прогестерона, в отличие от лечения пероральным дидрогестероном, привел к уменьшению ИП и ИР спиральной артерии на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания
Галич С. Р. 2014	Клиническое исследование	Оценка эффективности применения интравагинальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) для обеспечения полноценной плацентации, течения беременности и родов у пациенток, которые перенесли передгравидарные эндоскопические операции по поводу генитального эндометриоза	120 женщин, которым в предгравидарный период выполнено лапароскопическое удаление эндометриальных гетеротопий по поводу внешнего генитального эндометриоза. Базисная терапия заключалась в ежедневном применении 100 мг микронизированного прогестерона (Лютеина) интравагинально	Течение беременности и родов	Базовое использование интравагинально микронизированного прогестерона (Лютеина) в дозе 100 мкг в сутки в предгравидарном периоде и в течение первого триместра беременности способствовало улучшению плацентации, снижению частоты развития гестационных и акушерских осложнений, а также улучшению перинатальных последствий у пациенток, перенесших передгравидарное хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза.
Пашковски Т. 2014	Клиническое исследование	Мониторинг всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микронизированного прогестерона, вводимого интравагинально, у пациенток с симптомами угрозы выкидыша во время первого триместра беременности.	49 пациенток • Возраст 18-40 лет. • Внутриматочная беременность, 1-й триместр. • Симптомы угрозы выкидыша. • Терапевтические показания для приема прогестерона.	Нивелирование симптоматики	Исследование показало очень хорошую местную и системную переносимость прогестерона, вводимого в виде интравагинальных таблеток, на ранних стадиях беременности.

**мированию оптимальных пиковых концентраций прогестерона в плазме крови.**

Цель исследования заключалась в обосновании эффективности применения препарата Лютеина на основе микронизированного прогестерона (производства «Адамед», Польша) на мировом и национальном уровнях.

Эффективность клинического применения вагинальной формы прогестерона (Лютеина) как на ранних (табл. 1), так и на поздних сроках беременности (табл. 2) обусловлена, во-первых, созданием высокой и стабильной физиологической концентрации активного вещества в плазме крови при введении препарата в низких дозах. Во-вторых, при использовании вагинальных форм прогестерона возникает так называемый эффект первого прохождения его через матку. Благодаря этому прогестерон оказывает влияние непосредственно на орган-мишень – матку и ее шейку. И, в-третьих, самая главная особенность вагинальной формы прогестерона – это отсутствие эффекта прохождения через печень, что снижает риск побочных эффектов и одновременно повышает эффективность такой фармакотерапии.

Так, в исследовании R. Romero et al. (2012) установлено, что вагинальное введение прогестерона снижает риск преждевременных родов на 42% и неонатальной заболеваемости и смертности на 43% [13].

На XXI конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) в 2015 г. была разработана стратегия профилактики и лечения преждевременных родов, основанная на назначении прогестерона в виде вагинальных таблеток или вагинального геля [14].

И.А. Жабченко (2015) представлен алгоритм лечебно-диагностических и профилактических мероприятий при истмико-цервикальной недостаточности с использованием препарата микронизированного прогестерона (Лютеина), который назначается сублингвально, а затем вагинально 2 раза в сутки по 50–150 мг [11].

В своем исследовании (2004) А.Г. Резников доказал, что при применении вагинальной формы прогестерона частота развития головной боли снижается в 2 раза, а сонливости – в 6 раз по сравнению с другими способами введения этого гормона, что подтверждено в работах и других авторов [10, 15, 16].

Результаты клинических исследований, проведенных под руководством О.В. Булаченко и соавт. (2015), свидетельствуют, что препарат Лютеина эффективен при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела. Так, было доказано, что назначение его 80 женщинам позднего репродуктивного возраста (средний воз-

раст 38,9±2,3 года) с гиперплазией эндометрия и избыточной массой тела (ИМТ 25,16±4,66 кг/м<sup>2</sup>) в течение 6 мес. не вызывает нарушений со стороны функции печени. Это позволяет рекомендовать препарат Лютеина для широкого применения в акушерско-гинекологической практике для лечения женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и гиперпластическими процессами эндометрия [22, 23].

В исследовании В.И. Пирогова и С.А. Шурпяк (2011) изучали исходы вагинального использования препарата Лютеина в дозе 100 мг 2 раза в сутки до достижения эффекта (в течение от 3 до 14 нед.) у 30 беременных с клинически подтвержденными проявлениями угрозы невынашивания. В результате была показана хорошая переносимость прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций. Таким образом, авторами доказана клиническая эффективность препарата Лютеина в купировании угрозы прерывания беременности и установлено, что при своевременно начатой терапии беременность удается пролонгировать до срока 37–38 нед. у 86,7% пациенток с исходно низким уровнем прогестерона [25].

Согласно данным литературных источников, на сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке присутствуют различ-

Таблица 2. Клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности микронизированного прогестерона и препарата «Лютеина» (производства «Адамед», Польша) на поздних сроках беременности

Автор	Выборка	Дизайн	Схема терапии	Критерии эффективности	Результат
Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A., O'Brien J.M. [et all.] 2016	Пять исследований с участием в общей сложности 974 женщин	Обновлено систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих вагинальный прогестерон с плацебо / отсутствием лечения	Прогестерон для вагинального применения при короткой шейке и угрозе преждевременных родов	Нивелирование симптоматики	Вагинальное введение прогестерона было связано со статистически значимым снижением риска преждевременных родов от <28 до <36 недель беременности

Hassan S. S., Romero R., Vidyadhari D., Fusey S. [et all.] 2011	Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое плацебо контролируемое исследование	Здоровые беременные женщины с УЗ признаками короткой шейки матки (10-20 мм) от 19 + 0 до 23+ 6 недель беременности.	465 женщин (вагинальный гель прогестерона, n = 235; плацебо, n = 223)	Нивелирование симптоматики	Введение геля вагинального прогестерона до 33 недель беременности связано с уменьшением частоты преждевременных родов на 45% и с улучшением неонатальной выживаемости.
Borna H., Borna S., Khazardous S., Hantoushzadeh S.[et all.] 2007	Рандомизированное, клиническое исследование	70 женщин с преждевременными родами	Прогестерон в форме суппозитория (400 мг) ежедневно до родов и контрольная группа не получавшая лечение.	Нивелирование симптоматики	Применение вагинальных суппозитория прогестерона после успешного парентерального токолиза связано с более длительным временем до наступления родов и уменьшением частоты повторных преждевременных родов
Голяновский О.В., Рубінштейн А.М., Бачинська М.А. 2015	Клиническое исследование эффективности комбинированной терапии сублингвальной и вагинальной формами микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов в сроках 22-30 недель	Изучить эффективность использования сублингвальной формы препарата микронизированного прогестерона «Лютеина» в комплексной терапии угрозы преждевременных родов	60 беременных с угрозой преждевременных родов в сроках беременности 22–30 недель. Лютеина 100мг сублингвально три раза в сутки, затем вагинально 300 мг в сутки снижая до 100мг в сутки	Нивелирование симптоматики	Использование сублингвальной формы микронизированного прогестерона и препаратов магния в период выраженной клинической симптоматики угрозы преждевременных родов позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект
Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther S.A. 2008	Обзор 11 рандомизированных контролируемых исследований	Оценка преимуществ и недостатков применения прогестерона для профилактики преждевременных родов у женщин высокого риска	2714 женщин и 3452 новорожденных	Нивелирование симптоматики	Применение прогестерона (в некоторых исследованиях внутримышечно и вагинально в других) имеет позитивное воздействие, в том числе пролонгирует беременность, однако нет достаточной информации о других возможных преимуществах или вреде. Дальнейшие исследования проводятся.
Жабченко І.А., Олешко В.Ф. 2015	Клиническое исследование	Предложен алгоритм диагностических и лечебнопрофилактических действий врача при истмико-цервикальной недостаточности	Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина сублингвально 50–100 мг дважды в сутки) или вагинально 50–150 мг дважды в сутки	Нивелирование симптоматики	

ные лекарственные формы прогестерона (таблетки, капсулы, гели, растворы и пр.) с разными путями их введения (*per os*, сублингвально, вагинально и внутримышечно) [9] (табл. 3).

Однако именно вагинальная форма прогестерона как средство предотвращения преждевременных родов включена в клинические рекомендации европейских, канадских и американских профессиональных ассоциаций. Это свидетельствует о доскональном изучении данного вопроса и подтверждается рядом исследований, свидетельствующих о том, что применение именно вагинальной формы прогестерона обеспечивает хорошие результаты в профилактике преждевременных родов [10–12].

**При вагинальном введении прогестерона целесообразно использование только таблеток и/или геля, которые были разработаны специально для применения *per vaginam*, так как каждый путь введения лекарственного препарата имеет свою соответствующую лекарственную форму.** Эта особенность таблеток для интравагинального использования связана с тем, что при разработке определенной лекарственной формы, которая будет применяться посредством соответствующего пути введения, задействованы специальные технологии и определенные вспомогательные вещества. Так, помимо активных субстанций, в состав любой вагинальной таблетки входят вспомогательные компоненты, которые могут существенно

влиять на фармакологическую активность лекарственного средства и его потребительские качества [17].

Известно, что вспомогательный состав и технология производства таблеток Лютеина способствуют повышению терапевтической эффективности основных составляющих препарата, обеспечивая их максимальный контакт со слизистой влагалища и достаточную длительность их присутствия в полости матки с минимизацией раздражения слизистой оболочки. Указанные особенности обеспечиваются следующими свойствами таблеток Лютеина:

- компактная удлиненно-приплюснутая форма таблетки увеличивает площадь контакта со слизистой – она удобно располагается во влагалище, минимизируя ощущение инородного тела внутри;
- таблетка имеет гладкую глянцевую поверхность и округлые края, скользит после введения, не раздражая слизистую влагалища. Эта ее особенность обусловлена наличием в ее составе стеарата магния, который вводится в конце технологического процесса производства таблетки. Представляя собой совокупность тонких частиц, стеарат магния слоями распределяется по поверхности матричной таблетки, а образующаяся при этом пленка обеспечивает длительный смазывающий эффект;
- таблетка не распадается при контакте с железистым се-

кретом влагалища, а начинает медленно послойно растворяться, что обусловлено ее специальной структурой. В частности, на начальном этапе производства вагинальной таблетки создаются двухуровневые гранулы, содержащие активные вещества;

- гранулы строго калибруются по размеру (некондиционные отсеиваются), после чего обволакиваются специальной смесью (полимолекулярный компонент, разрыхлитель и связывающая субстанция), которая создает структуру матричной таблетки: гранулы активных веществ скрепляются связующими «мостиками», которые во влажной среде начинают постепенно (послойно) растворяться.

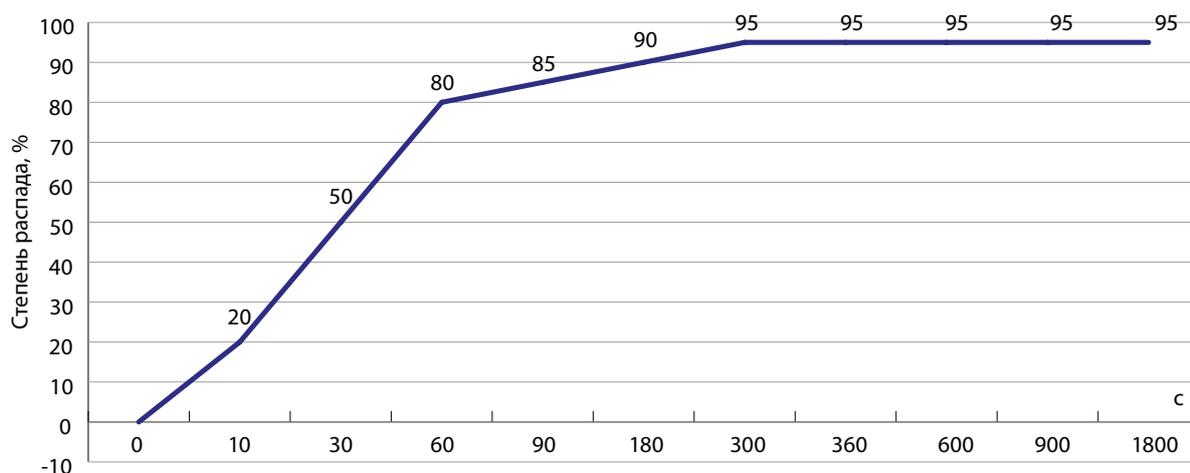
Вышеуказанные свойства вагинальных таблеток Лютеина жестко контролируются как на этапе производства препарата, так и в его готовой лекарственной форме. Важно также подчеркнуть, что препарат Лютеина полностью соответствует стандартам производства GMP (по материалам: «Новости GMP», <http://gmpnews.ru>).

Известно, что вагинальные таблетки Лютеина содержат минимальное количество лимонной кислоты. Благодаря этому не изменяется кислотность влагалищной среды, что особенно важно при такой часто распространенной патологии, как бактериальный вагиноз. Именно кислая среда влагалища исполняет роль «эволюционного фильтра», по-

Таблица 3. Препараты натурального прогестерона на рынке Украины

Растворы для парентерального введения	Гели		Таблетки (сублингвальные, вагинальные)	Капсулы (пероральные)
	вагинальные	наружные		
Инжеста Окси (амп.)	Кринон	Прожестин-КР	Лютеина таблетки вагинальные	Утрожестан
Прогестерон масляный раствор (амп.)		Прожестожель	Лютеина таблетки сублингвальные Эндометрин таблетки вагинальные	

Динамика распада (%) таблетки Лютеина (прогестерон 100 мг)



**Рисунок 1.** Динамика распада препарата «Лютеина» (производства «Адамед», Польша) в тесте «Растворение» (по материалам В. Д. Лукьянчук и О. В. Кузнецовой (2016) [18]).

сколькo такой кислотный барьер может преодолеть только здоровый сперматозоид. Если изменяется кислотная среда влагалища, то тогда теряется эта функция, и оплодотворить яйцеклетку может абсолютно неполноценный сперматозоид.

Для клинического применения особенно важна такая характеристика препарата, как биодоступность, которая отражает его эффективность и безопасность. Основным параметром биодоступности является количество препарата, которое попадает в кровь, т.е. пиковая концентрация действующего вещества в плазме крови.

Так, в исследовании В.Д. Лукьянчук и О.В. Кузнецовой (2016) установлено, что таблетки Лютеина для вагинального применения имеют высокую степень растворимости (распада), что способствует увеличению доступности активного вещества непосредственно в месте введения (аппликации) (рисунок) [18].

Авторами доказано, что исследованный препарат Лютеина соответствует современным требованиям к лекарственным средствам для интравагинального применения, поскольку в среде, приближенной к вагинальной, с рН  $4,5 \pm 0,5$  и температурой  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  таблетка растворяется в

течение 5 мин. За это время освобождается активное вещество, что обеспечивает высокий уровень его биодоступности [18].

В работе О.В. Голяновского и соавт. (2016) изучена эффективность применения микронизированного прогестерона в таблетированной лекарственной форме для вагинального введения (препарат Лютеина) в комплексной терапии угрозы прерывания беременности. Авторами доказано, что при интравагинальном использовании микронизированного прогестерона для лечения и профилактики преждевременных родов достоверно снижается частота данной патологии и улучшаются перинатальные последствия [20]. Также авторами была изучена динамика изменения концентрации прогестерона в плазме крови у 60 беременных с угрозой преждевременных родов. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациенток, которым прогестерон вводили внутримышечно, его концентрация на 3-тйи сутки была более низкой, чем в группе интравагинального использования прогестерона, однако на 7-е сутки она несколько повысилась.

На основании проведенного аналитического изучения отечественной и зарубежной литературы установлены следующие

преимущества и особенности вагинальных таблеток Лютеина:

- быстрая растворимость;
- соответствие всем фармакологическим требованиям;
- наличие в составе натурального микронизированного прогестерона;
- компактное удобное расположение во влагалище с минимизацией ощущения инородного тела внутри;
- образование пленки на поверхности таблетки за счет вспомогательного вещества стеарата магния, что обеспечивает смазывающий эффект. Таблетка скользит по влагалищу, не раздражая слизистую, в результате чего снижается риск ее микроtraвм;
- отсутствие риска бактериального инфицирования (имеется аппликатор);
- наличие в составе подкисляющего компонента, поддерживающего нормальный уровень рН 4,5 влагалища, необходимый для развития лактофлоры;
- отсутствие изменений биоценоза влагалища.

При анализе отечественной литературы установлено, что на сегодняшний день для вагинального введения прогестерона применяются такую лекарственную форму,

как капсулы [21]. На основании аналитического изучения литературных данных нами проведена сравнительная характеристика различных лекарственных форм препаратов прогестерона (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, особенностями вагинальных таблеток Лютеина являются обеспечение более высокой концентрации прогестерона в сыворотке крови, быстрое растворение и высокая биодоступность препарата, а также возможность его назначения на ранних и поздних сроках беременности.

Представленные исследования и данные по фармакологической активности различных препаратов прогестерона свидетельствуют о необходимости строгого соблюдения условий назначения определенных лекарственных форм для вагинального введения. Высокие концентрации прогестерона в плазме крови косвенно свидетельствуют об его высоком уровне в матке (возможность варьирования дозы препарата микронизированного прогестерона).

На сегодняшний день принято оценивать препарат и со стороны его фармакоэкономической эффективности.

Исходя из данных компании Proxima research, которая мониторит цены на лекарственные средства в Украине, Лютеина по состоянию на июнь 2016 г. является наиболее доступным препаратом прогестерона по критериям среднесуточной дозы терапии и стоимости в пересчете на 100 мг действующего вещества.

Таблица 4. Сравнительная характеристика вагинальной таблетки и желатиновой капсулы при применении *per vaginam*

Вагинальная таблетка	Желатиновая капсула
Концентрация прогестерона в сыворотке крови 10,9 нг/мл	Концентрация прогестерона в сыворотке крови 9,7 нг/мл
Растворяется в течение 5 мин. 95% препарата	Медленно растворяется
Высокая биодоступность	Биодоступность ниже
Быстро растворяется, отсутствует необходимость в принятии лежачего положения	Вытекает масло, которое пачкает белье
Вагинальная форма	Пероральная форма

### Выводы

На основании анализа отечественной и зарубежной литературы сформулированы следующие выводы.

Для вагинального введения разработаны и должны применяться в клинической практике соответствующие лекарственные формы – таблетки и гель.

Вагинальный путь введения препаратов прогестерона обеспечивает высокую биодоступность активного действующего вещества и характеризуется безопасностью и удобством применения.

Таблетированная лекарственная форма натурального микронизированного прогестерона для вагинального введения является одной из наиболее часто применяемых в клинической практике.

Доказано, что при вагинальном способе введения прогестерон хорошо абсорбируется в системный кровоток, при этом пик его плазменной концентрации до-

стигается в течение 6–7 ч., период полувыведения препарата составляет 13 ч.

Установлены более высокие концентрации прогестерона в сыворотке крови при интравагинальном его введении по сравнению с пероральным приемом. Кроме того, доказано, что уровень прогестерона в сыворотке, достигаемый при вагинальном введении, составляет  $10,9 \pm 4,2$  нг/мл и достоверно ( $p < 0,001$ ) отличается от такового при применении *per os*.

Досконально изучена клиническая эффективность, безопасность и рациональность клинического применения микронизированной формы натурального прогестерона для вагинального введения.

С точки зрения фармакоэкономической эффективности, Лютеина является наиболее доступным препаратом прогестерона по критериям среднесуточной дозы терапии и стоимости в пересчете на 100 мг действующего вещества. ■

### Список литературы

1. Опрышко В.И. Инновации, меняющие стереотипы фармакологии будущего / В.И. Опрышко, Д.С. Носивец // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – №2 (98). – С. 43–47.
2. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности / Брюно Де Линьер // Российский вестник акушергаинеколога. – 2003. – Т. 3, №3. – С. 27–30.
3. Опрышко В.И. Сублингвальная форма прогестерона: необходимость в инновациях или вызовы современной медицины / В.И. Опрышко, Д.С. Носивец // Здоровье женщины. – 2015. – №10 (106). – С. 10–15.
4. Беликов В.Г. Учебное пособие по фармацевтической химии / В.Г. Беликов. – М.: Медицина, 1979. – 441 с.
5. Chaumeil J.C. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – Vol. 20. – P. 211–215.
6. Никогосян Д.М. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Д.М. Никогосян, Л.И. Мальцева, Е.Ю. Юпатов // Практическая медицина. – 2012. – №9 (65). – С. 61–64.
7. Краснюк И.И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий. Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. докт. фарм. наук 14.04.01 – технология получения лекарств / Краснюк И.И. // ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. – М.: 2010. – 28 с.

8. Хомяк Н.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // 3 турботою про жінку. – 2014. – №5 (53). – С. 1–3.
9. Довідник лікарських засобів. Вип. 6. – Електронна версія CD-диск. – К., 2012.
10. Каминский В.В. Применение прогестерона в акушерстве (обзор литературы) / В.В. Каминский, Л.Н. Онищик // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – Вип. 1. – С. 4–12.
11. Жабченко И.А. Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности / И.А. Жабченко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – №1. – С. 122–125.
12. Дубоссарская З.М. Прегавидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности / З.М. Дубоссарская // Здоровье женщины. – 2009. – №8 (44). – С. 42–44.
13. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // Am J Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 2. – P. 124.e1–124.e19.
14. Abstracts XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics Vancouver, Canada, 4–9 October, 2015 // International Journal of gynecology & obstetrics. – 2015. – Vol. 131, №5. – P. 650.
15. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение / А.Г. Резников // Практикующий врач. – 2004. – №2. – С. 3–5.
16. Борис Е.Н., Каминский А.В., Суменко В.В., Онищик Л.Н. и соавт. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей // Здоровье женщины. – 2015. – №3 (99). – С. 162–168.
17. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм / К.В. Алексеев // Фармацевтические технологии и упаковка. Лекарства по GMP. – 2009.
18. Лук'яничук В.Д. Дослідження *in vitro* розчинності препарату в твердій дозованій лікарській формі для інтравагінального введення / В.Д. Лук'яничук, О.В. Кузнецова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – №1 (97). – С. 2–5.
19. Cicinelli E., De Ziegler D., Bulletti C., Matteo M.G. et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus // Obstet Gynecol. – 2000. – №95. – P. 403–406.
20. Голяновський О.В. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм микронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів / О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – №1 (27). – С. 56–62.
21. Клинический обзор по препарату Утрожестан / С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, З.К. Гадаева // Журнал РОАГ. – 2008. – №2. – С. 34–41.
22. Булавенко О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом / О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – №3 (39). – С. 121–127.
23. Булавенко О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела / О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Здоров'я України. – 2015. – №6. – С. 1–3.
24. Пашковский Т. Оценка переносимости природного прогестерона, вводимого интравагинально, во время I триместра беременности / Т. Пашковский // Здоровье женщины. – 2014. – №1. – С. 1–3.
25. Пирогова В.И. Гестагены при привычном невынашивании беременности / В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, №2. – С. 75–81.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинские аспекты здоровья женщины», №5 (102), 2016 г., стр. 55–61.

УДК 618.3-06:618.146(048.8)

# Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы)



А.Д. Атабиева – аспирант, Т.В. Пикуза – врач-акушер-гинеколог, Р.А. Чилова – д.м.н., профессор, Э.В. Жукова – акушер-гинеколог, врач высшей категории, зав. лечебно-диагностическим отделением, Н.С. Трифонова – к.м.н., врач-акушер-гинеколог ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**Заболевания шейки матки являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению.**

**Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные клинических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Изменения состояния шейки матки приводят к возникновению множества нарушений во время беременности и усложняют ее ведение. В обзоре представлено современное состояние проблемы патологических состояний шейки матки. Описываются изменения шейки матки при беременности, риск развития патологии шейки матки среди беременных. Приводятся современные международные классификации патологических состояний шейки матки, включая воспалительные заболевания, фоновые и предраковые состояния. Указываются особенности течения патологии шейки матки у беременных, приводятся современные методы диагностики и лечения. **Заключение.** Данный обзор актуален в современном акушерстве и гинекологии в связи с учащением случаев возникновения патологии шейки матки во время беременности и вне ее, а также отсутствием строгих критериев диагностики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** шейка матки, беременность, патология шейки матки, осложнения беременности.

A.Zh. Atabiyeva – graduate student, T.V. Pikuza – obstetrician-gynecologist, R.A. Chilova – D.M.S., professor, E.V. Zhukova – obstetrician-gynecologist, the highest category physician, Head of the Department, N.S. Trifonova – C.M.S., obstetrician-gynecologist

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

## Diseases of the cervix during pregnancy and modern diagnostic methods (the review of literature)

**Abstract.** Aim. To study cervical disease as it is one of the most common pathological conditions of the female reproductive system that does not tend to decrease. Material and methods. Review of local and foreign publications has been performed. The data from clinical trials has been studied. Results and discussion. The changes in cervical state give rise to numerous irregularities during pregnancy and make the management complicated. This review presents the current state of the problem of cervical pathological state. It describes the changes in the cervix during pregnancy as well as the risk of cervical disease among pregnant women. We provide the modern international classification of pathological cervical conditions including inflammatory diseases, background and precancerous state. The peculiarities of cervical disease in pregnant women are specified, advanced diagnostic and treatment methods are provided. **Conclusion.** This review is relevant in modern obstetrics and gynaecology due to the increasing incidence of emerging cervical pathology during pregnancy and beyond, as well as the absence the strict criteria for the diagnosis and treatment of this pathology.

**Keywords:** cervix, pregnancy, cervical pathology, complications of pregnancy.

### Анатомические особенности шейки матки и их влияние на беременность

Заболевания шейки матки (ШМ) являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют

тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией ШМ [1, 2, 3, 4]. Именно поэтому, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, патология ШМ остается важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии. Структурные особен-

ности ШМ вне беременности изложены во множестве монографий и руководств [1, 2, 3, 5, 6, 7]. В данном обзоре освещается влияние патологии ШМ на течение беременности и роды.

Проблема заболеваний ШМ у беременных является актуальной. ШМ

при беременности – чрезвычайно важная анатомическая и функциональная структура, представляющая собой гладкомышечный орган, образованный соединительной тканью (стромой) с сосудами. Влагалищная часть ШМ (экзоцервикс) покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), тонким, практически бесцветным, без сосудов. Цервикальный канал в норме выстлан однослойным цилиндрическим эпителием (ЦЭ) красного цвета из-за просвечивающихся подлежащих сосудов. В цервикальном канале и в экзоцервиксе истинных трубчатых желез нет. Основным элементом цилиндрического эпителия являются псевдожелезы, представляющие собой щели и углубления, клетки которых секретируют слизь. Секрет ШМ является сложноорганизованной биологической жидкостью, изменяющейся в течение менструального цикла и содержащей как иммунологические факторы, так и аминокислоты, липиды, белки, гликопротеины. ШМ является пограничным органом между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем. Содержимое двух верхних третей цервикального канала в физиологических условиях является стерильным [8, 9].

Любая патология ШМ потенциально оказывает то или иное влияние на течение беременности, состояние плода, течение родов и состояние ребенка и матери. В настоящее время остается актуальной проблема выбора оптимальных методов диагностики и своевременного лечения патологии ШМ с целью предотвращения осложненного течения и исходов беременности [3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

### Изменения шейки матки при беременности

Шейка матки беременных содержит от 5 до 15% гладкомышечных клеток [12–14]. Исследование физиологических свойств миоцитов шейки матки показало, что они обладают спонтанной сократительной активностью, особенно во время беременности, обеспечивая запирательную ее функцию. Накануне родов миоциты ШМ существенно снижают свою чувствительность к гистамину, окситоцину, ацетилхолину, благодаря

чему сократительный аппарат ШМ не препятствует течению родового процесса. При этом многие авторы заключают, что накануне родов миоциты ШМ снижают характерную для беременности  $\alpha$ -адренореактивность и приобретают способность к релаксации под влиянием адренергических факторов, в том числе содержащихся в околоплодных водах.

Во время беременности во всех структурах ШМ происходят изменения. В начале беременности ШМ сохраняет обычную плотную консистенцию. В дальнейшем, благодаря усилению кровообращения в ней развиваются застойные явления, вызывающие отек, в связи с этим ШМ увеличивается и размягчается [16]. Многослойный плоский эпителий гиперплазируется, появляется большое количество делящихся клеток, нередко с нарушением дифференцировки. В клетках содержится большое количество гликогена, возрастает концентрация глюкозаминогликанов. У 19% беременных происходит утолщение базального слоя. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикс) также утолщается (за счет увеличения размеров клетки), клетки цилиндрического эпителия становятся выше, ядра их перемещаются в середину клетки, наблюдается усиление секреции. Резервные клетки (субпризматические) гиперплазируются, при этом образуются полиповидные выросты в железах. В эндоцервиксе встречаются многочисленные железы и сосуды. Железистые компоненты увеличиваются как в своем размере, так и в количестве, железы приобретают выраженную извилистость. В третьем триместре беременности эндоцервикс трансформируется в губкообразную массу с арборизивными контурами, просветы желез заполнены слизью [17, 18].

Значительные изменения происходят в строме шейки матки. Из-за деструкции коллагеновых волокон и накопления внеклеточной гликопротеиновой субстанции ШМ увеличивается и размягчается. Строма ШМ при беременности становится отечной, богато снабжена сосудами из-за обильной васкуляризации, в ней отмечается децидуоподобная реакция, т.е. появляются клетки, морфоло-

гически не отличающиеся от децидуальных клеток в полости матки [9, 19]. Увеличенное количество сосудов в соединительной ткани создает впечатление, что они располагаются у самой поверхности, образуя сети и сосудистые петли; характерен отек, гиперемия и лейкоцитарная инфильтрация. Во второй половине беременности кровеносные сосуды еще больше расширяются и располагаются в виде сетей, вследствие этого кольпоскопическая картина влагалищной части ШМ приобретает «мраморный оттенок».

На фоне увеличенной в размерах шейки матки четко выявляется цианотичная окраска экзоцервикса, связанная с выраженным полнокровием субэпителиальных сосудов. Многослойный плоский эпителий из-за гиперплазии выглядит утолщенным, рыхлым, поверхность его отечная. Как вариант нормы у беременных может встречаться децидуоз шейки матки. Очаги децидуальной ткани впервые были описаны Вагер в 1855 г. С.А. Фрайман (1938) описал макроскопическую картину децидуальной реакции ШМ, она напоминала кровоточащую эктопию и рак шейки матки. Krimpenau назвал эти изменения децидуозом. Макроскопическая картина децидуальной реакции ШМ – это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. Э.А. Тарнаускас в 1971 г. выделил 2 формы децидуоза: опухолевидную и полиповидную.

Вследствие увеличения ШМ в размерах и изменения ее структурных элементов во втором и третьем триместрах перемещается в сторону экзоцервикса, визуализируется физиологическая эктопия (*ectopia gravidarum*). Физиологическая эктопия при беременности сопровождается выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в которых наблюдаются извитые терминальные сосуды, что при кольпоскопии имитирует малигнизацию.

### Риск развития патологии шейки матки среди беременных

За последнее десятилетие накоплен большой фактический материал в от-

ношении гистофизиологии и патологии шейки матки. Наиболее полно патология ШМ представлена в ГКО, которая значительно отличается от первой редакции (ВОЗ, 1995). В новой редакции научная группа в составе R.E. Scully, T.A. Bonfiglio, R.J. Kurmann, S.G. Silverberg, E.J. Wilkinson при определении заболеваний ШМ, особенно при определении типа опухолей и опухолевидных процессов в ШМ, учитывала их гистогенез.

На основании многочисленных исследований [9, 19] выделены факторы риска развития заболеваний шейки матки, большинство из которых связаны с фертильностью:

Особенности становления менструальной функции: раннее или позднее менархе, раннее половое созревание увеличивают риск развития заболеваний ШМ в 5–7,5 раза.

Сексуальный анамнез: раннее начало половой жизни, искусственные аборты, чрезмерная сексуальная активность, большое число половых партнеров создают условия для инфицирования и усугубляют течение заболеваний.

Инфицированность женского организма патогенной бактериальной, вирусной инфекцией: вагинальная микрофлора – это динамичная микроэкосистема, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании эпителия ШМ на оптимальном уровне. Изменения в составе нормальной генитальной микрофлоры способствуют снижению колонизационной резистентности и функциональной активности защитных барьеров организма по отношению к условно-патогенной микрофлоре, что может лежать в основе последующих патологических сдвигов, приводящих к дисплазии эпителия шейки матки [3, 4, 9, 20, 21].

Репродуктивная функция: ранняя первая беременность и роды, большое число беременностей и родов, раннее менархе, гормональные нарушения, применение гормональных контрацептивов в течение 5–9 лет, травмы шейки матки. Показано, что риск развития плоскоклеточного рака достоверно выше у женщин, имеющих семь родов и более [6, 21].

Низкий уровень половой гигиены, низкий социальный уровень,

курение. В настоящее время имеются убедительные данные о высоком риске рака ШМ у курящих женщин. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается коканцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты (нитрозамины) в присутствии специфической бактериальной инфекции [4, 6, 20, 21].

#### Патология шейки матки

Частота патологии ШМ у женщин репродуктивного возраста составляет 12–20% [1–3, 5, 16, 19, 21].

Вопросы терминологии и классификации заболеваний ШМ остаются дискуссионными. В настоящее время предложено множество различных классификаций патологических изменений шейки матки, которые основаны на данных гистологического исследования, а также на результатах кольпоскопии и цервикоскопии.

Многочисленные исследования показали связь между патологией ШМ и дисфункцией местного иммунитета, что имеет большое значение для подбора адекватной иммунокорригирующей терапии у беременных с заболеваниями шейки матки. Течение различных заболеваний ШМ у беременных имеет общие особенности: тенденция к прогрессированию и наличие клинических проявлений, основными из которых являются патологические выделения из половых путей [9, 19].

Наиболее полно морфологическая характеристика патологии ШМ представлена в «Гистологической классификации опухолей женской половой системы» (2-я редакция, 1994).

**Плоскоклеточные новообразования.** Папиллома; остроконечная кондилома с морфологическими признаками папилломавирусной инфекции; плоскоклеточная метаплазия; метаплазия переходного типа; плоскоклеточная атипия, состоящая в увеличении ядер, появляющаяся при цервиците и репаративном процессе.

Как правило, возникновению рака ШМ предшествует появление предраковых изменений эпители-

ального покрова органа. К ним относятся эпителиальные дисплазии трех степеней выраженности. По последней зарубежной классификации принято выделять три степени предраковых состояний ШМ. Диспластические изменения и преинвазивная карцинома шейки матки, обозначенные в зарубежной литературе как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (*squamous intraepithelial neoplasia*). CIN I соответствует эпителиальной дисплазии легкой степени, CIN II – эпителиальной дисплазии средней степени, CIN III – тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме шейки матки. CIN I используют также для обозначения плоской кондиломы, вызванной папилломавирусом. Термин лейкоплакия с атипией заменяет CIN с кератинизацией. Среди плоскоклеточных карцином выделяют ороговевающую, неороговевающую, веррукозную, бородавчатую (кондиломатозную) с признаками ПВИ, папиллярную, а также лимфоэпителио-подобную карциному.

**Железистые поражения шейки матки:** полип слизистой шеечного канала; мюллерова папиллома; атипия эндоцервикса; железистая гиперплазия; аденокарцинома *in situ*.

**Мезенхимальными стромальными опухолями ШМ** являются лейомиома, лейомиосаркома, эндоцервикальная стромальная саркома, ботриоидная саркома, эндометриальная стромальная саркома, альвеолярная саркома и другие опухоли.

**К опухолеподобным состояниям** относят кисты шейки матки, железистую гиперплазию, кистозную гиперплазию, микрожелезистую гиперплазию, разнообразные метаплазии (мерцательно-клеточная, кишечечно-клеточная, эпидермальная), эндометриоз, эктопическую децидуу, стромальный полип (ботриоидная псевдосаркома), послеоперационный веретенчатый узелок, травматическую неврому и др. [3, 6, 21].

Однако в данной классификации отсутствуют указания на воспалительные процессы в шейке матки.

**В Международной статистической классификации болезней**

(МКБ) 10-го пересмотра (1992) патология ШМ представлена следующим образом:

- Воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, экзоцервицит, эндоцервицит.
- Эндометриоз.
- Полип цервикального канала.
- Эрозия и эктропион шейки матки.
- Дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN): слабовыраженная дисплазия – CIN I; умеренная дисплазия – CIN II; резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках – CIN III.
- Лейкоплакия шейки матки.
- Старые разрывы шейки матки.
- Спайки шейки матки.
- Стриктура и стеноз шейки матки.
- Недостаточность шейки матки ИНН.
- Гипертрофическое удлинение шейки матки.
- Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки.
- Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная.
- Кондилома (экзо-, эндофитный рост).
- Ретенционные кисты.
- Выпадение шейки матки.
- Аномалии развития и деформации.

В структуре изменений шейки матки ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) – 90%. Инфекции, передаваемые половым путем, нарушают процесс замещения цилиндрического эпителия на многослойный плоский при эктопии ШМ и способствуют развитию различных патологических состояний. Хроническим цервицитам нередко сопутствуют эндометриты и сальпингоофориты.

При хронических воспалительных изменениях эндоцервикса различной этиологии отмечается изменение местного гуморального иммунитета, снижение уровня IgA, повышение количества IgG и появление IgM в цервикальной слизи, а также изменение соотношения иммуноглобулинов различных классов [4, 9, 19].

Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древовидных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки, наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных [10, 11, 13].

Лейкоплакия ШМ – патологический процесс, связанный с кератинизацией (ороговением) многослойного плоского эпителия. За рубежом клиницисты и патоморфологи предпочитают термин «дискератоз». Частота лейкоплакии ШМ в популяции составляет 1,1%, в структуре заболеваний ШМ – 5,2%, у женщин с нарушениями менструального цикла – 12–13%. Злокачественную трансформацию наблюдают у 31,6% больных с лейкоплакией. Причины возникновения лейкоплакии точно неизвестны. В этиологии лейкоплакии ШМ выделяют экзогенные (инфекционные, вирусные, химические и травматические) и эндогенные факторы (нарушение гормонального гомеостаза и изменение иммунного статуса). Известно, что процесс слущивания поверхностных клеток, происходящий за счет разрыва дисульфидных мостиков, наблюдается при дефиците прогестерона.

Эрозия ШМ, или, как ее называют в настоящее время, эктопия, характеризуется истинным отсутствием (дефектом) покровного эпителия в результате воспаления, химического воздействия, диатермокоагуляции и радиационной терапии. В структуре заболеваний ШМ данная патология составляет 5–10%.

Следует отметить, что в Международной номенклатуре болезней (МНБ) эктопия относится к гистологическим особенностям ШМ и характеризуется наличием высокого цилиндрического эпителия на влажной части шейки матки. В МКБ-10 эктопия ШМ не внесена. Эктопию

ШМ выявляют у 38,8% женского населения и у 49% гинекологических пациенток [21]. Эктропион – это выворот слизистой оболочки цервикального канала. Эпидемиологических данных (отдельно от эктопии шейки матки) не представлено. Согласно классификации Е.Б. Рудаковой (1996), эктопию ШМ трактуют как эктропион в случае ее сочетания с нарушением эпителиально-стромальных взаимоотношений ШМ [3, 4, 6, 8, 22].

Распространенность в мире CIN I степени, по данным ВОЗ, составляет 30 млн. случаев, а CIN II–III степени – 10 млн. Наиболее часто диагностируют CIN II степени, частота перехода CIN в CIS варьирует от 40 до 64%. Все представленные классификации взаимно дополняют друг друга [23, 24].

К предраковым состояниям ШМ относят дисплазию эпителия, предшествующую инвазивному раку шейки матки. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии характеризуются нарушением дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры [3, 4, 6, 17, 21]. По данным ВОЗ, «дисплазия – это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы».

При деформациях ШМ нарушается физиологический барьер, образующийся сомкнутым наружным зевом, сужением в области внутреннего зева и слизистой пробкой, обладающей бактерицидной и протеолитической активностью; создаются условия для восходящей инфекции гениталий [4, 9, 19, 25]. Нарушение анатомического строения ШМ поддерживает хронический воспалительный процесс, который приводит к разрастанию соединительной ткани, гипертрофии ШМ [9]. Воспалительные изменения ШМ при рубцовой деформации и эрозированном эктропионе наблюдаются у 91,2% пациенток вне беременности [19].

Последствием акушерских травм ШМ может быть органическая ист-

мико-цервикальная недостаточность, являющаяся у 15,5–42,7% женщин причиной невынашивания беременности [10, 11, 23, 26, 27, 28]. По данным ряда авторов, патологические изменения эпителия (лейкоплакия, дисплазия различной степени, преинвазивный рак шейки матки) наблюдаются в 3 раза чаще при деформации шейки матки, чем при отсутствии в ней анатомических изменений [2, 3, 5, 11].

#### Патологии шейки матки при беременности

Течение беременности у женщин с изменениями ШМ характеризуется высокой частотой невынашивания и фетоплацентарной недостаточностью и при наличии полиповидных образований цервикального канала наблюдается соответственно у 72 и 8% женщин, после инвазивных методов лечения предрака ШМ – у 74 и 38%, при эктопии и эктропионе – у 32 и 11%, при лейкоплакии – у 16 и 8%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии – у 17 и 11% пациенток [10–12].

Необходимо отметить, что наличие доброкачественных заболеваний ШМ сопровождается урогенитальной инфекцией, резким снижением местного иммунитета, что наиболее выражено при CIN. Оно проявляется уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который является основным показателем иммунологической защиты, увеличением продукции иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG [3]. Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древовидных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки и наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных. Истинные полипы цервикального канала, как правило, имеют длинную тонкую либо широкую ножку, это связано с тем, что они

расположены в узком цервикальном канале. Именно поэтому рост полипа вынужденно происходит не только за счет пролиферации и нарастания объема полипа, но и за счет вытягивания его в каудальном направлении. А тело полипа, как правило, располагается на уровне наружного зева или выступает за его пределы [3, 26]. Децидуальные псевдополипы впервые были описаны А. Ferenczy в 1982 г. и представляют собой локальные децидуальные изменения стромы шейки матки, имеющие вид выступающей бляшки или псевдополипа. Децидуальные псевдополипы – это округлые образования без сосудистой ножки, преимущественно состоят из децидуальной ткани, в составе которой определяются узкие железы эндометриального типа с незначительным содержанием секрета. Особенностью этих желез является отсутствие резервных клеток и соответственно способности к пролиферации и гиперплазии. В большинстве псевдополипов (71,4%) происходят выраженные нарушения кровообращения, приводящие к деструкции, которая проявляется участками в виде изъязвлений и некроза [5]. Описаны случаи экспульсии децидуализированных полипов на ранних сроках беременности в связи с пороками развития матки, при двурогой матке.

В литературе имеются сведения о возникновении во время беременности гигантских полипов цервикального канала до 5,0–7,0 см, выступающие за пределы вульвы, выявлении редких псевдосаркоматозных фиброэпителиальных стромальных полипов.

Особый интерес представляют сведения о малигнизации полипов цервикального канала при беременности. Согласно исследованиям А. Golanetall (1994), у пациенток с бессимптомно протекающими полипами практически не встречаются их злокачественные изменения, в то время как у женщин с клиническими проявлениями в виде кровянистых выделений иногда наблюдается атипическая гиперплазия и эндометриальная аденокарцинома [5].

В 2001 г. М. Ohwada et al. описали клинический случай выявления крайне агрессивной и редкой патоло-

гии ШМ – нейроэндокринной мелко-клеточной карциномы, впервые диагностированной при беременности. По данным Е.Б. Рудаковой и соавт. (2004), на фоне децидуоза у беременных диспластические изменения эпителия возникают в 19,3% случаев [14].

В течение долгого времени большинство авторов придерживались тактики наблюдения за беременными с полиповидными образованиями цервикального канала, мотивируя это отсутствием их влияния на состояние ШМ в период гестации и родов [7]. Некоторые работы показывают, что полипы цервикального канала во время беременности приводят к изменению консистенции и ферментного состояния шеечной слизи, активности гранулоцитов эластазы, что отражается на состоянии местного иммунитета и вызывает не только развитие цервицита, но и создает условия для восходящей инфекции и хориоамнионита [9]. По данным В.И. Краснопольского (1997), тактика ведения беременных с полипами цервикального канала зависит от размеров полипа, его расположения, характера окружающей ткани. Одним из показаний для полипэктомии во время беременности может являться угроза ее прерывания, возникающая вследствие рефлекторного раздражения ШМ.

Кондиломы во время беременности нередко увеличиваются и могут достигать больших размеров, однако часто регрессируют после родов. Большинство авторов рекомендуют их активное лечение, поскольку они представляют собой очаг инфекции, увеличивающий опасность инфицирования плода. Кроме того, образования больших размеров могут служить причиной обструктивных и геморрагических осложнений во время родов, у детей повышен риск папилломатоза гортани и других органов. Криотерапия, солкодерм и ТХУ являются методами выбора при лечении. Возможен лазер, электро- или хирургический метод. Вопрос о необходимости родоразрешения путем кесарева сечения решается индивидуально, так как операция не спасает плод от инфицирования, о чем свидетельствуют случаи рождения де-

тей с папилломатозом гортани путем операции кесарева сечения. Лечение целесообразно проводить в ранние сроки беременности. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что тактика ведения пациенток с заболеваниями, обусловленными папилломавирусами, определяется их высокой онкогенностью и способностью передаваться половым путем от матери к плоду. При выявлении остроконечных кондилом анальной и генитальной области необходимым этапом обследования является расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазка по Папаниколау с кондилом и шейки матки [1, 12, 13].

Течение беременности у пациенток с доброкачественными заболеваниями ШМ характеризуется большой частотой гестационных осложнений. Особенно высока была частота невынашивания и ФПН, которые доминировали у беременных с полиповидными образованиями цервикального канала.

По мнению зарубежных авторов, при обнаружении полиповидного образования во время беременности, особенно с его быстрым ростом, необходимо его обязательное удаление с последующим гистологическим исследованием.

#### **Диагностика патологии шейки матки у беременных**

По мнению L.G. Koss (1987), патология ШМ подобна айсбергу: лишь незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена глазом. Зарубежные исследователи указывают на необходимость комплексного обследования беременных с целью выявления патологии шейки матки, с обязательным взятием соскобов с экзо- и эндоцервикса, проведением кольпоскопии, при необходимости – взятием биопсии [6, 8, 22].

**Осмотр шейки матки.** Рутинный осмотр ШМ в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие ее патологии, но кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и режим наблюдения. При визуальном осмотре важно оценить форму шейки матки, наличие анатомических осо-

бенностей, видимых патологических изменений, характер выделений. Однако отсутствие визуальных изменений на ШМ не является абсолютным показателем отсутствия патологии.

**Кольпоскопия.** Одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов для диагностики патологии ШМ является кольпоскопия. Основная цель кольпоскопии состоит в оценке состояния экзоцервикса, вульвы и влагалища, выявлении очагов и границ поражения, дифференцировке доброкачественных изменений от злокачественных для осуществления прицельной биопсии и взятия цитологических соскобов, что повышает информативность диагностики. Критерии оценки эпителия ШМ при кольпоскопии: цвет эпителия, очаговые изменения, полипообразные образования, опухолевидные и опухолевые образования и их границы, состояние сосудистого рисунка, оценка состояния желез, реакция на раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально неизмененного эпителия. В настоящее время для оценки кольпоскопической картины используется классификация, предложенная Международной федерацией по патологии ШМ и кольпоскопии (IFCPC), принятая в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе в Риме, обновленная Международной ассоциацией по патологии ШМ и кольпоскопии в Барселоне (2003).

**Цитологическое исследование.** В настоящее время одним из основных базовых общепризнанных методов диагностики заболеваний ШМ является цитологический метод исследования [2, 3, 6, 8, 22]. Его основной целью является выявление морфологических особенностей клеток, их взаиморасположение в тканевых комплексах, характеризующих конкретный процесс. Достоинствами цитологического метода являются: простота, безболезненность и безопасность получения материала, возможность исследования патологического очага в динамике, возможность диагностики злокачественного процесса в самой начальной стадии, оценка состояния клеток в различ-

ном жизненном состоянии, экономичность [17].

Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток. При этом изучаются 4 основных цитоморфологических критерия: клеточный, функциональный, структурный, цитологический фон [18].

Цитологическая характеристика соскоба включает анализ состояния многоклеточного плоского эпителия, цилиндрического эпителия, эндометриальных железистых клеток, цитохимические особенности клеток МПЭ и ЦЭ. Цитологический метод диагностики позволяет оценить степень дегенерации, пролиферации, малигнизации и атипии эпителиальных клеток.

В настоящее время насчитывается до 80 признаков атипичной клетки, при этом только около 10 из них наиболее постоянны.

Эффективность метода исследования, по данным разных авторов, колеблется от 79,2 до 96,3% и зависит от количества и качества полученного материала и квалификации цитолога. Цитологический метод не является совершенным, а его ошибки, равные 5–40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинные предвестники рака.

Трактовка цитологических мазков в настоящее время затруднена для практического врача ввиду путаницы в терминологии, поскольку в мировой практике одновременно используется несколько классификаций. В 1989 г. рабочей группой Национального института рака, заседавшей в г. Бетесда (Мэриленд, США), была предложена двустадийная система оценки результатов цитологического исследования, впоследствии названная мэрилендской, или Бетесда-системой. В классификации нет новых терминов, она основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (*squamous intraepithelium lesion – SIL*), вызываемого различными патогенными агентами.

Цитологический метод исследования позволяет определить гормональное воздействие на экзо- и эндоцервикс. Для оценки эстроген-

ного влияния на шейку матки также используется стандартизованная классификация по Папаниколау (Пап-тест), при исследовании влажных соскобов – кариопикнотический индекс (КПИ), индекс созревания (*Maturationindex*), представляющий собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток [3, 6, 17]. И.А. Фридман и соавт. в своих работах (1974) доказали зависимость эпителия ШМ от гормонального воздействия. Соскобы при беременности характеризуются наличием многочисленных промежуточных клеток, богатых гликогеном, большим числом лактобактерий, вызывающих цитолиз клеток промежуточного слоя, а также наличием клеток цилиндрического эпителия, иногда децидуальных клеток. В послеродовом периоде в соскобах обнаруживаются парабазальные клетки с примесью лейкоцитов.

Наличие дистрофически измененных клеток может свидетельствовать о дисплазии многослойного плоского эпителия (МПЭ) или раковой трансформации. Вопрос об андрогенном влиянии на МПЭ остается до конца не изученным. Известно, что гормональные препараты с андрогенной активностью способствуют пролиферации клеток в базальном, парабазальном и промежуточных слоях МПЭ и блокируют процессы клеточной дифференцировки в поверхностных слоях. Характерно появление так называемых андрогенных клеток с крупными ядрами [17].

В 1996 г. в США была предложена новая технология приготовления цитологических препаратов – жидкостная цитология. При выполнении Пап-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в специальный раствор в пробирке, которая отправляется в лабораторию, где и происходит приготовление препарата. Перед нанесением клеток на предметное стекло, раствор взбалтывают и фильтруют, т.е. микроскопии подвергается один пласт эпителиальных клеток. Повышение точности жидкостной цитологической диагностики достигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приго-

товлением препарата, и проведения микроскопии одного пласта клеток. По данным Г.Н. Минкиной, частота ложнонегативных результатов при использовании жидкостной цитологии составляет 7%, в то время как при использовании традиционной методики – 25% [17, 18].

Принцип автоцитологической системы (Auto Cyte PREP System) состоит в автоматизированной компьютерной дифференциальной диагностике Пап-мазков. Сканируемые клетки, прошедшие предварительную дисперсию и центрифугирование с целью отделения от них крови и других компонентов, сравниваются с заложенными в память компьютера эталонами по различным морфологическим признакам. В результате значительно повышается достоверность диагноза, а также уменьшается доля ложноотрицательных результатов цитологического исследования.

До сих пор среди гинекологов существует мнение об опасности углубленного цитологического обследования ШМ у беременных из-за возможных осложнений беременности [13]. В связи с этим у беременных не исследуется слизистая цервикального канала, не производится исследование на вирус папилломы человека (ВПЧ). В США было проведено исследование 222 беременных с применением двойного цитологического исследования, которое подтвердило безопасность и эффективность метода: у 15,9% беременных были обнаружены атипичические клетки.

**Амниоцентез.** В то время как у различных методик есть значительные показатели ложных положительных сторон и ложных отрицаний, последние диагностические анализы инвазивны и несут значительный риск эмбриональной потери. F. Mujezinovic (2007) провел систематический анализ 45 исследований и сообщил об эмбриональных потерях: 1,9% при амниоцентезе и 2% для хориального ворсинчатого осуществления выборки. Поэтому научный поиск является важным и очень необходимым, чтобы развить более безопасные методы, чтобы получить генетический материал из плода. Отделяемое из цервикального канала, получаемое различными методами,

может быть использовано для цитологического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализа [21].

В литературе описаны следующие методы забора материала цервикального отделяемого [15, 21]:

- забор цервикальной слизи при помощи ватных палочек (свабов);
- забор специальными щетками, применяемыми для цитологического исследования;
- аспирация цервикальной слизи трехмиллиметровым катетером после предварительного промывания цервикального канала 3–5 мл физиологического раствора (метод лаважа);
- лаваж цервикального канала и области нижнего маточного сегмента стерильным физиологическим раствором.

Исследователи едины во мнении, что наилучшие результаты по выявлению клеток плодового происхождения получаются при заборе материала в сроки от 7 до 10 нед. беременности. Описаны единичные случаи выявления клеток трофобласта в цервикальном отделяемом в более ранние сроки беременности, в частности в 5 нед. [7].

Впервые в 1971 г. Shettles высказал предположение о том, что клеточные элементы хориона попадают в содержимое цервикального канала вследствие «дегенерации» ворсин. Забор материала проводился при использовании сваба с последующим тестированием на Y-хромосому флуоресцентным методом. Таким способом был определен пол 10 плодов. В последующем, в 1970–1990 гг., была проведена серия исследований, в основном касающихся идентификации клеток трофобласта по Y-хромосоме различными методами. Принцип выполненных исследований состоял в выявлении клеток трофобласта, аккумулирующихся в цервикальной слизи, ближе к области внутреннего зева при регрессе ворсин хориона. Выделение клеток эмбрионального происхождения из цервикального отделяемого открывает широкие возможности для диагностики различных состояний, и не только анеуплоидии.

**Гистологическое исследование.**

Строгое соответствие кольпоскопической и гистологической картине отсутствует. Решающее значение в диагностике предраковых состояний эндоцервикса принадлежит гистологическому методу исследования биопсийного материала, поэтому биопсия необходима во всех случаях.

Гистологический метод диагностики заболеваний ШМ является чрезвычайно важным и заключительным этапом диагностики патологических изменений в ШМ. Наличие патологических изменений шейки матки, выявленных в результате РКС и цитологического исследования и требующих более точной диагностики, является показанием к проведению гистологических исследований. Материалом для гистологических исследований является биоптат ШМ, полученный путем прицельной или расширенной ножевой биопсии и соскобы с цервикального канала ШМ. Гистологический метод дает возможность провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями ШМ и определить распространенность патологического процесса.

Для получения достоверных результатов необходимо проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков ШМ с выскабливанием слизистой цервикального канала. Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики CIN на 25%. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов тканей, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса. Уточнение морфологических критериев поражений ШМ и полноценное гистологическое заключение имеют первоначальное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания [6, 21].

Считается, что диагностика 10–15% опухолей и предопухолевых состояний требует применения дополнительных методов исследования:

гистохимии, иммуногистохимии, цистохимии и электронной микроскопии, так как гистохимические реакции не являются строго специфичными в определении отдельных клеточных типов опухоли [8]. Электронная микроскопия во многих случаях может помочь выявить плоскоклеточную, мышечную, железистую и другую дифференцировку в опухолях. Возможность такого анализа значительно расширилась с появлением иммуногистохимии. Гибридная технология позволила достичь значительных успехов в изучении антигенного фенотипа новообразований человека.

**Бактериологическое исследование.** Обычно производят бактериологическое и бактериологическое исследование отделяемого из шеечного канала и заднего свода влагалища [4, 9, 19, 20, 29]. По данным И.А. Куликова (2011), при бактериологическом и молекулярно-биологическом исследовании ВПЧ у беременных с патологией ШМ встречалось в 59–65,5%, т.е. в 5 раз чаще, чем у беременных без этой патологии. ВПГ у беременных с патологией ШМ встречались у 11–12,2%, т.е. в 6 раз чаще, чем у беременных без этой патологии (1–2%). В 2 раза чаще у беременных с патологией ШМ встречались микоплазмы, гарднереллы и грибы рода кандиды [1, 4].

**Ультразвуковое исследование.** В настоящее время для оценки состояния ШМ достаточно объективным признан ультразвуковой метод исследования (УЗИ) [5, 26, 30]. Благодаря относительной простоте, неинвазивности, безвредности для матери и плода, высокой информативности эхографии отводится ведущая роль в современном родовспоможении. Наиболее объективным, по мнению большинства авторов [5, 23, 26, 27], признан трансвагинальный способ исследования шейки матки, поскольку информативность трансабдоминального способа ограничена в пределах физических возможностей ультразвука, особенно у женщин с ожирением и спаечным процессом малого таза.

Большинство ультразвуковых исследований посвящено изучению состояния ШМ при угрозе прерывания

беременности в различные сроки [27, 28]. При этом предложено измерять длину ШМ, ширину ее на уровне внутреннего зева, диаметр цервикального канала или внутреннего зева, а также отношение длины ШМ к ее ширине [5, 23]. Данные о длине ШМ при физиологической и осложненной беременности в литературе неоднозначны. Большинство исследователей считают нормальной длину шейки в сроке беременности от 10 до 36 нед. более 30 мм (в среднем 36–37 мм) и не находят статистически значимых различий между этими данными у перво- и повторнородящих. В то же время М.Е.С. Chanemetal (1999) отметил, что длина ШМ значительно увеличивалась к 24–29-й нед. беременности (с 35 до 41 мм), затем уменьшалась по мере созревания и раскрытия ШМ в среднем до 36 мм. По данным А. Zorzoli et al (1994), средняя длина ШМ в период с 12-й до 31-й нед. составляла 43 мм и значительно не изменялась. Показано, что на длину ШМ не влияет число предыдущих беременностей и родов. Большинство сообщений свидетельствует о том, что длина ШМ менее 26 мм является патологической и представляет угрозу вынашивания беременности [26, 27, 28]. Т.Р. Varma et al (1986) установили, что диаметр цервикального канала существенно не изменяется на протяжении беременности и составляет 4,5 мм для срока беременности 10 нед. и 5,5 мм – для 36 нед. Согласно результатам В.Б. Цхая и соавт. (1999), диаметр цервикального канала не должен превышать 6,2 мм. Увеличение диаметра цервикального канала до 10 мм и более является признаком угрозы невынашивания беременности или ИНН [5, 26, 28].

Для комплексной оценки состояния ШМ некоторые авторы предлагают также измерять ширину ШМ на уровне внутреннего зева [5]. М.Е.С. Chanem et al (1999) описывают ее постепенное увеличение в динамике прогрессирования беременности в среднем от 25,8 до 40,3 мм. Л.Б. Маркин и соавт. (1991) предлагают вычислять отношение длины ШМ к ее ширине на уровне внутреннего зева. Нормальными они считают показатель 1,53 мм, а снижение его до 1,16 мм считают возможным расце-

нить как критерий цервикальной недостаточности или угрозы прерывания беременности. Предложено также измерять толщину передней стенки нижнего сегмента матки, которая в среднем составляет 15 мм в 15–19 нед. беременности, уменьшаясь к 25–29-й нед. до 9 мм и составляя к 35–40-й нед. 5,9 мм.

M.E.S. Chanem et al. (1999) предложили оценивать величину заднего угла ШМ и установили, что она составляет в среднем при нормальной беременности менее 80° до 30–34-й нед., затем угол увеличивается до 89,2° к сроку родов. Ряд авторов предлагает оценивать форму внутреннего зева ШМ. Они показали, что при ИЦН или угрозе прерывания беременности в 30–60% случаев наблюдается V-образный внутренний зев, тогда как при физиологическом течении характерен T-образный или O-образный его вид. При O-образной форме внутреннего зева риск развития угрозы прерывания беременности составляет 20%.

С.Л. Воскресенский и соавт. (1993) использовали УЗИ для оценки раскрытия ШМ и продвижения предлежащей части плода по родовому каналу в сочетании с кардиотокографией непосредственно в родах, что позволило авторам получить новые данные о взаимосвязи процессов раскрытия ШМ с динамикой продвижения предлежащей части плода.

**Допплерометрия магистральных артерий** функциональной системы мать–плацента–плод и внутриплацентарного кровотока – патогенетически обоснованный и неинвазивный алгоритм ультразвукового обследования беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития. При нарушении процессов инвазии цитотрофобласта не происходит достаточной децидуальной трансформации в спиральных артериях, в результате чего значительно нарушается кровоток в межворсинчатом пространстве – снижается объемная скорость кровотока, что приводит к ухудшению газообмена между кровью матери и растущего эмбриона. В связи с этим ценным дополнением к ультразвуковым методам ис-

следования во время беременности стала доплерометрия. Важность исследования фетоплацентарного кровотока на ранних и поздних сроках гестации в настоящее время приобретает большое значение, так как процесс цитотрофобластической инвазии и формирования полноценной плаценты определяет дальнейшее течение беременности [26, 30].

**Иммуногистохимический анализ.** В настоящее время применяется иммуногистохимический анализ с использованием широкого спектра тканеспецифических, цитоспецифических маркеров, маркеров пролиферации, опухолеассоциированных антигенов, гормонов, ферментов, а также белковых продуктов клеточных онкогенов, генов-супрессоров и др.

В качестве иммуногистохимических маркеров наибольшее распространение получили иммунные сыворотки, выявляющие в опухолях рецепторы, ростовые факторы, про- и антиапоптозные факторы P53 и BCL-2 [7]. В развитие плоскоклеточного рака ШМ могут быть вовлечены повреждения в механизмах контроля процессов гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в том числе активация генов супрессоров опухолевого роста P53 и др. [18]. Кроме того, известно, что неопластические эпителиальные клетки шейки матки, как и их неизменные предшественники, обладают эстрогеновыми рецепторами. Однако роль эндокринной системы в гистогенезе опухолей и предопухолевых заболеваний ШМ до сих пор остается мало изученной. Иммуногистохимическое обнаружение 16 и 18 вариантов ВПЧ в образцах CIN дает возможность квалифицировать такие процессы, как неоплазии с высоким риском развития рака ШМ [21].

**Молекулярно-биологические методы.** До настоящего времени дискутируется целесообразность включения типирования вирусов папилломы человека (ВПЧ) в скрининговые программы. Дискуссии в отношении методов скрининга населения для диагностики рака ШМ включают 3 основных направления: Пап-тест (большой опыт и много исследова-

ний), Пап-тест вместе с ВПЧ-тестом (утвержден FDA для женщин старше 30 лет в США, но не принят в других странах) и ВПЧ-тест вместе с кольпоскопией (отдельные исследования в некоторых странах). Большинство исследователей считают рациональным проведение тестов на ДНК ВПЧ у пациенток с изменениями плоского эпителия низкой степени или неклассифицируемыми атипичными клетками, выявленными при цитологическом исследовании [21].

Для идентификации вирусной ДНК используются различные методики гибридизации ДНК и молекулярного клонирования. В настоящее время наиболее распространенным методом тестирования ВПЧ является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами признана наиболее чувствительным методом, который позволяет выявлять вирусные последовательности в геноме клеток неоплазии и опухолей ШМ в 95–100% случаев [8].

### Профилактика заболеваний шейки матки

Для профилактики заболеваний ШМ необходимы своевременное лечение воспалительных процессов влагалища, шейки матки, матки и ее придатков; своевременная коррекция нарушений менструального цикла; рациональное ведение родов; предотвращение абортов; пропаганда культуры сексуальных отношений, использование современных методов контрацепции и, что особенно важно, своевременная и правильная тактика ведения больных с применением скринингового исследования.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. ■

## Список литературы

1. Рудакова Е.Б. Воспалительные заболевания ШМ и бесплодие. Клинические лекции / Е.Б. Рудакова; под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. – Омск: МЕД-пресс-информ, 2004. – 28 с.
2. Чилова Р.А. Оптимизация антимикробной терапии и периперационной антибиотикопрофилактики инфекций у беременных: дис. ... д-ра мед. наук / Чилова Раиса Алексеевна. – М., 2006. – 253 с.
3. Hetfield A. Sonogrefik a cervical assessment to predict success of an odynagogue: the systematic review with the metaanalysis / A. Hetfield, L. Sanchez-Ramos [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, №2. – P. 14–17.
4. Буланов М.Н. Современное представление о нормальной ультразвуковой анатомии и гемодинамике эндоцервикса / М.Н. Буланов, В.В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – №2. – С. 17–18.
5. Гусакова Н.С. Заболевания шейки матки и беременность / Н.С. Гусакова, Г.С. Петухова, Т.А. Фокина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, №2. – С. 18–23.
6. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе. – М.; СПб.: ДИЛЯ, 2004. – С. 17–32.
7. Embryonal rhabdomyosarcoma (a sarcoma botrioida) of the neck representing as a cervical polyp belonged with the surgery sparing a fertility and a useful chemotherapy / K.L. Bernal, L. Fahmy, S. Remmenga [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 95 (1). – P. 24–29.
8. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С. 35–40.
9. Озерская И.А. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки / И.А. Озерская, М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №2. – С. 132–136.
10. Коломеец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: дис. ... канд. мед. наук / Коломеец Елена Витальевна. – Орел; – М., 2012. – С. 18–23.
11. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции / В.Н. Прилепская; под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 4–16.
12. Comparison of two techniques for transcervical selection of a cell acted in the same population of research / R. Choni, C. Bussani, B. Skarselli [et al.] // Prenative Diagn. – 2005. – Vol. 25. – P. 198.
13. Глебова Н.Н. Патология шейки матки / Н.Н. Глебова, В.О. Вехновский, Т.Г. Корниенко // Здоровоохранение Башкортостана. – 1994. – №1. – С. 4–11.
14. Демидов В.С. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Демидов Владимир Сергеевич. – М., 2000. – 42 с.
15. Прилепская В.Н. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии: современный взгляд на проблему / В.Н. Прилепская, О.В. Быковская // Акушерство и гинекология. – 2007. – №2. – С. 9–11.
16. Стрижаков А.Н. Клиническая кольпоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М., 2002. – С. 4–14.
17. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности: дис. ... д-ра мед. наук / Зароченцева Нина Викторовна. – М.: МОНИИАГ, 2009. – 275 с.
18. Липман А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности / А.Д. Липман, А.Ю. Черемных // Акушерство и гинекология. – 1996. – №4. – С. 25–27.
19. Джоши Б. Основы проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности / Б. Джоши // SonoAce Intern. Русская версия. – 1998. – №2. – С. 46–50.
20. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб.: SOTIS, 2000. – С. 20–35.
21. Bucciantini S. Embryonic cells in cervical slime in the first trimester of pregnancy / S. Bucciantini, F. Barkyulli, G. Skarselli // Prenatal. Diagnostic. – 2003. – Vol. 23. – P. 15–23.
22. Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 78, №8. – 978 p.
23. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тареева Татьяна Геннадьевна. – М., 2000. – С. 18–23.
24. Bulmer J.N. HLA-G positive trophoblastic of a cell in transcervical samples and their isolation and the analysis a laser microsection and QF-PCR / J.N. Bulmer, R. Choni, C. Bussani [et al.] // Prenatal. Diagnostic. – 2003. – Vol. 23. – P. 8–35.
25. Унанян А.Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А.Л. Унанян, Ю.М. Косович // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №6. – С. 40–45.
26. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения / И.А. Аполихина, Е.Д. Денисова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №6 (6). – С. 19–41.
27. Сидорова И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. – М.: МИА, 2006. – С. 37–41.
28. Шабалова И.П. Цитологический атлас диагностики заболеваний шейки матки / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян. – М.: Триада-Х, 2006. – С. 18–93.
29. Carp N.J.A. Recurrent Loss of Pregnancy: Reasons, Spores and Treatment / N.J.A. Carp // Informa health care. – 2007. – №3. – P. 290.
30. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика / П.С. Русакевич, Т.М. Литвинова. – М.: МИА, 2006. – С. 14–20.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник современной клинической медицины», Том 9, вып. 4, 2016 г., стр. 72–82.

# Профилактическое назначение антибиотиков при операции кесарева сечения



**С.Ш. Исенова**, Г.М. Исина, Т.Б. Дженалаев, А.Е. Сейталиева  
Алматинский институт усовершенствования врачей, г. Алматы

**Операция кесарева сечения (КС) относится к числу самых распространенных хирургических вмешательств. По данным ВОЗ, ее выполнение по медицинским показаниям показано примерно при 10–15% беременностей, однако реальная частота КС в большинстве стран уже значительно превысила этот показатель и продолжает расти быстрыми темпами. Так, в Великобритании в течение 30 лет она увеличилась с 4 до 24,6%, в США за 10 лет повысилась на 48% и достигла в 2007 г. уровня 31,8%, в Австралии за такой же период возросла на 10% (с 21 до 31% в 2007 г.). В Китае частота КС составляет 46%, в Чили – 40%, в некоторых провинциях Италии – 44–66%. Аналогичные тенденции наблюдаются на всех континентах, включая Африку. В РФ, согласно официальным данным, ежегодно частота КС возрастает примерно на 1% – с 1997 по 2006 г. она увеличилась с 10,1 до 18,4% (Г. Сухих, Е. Ушкалова, Е. Шифман, Е. Хилькевич, 2011).**

Несмотря на то что в последние десятилетия достигнуты большие успехи в области хирургической техники и анестезии, позволившие значительно повысить безопасность КС, эта операция сопряжена с высоким риском для здоровья женщины. Лидирующее место в послеоперационной заболеваемости и смертности принадлежит инфекционным осложнениям, риск развития которых при КС в 5–20 раз выше, чем при вагинальных родах [2, 3].

По данным Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), эндометрит развивается примерно у 60% женщин, перенесших КС по медицинским показаниям, и у 24% после elective КС [4].

Таким образом, основной мерой профилактики инфекционной заболеваемости в послеродовом периоде является снижение обоснованных с медицинской точки зрения абдоминальных родоразрешений. Непосредственно во вре-

мя хирургического вмешательства частоту послеродовых инфекций позволяет снизить интраоперационная АП.

Кокрановский обзор, озаглавленный «Антибиотикопрофилактика при кесаревом сечении», проанализировал большое количество рандомизированных контролируемых исследований. Он обнаружил, что профилактическая антибиотикотерапия у женщин, которым производят кесарево сечение, ведет к снижению риска осложнений, связанных с инфекцией, в том числе лихорадки, эндометрита, раневой инфекции, инфекций мочевыводящих путей и тяжелых послеоперационных инфекций; небольшое снижение было также обнаружено в показателе длительности пребывания женщины в больнице. Такой эффект значительного снижения послеоперационной инфекционной заболеваемости (приблизительно на две третьих) заставил составителей обзора рекомендовать профилактическую антибиотикотерапию всем женщи-

нам, которым выполняют кесарево сечение [5, 6]. В связи с вероятностью негативного влияния АБ на ребенка и риском развития инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, препарат для АП при КС рекомендовали вводить непосредственно после пережатия пуповины.

Суть антибиотикопрофилактики заключается в достижении необходимой концентрации антибиотика в тканях до момента возможной микробной контаминации и поддержания этого уровня в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства. Другими словами – это профилактика возможной инфекции, а потому она всегда является «эмпирической».

Тем не менее, установлены критерии выбора антибактериальных средств, соблюдение которых является обязательным.

Антибиотик должен быть эффективным в отношении основных возбудителей послеоперационной инфекции. Проводимая антибио-

тикопрофилактика во время операции кесарева сечения должна предупреждать развитие двух типов инфекционных осложнений: во-первых, раневую инфекцию, в основном обусловленную возбудителем грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно золотистый и эпидермальный стафилококк); во-вторых, инфекцию с локализацией бактериального воспаления в других органах и тканях, непосредственно связанных и не связанных с местом оперативного вмешательства. В этом случае антибактериальный препарат должен быть эффективен в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Выбранный антибиотик следует вводить своевременно и в течение определенного периода времени [7].

Поскольку раневая инфекция вызывается преимущественно грамположительными микроорганизмами, населяющими кожные покровы, этим критериям отвечают ампициллин и цефалоспорины (цефазолин, цефуросим, цефтриаксон).

Родовая деятельность и избыток околоплодных вод являются наиболее важными факторами, наличие которых повышает риск развития инфекционных осложнений, причем этот риск возрастает с увеличением продолжительности действия каждого фактора. Еще одним фактором риска раневой инфекции считается ожирение. При выполнении экстренной операции кесарева сечения в группе риска все же необходимо строгое соблюдение правил, позволяющих снизить частоту инфекционных осложнений (Энкин М. и соав., 2003). Что касается кратности введения АБ для АП в хирургии, то большинство исследователей считают необходимым повторную дозу вводить при продолжительности хирургического вмешательства, в 2 раза превышающей период полувыведения, используемого АБ. Кроме того, введение повторной дозы рекомендуется при общей кровопотере во время

операции >1500 мл [8]. Учитывая, что нет единой схемы антибиотикопрофилактики, даже в рамках одного вида хирургического вмешательства, а также с целью снижения частоты гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения нами было изучено течение послеоперационного периода в 2-х группах пациентов:

1-ю группу 150 пациентов, которым операция кесарева сечения выполнена в плановом порядке при отсутствии местной или системной инфекции с проведением антибиотикопрофилактики препаратом цефазолин или ампициллин;

2-ю группу составили 150 беременных, которым операция кесарева сечения проведена в экстренном порядке при длительном безводном периоде, осложнениях беременности и родов с применением антибиотикопрофилактики препаратом цефтриаксон (Цеф III производства «SANTO» Member of Polpharma Group).

В структуре показаний к плановому кесареву сечению преобладали: рубец на матке – 43%, тазовое предлежание плода – 12%, другие – 10% (миопия высокой степени с дегенеративными изменениями на глазном дне, рубцовая деформация шейки матки после предыдущих родов, расхождение лонного сочленения по данным рентгенологического исследования). Показанием к экстренной операции кесарева сечения являлись: длительный безводный период и затянувшиеся или недостаточно прогрессирующие роды, то есть обструктивные роды.

Средняя длительность пребывания пациенток в стационаре до родоразрешения составила 3,2 дня. Как известно длительное пребывание женщины в стационаре является одним из важных факторов риска развития послеоперационной инфекционной заболеваемости. У 39% женщин пребывание в стационаре до родоразрешения составило менее 24 часов.

Ампициллин и цефалоспорины первого поколения обладают самым узким спектром действия.

Цефтриаксон – парентеральный цефалоспориновый антибиотик III генерации с широким спектром действия и пролонгированным действием. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран. Цеф III (производства «SANTO» Member of Polpharma Group) обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству  $\beta$ -лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспоринаяз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Препараты использовали однократно в дозе 1,0 г во время операции кесарева сечения сразу после пережатия пуповины, затем, через 12 часов после операции – повторное введение 1,0 гр.

Возраст обследованных рожениц колебался от 20 до 44 лет и в среднем составил  $29,1 \pm 3,6$  года.

По паритету, перенесенным соматическим заболеваниям, особенностям течения беременности исследуемые группы не различались.

Оценку эффективности антибиотикопрофилактики оценивали на основании таких клинических признаков, как данные общего состояния, показатели гемодинамики и температуры тела, динамики сокращения матки, состояние послеоперационной раны, характер лохий, результаты анализа крови и ультразвукового исследования.

Указанные признаки оценивали на 1, 3, 5 и 10-е сутки после операции. Дополнительно оценивали динамику сокращения матки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 5-й день послеоперационного периода, а также результаты клинического анализа крови и регистрацию побочных эффектов.

Клиническую эффективность считали хорошей, если в течение периода госпитализации не возникало проявлений бактериальных инфекций любой локализации. Отсутствие эффекта регистрировали в том случае, если возникали инфекционные осложнения, по-

Таблица 1. Показатели высоты стояния дна матки в исследуемых группах

Высота дна матки	Первая группа		Вторая группа	
	абс. число	M±m%	абс. число	M±m%
2 п/п ниже пупка	8	5±1,2	7	4±1,9
3 п/п ниже пупка	139	92±4,3	137	91±1,1
4 п/п ниже пупка	3	2±1,7	5	3±1,6

Таблица 2. Данные ультразвукового исследования в исследуемых группах

Данные УЗИ	Первая группа (n=150)		Вторая группа (n=150)	
	абс. число	M±m%	абс. число	M±m%
Расширение полости более 1,0 см	4	2±1,1	3	2±1,1
Толстый децидуальный слой	5	3±1,6	6	4±1,5
Щелевидная полость матки	141	94±6,4	141	94±6,4

требовавшие назначение другого антибиотика.

Для изучения сократительной деятельности матки в зависимости от времени послеоперационного периода проведен анализ гистерограмм у исследуемых родильниц в послеоперационном периоде. Оценка гистерограмм основана на анализе вертикальных и горизонтальных параметров сокращения матки. Наиболее распространенным критерием оценки активности матки являются единицы Монтевидео, выраженные количественно. Динамика сокращения матки у пациенток исследуемых групп в зависимости от суток представлена в таблице 1.

Данные в таблице 1 свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы сократительной деятельности матки между родильницами группы риска по развитию инфекционных осложнений и родильницами после плановой операции кесарева сечения. Данные анализа убедительно показали, что интраоперационная профилактика цефтриаксоном (Цеф III) в группе риска реализации инфекции оказалась столь же эффективной и надежной, как и стандартные схемы антибиотикопрофилактики при плановой операции кесарева сечения.

Данные ультразвукового исследования на 5 сутки послеоперационного периода представлены в таблице 2.

По результатам УЗИ, проведенного на 5-е сутки послеоперационного периода из 150 родильниц, группы риска, получавших интраоперационную профилактику цефтриаксоном, послеоперационный период протекал без осложнений, лишь в 5 наблюдениях в послеоперационном периоде отмечены явления субинволюции матки, потребовавшие назначения антибиотиков в лечебном режиме.

В процессе наблюдения не отмечено нагноения послеоперационных ран, длительной гипертермии или других симптомов, которые могли бы свидетельствовать о наличии инфекции после операции. Ни в одном случае не зарегистрировано признаков эндометрита. Заживление ран прошло первичным натяжением в обычные сроки.

Анализ гемограмм подтверждает отсутствие сколько-нибудь убедительных признаков воспаления.

Переносимость препарата, аллергические реакции по 2 группе исследования: побочные эффекты не отмечены, аллергические реакции не зарегистрированы.

Препарат хорошо переносится и не имеет потенциального риска для здоровья новорожденного вследствие как кратковременности использования, так и создания очень малых концентраций в материнском молоке, что позволяет проводить грудное вскармливание в полном объеме.

Следует отметить, что сегодня ни один антибиотик или комбинация препаратов не может рассматриваться как идеальное профилактическое средство для всех операций. Применение антибактериальных препаратов должно быть обоснованным, а показания дифференцированы и взвешены с учетом факторов риска развития инфекционных осложнений.

Однако, основываясь на предварительных клинических и фармакоэкономических данных, можно полагать, что внедрение в широкую практику цефтриаксона (Цеф III) для интраоперационной профилактики, в группе риска обеспечит снижение послеоперационных инфекционных осложнений.

Таким образом, рутинное профилактическое назначение антибиотиков уменьшает риск развития тяжелых инфекционных осложнений. Возможное отрицательное воздействие на ребенка может быть снижено при введении используемых препаратов только после пересечения пуповины. Применение для интраоперационной антибиотикопрофилактики расширяет возможность выбора в лечебных учреждениях лекарственных средств, при этом дает существенную экономическую выгоду при надежных клинических результатах. ■

Список литературы находится в редакции

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## ЦЕФ III®

### ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III

### МЕЖДУНАРОДНОЕ

### НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, 1,0 г в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл)

### СОСТАВ

Один флакон содержит

активного вещества – цефтриаксона натрия (в пересчете на цефтриаксон) 1,0 г,  
Растворитель «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл»

Одна ампула (3,5 мл раствора) содержит активного вещества – лидокаина гидрохлорида (в пересчете на 100% вещество) 35,0 мг, вспомогательные вещества: натрия гидроксид 0,1М раствор, вода для инъекций.

### ОПИСАНИЕ

Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные препараты для системного использования.

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие.

Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01DD04

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакокинетика

При парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность при внутримышечном введении составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 2–3 часа. Обратимо связывается с альбуминами плазмы крови на 85–95% и это связывание обратно пропорционально его концентрации в крови.

Цефтриаксон хорошо проникает во все ткани и жидкости организма.

Цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где свое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов сохраняет в течение 24 часов, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко. После введения препарата в дозе 1–2 г концентрации цефтриаксона в течение 24 часов накапливаются в различных органах, тканях и жидкостях организма, в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы.

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозах 50–100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите – 4%. У взрослых больных менингитом через 2–24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10–22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5–12 мл/мин.

Период полувыведения составляет около 8 часов у взрослых пациентов, у пожилых старше 75 лет – 16 часов.

У взрослых лиц 50–60% цефтриаксона выводится в неизменной форме с мочой, 40–50% – с желчью.

У новорожденных примерно 80% от введенной дозы цефтриаксона выводится почками.

При нарушениях функции почек или печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется (возможно, незначительное удлинение периода полувыведения) благодаря перераспределению функций. Если нарушена функция почек, увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то усиливается выведение почками.

#### Фармакодинамика

Цеф III® – цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия III поколения.

Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пенициллиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

#### Грамположительные аэробы

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), *Staphylococci coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Примечание.** Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

#### Грамотрицательные аэробы

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (прочие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (прочие)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетипифицируемые), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (прочие)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону.

*Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса.

За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

#### Анаэробы

*Bacteroides spp.* (желчечувствительные)\*, *Clostridium spp.* (за исключением *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaффia anaerobica* (ранее *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности, *B. fragilis*) устойчивы и *Clostridium difficile*.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

*Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте!*

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять

в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

#### Рекомендуемые дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать больным еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Для новорожденных (до двухнедельного возраста) доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

#### Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

#### Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением почечной функции не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г.

У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

#### Гонорея

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно. Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противонаэробными антибактериальными препаратами.

#### Менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

Нечасто (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

Редко (≥0,01%, <0,1%)

– стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)

– увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия

– микозы половых путей

– суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами

– головная боль, головокружение

– нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени

– нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500m<sup>3</sup>), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более

– анафилактические реакции (бронхоспазм), анафилактический шок

– увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови

– болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

Очень редко (<0,01%)

– положительная проба Кумбса, агранулоцитоз

– псевдомембранозный колит, панкреатит

– мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз

– преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре

– образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.).

Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамным антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипоальбуминемией и ацидозом, поскольку заболевание, при которых вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении больших доз препарата Цеф III и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что Цеф III увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения препарата не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровотоичность, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона. Обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов. Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами. Цефтриаксон может негативно повлиять на эффективность оральных гормональных контрацептивов. Следовательно, целесообразно использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение месяца после лечения. Раствор Цеф III фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (например, раствор Рингера, Хартмана).

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе. До применения препарата Цеф III следует установить, отмечались ли в прошлом у больного, реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, пенициллинам и бета-лактамным антибиотикам. С осторожностью назначают пациентам при аллергических реакциях на лекарственные препараты, другие аллергические диатезы в анамнезе. При появлении аллергических реакций на фоне терапии препарат следует отменить. Описаны случаи со смертельным исходом, связанным с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные венозные доступы. В доступных научных данных не найдено сообщений, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *In Vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если используются внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между введениями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения. У пациентов, которым требуется непрерывное вливание кальцийсодержащих растворов необходимо рассмотреть возможность использования альтернативного антибактериального лечения, которое не вызывает подобный риск преципитации. Если применение цефтриаксона необходимо пациентам, находящимся на продолжительном парентеральном питании, раствор для парентерального питания и цефтриаксон могут вводиться одновременно, но через различные венозные доступы на различных участках. Альтернативно, введение раствора для парентерального питания может быть остановлено на период инфузии цефтриаксона. Как и при применении других цефалоспоринов, при лече-

нии препаратом Цеф III возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии.

Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей.

*Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные*

Не рекомендуется назначать препарат новорожденным с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей.

При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспориноассоциированной анемии и необходимо отменить лечение препаратом до выяснения причины.

*Изменение лабораторных показателей*

В редких случаях у пациентов могут наблюдаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Ложноположительные результаты могут быть получены при определении глюкозы в моче, поэтому в ходе терапии Цеф III глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

*Антибиотик-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит*

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении Цеф III зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение.

В связи с применением цефтриаксона были зарегистрированы случаи антибиотико-ассоциированной диареи, колита и псевдомембранозного колита. Эти диагнозы должны быть дифференцированы в случае развития у пациента диареи в течение или вскоре после окончания лечения. Прием препарата должен быть прекращен при возникновении тяжелой диареи и/или диареи с кровью во время применения препарата и назначена соответствующая терапия. Цефтриаксон следует использовать с осторожностью у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями (особенно колитом) в анамнезе.

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, при терапии Цеф III может развиваться суперинфекция. Длительное применение цефтриаксона может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, таких как *Enterococci* и *Candida spp.*

У лиц пожилого возраста и ослабленных пациентов во время применения Цеф III может потребоваться контроль протромбинового времени и дополнительное назначение витамина К (10 мг/неделю) до начала или во время лечения. Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозы препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозы 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются переходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий.

Тени, которые могут быть ошибочно приняты за камни желчного пузыря, являются преципитатами кальциевой соли цефтриаксона, и исчезают после прекращения или завершения лечения препаратом. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, в случаях развития симптомов рекомендуется консервативное лечение. Решение об отмене препарата остаётся на усмотрение лечащего врача.

У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивающегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболе-

вания и парентеральное питание. При этом нельзя исключать пусковую роль в развитии панкреатита, образовавшихся под влиянием препарата, преципитатов в желчных путях. Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

*Почечная и печеночная недостаточность*

У больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе требуется коррекция дозы и мониторинг концентрации препарата в плазме.

В случае длительного лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

Один грамм цефтриаксона содержит приблизительно 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, находящимся на натрий-контролируемой диете.

*Беременность и период лактации*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует иметь в виду, что при приеме Цеф III возможно появление в редких случаях такого побочного эффекта как головокружение, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с потенциально опасными механизмами.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

*Симптомы:* тошнота, рвота, диарея.

*Лечение:* симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

## ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 1,0 г активного вещества во флаконы из трубки стеклянной, герметически закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или импортными комбинированными колпачками «LIPP OFF».

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеющуюся импортного производства.

По 3,5 мл растворителя в ампулы вместимостью 5 мл из нейтрального стекла.

По 1 флакону препарата вместе с 1 ампулой растворителя помещают в пачку из картона с перегородкой из того же картона для потребительской тары или хром-эразац.

В пачку вкладывают утвержденные инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках и скарификатор ампульный. При упаковке ампул лидокаина гидрохлорида 1% с насечками, кольцами и точками скарификаторы не вкладываются.

Допускается текст утвержденной инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках наносить на пачку.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

По истечении срока годности препарат не применять.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-13-42

## ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Казахстан

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)*

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42

Номер факса: 8 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz



Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 54 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

# Хроническая венозная недостаточность и беременность



Г.С. Котова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Представлены факторы риска, классификация, особенности лечения и профилактики хронической венозной недостаточности у беременных женщин.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – нарушение венозного оттока из нижних конечностей, связанное с органической и (или) функциональной недостаточностью поверхностных и глубоких вен. Включает варикозное расширение вен, посттромботическую болезнь, врожденные и травматические аномалии венозных сосудов. У беременных ХВН увеличивает риск развития тромбозомболических осложнений, сопровождающихся высокой материнской и перинатальной смертностью.

**Ключевые слова:** хроническая венозная недостаточность, факторы риска классификация, лечение.

МКБ-10:

I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей.

I83.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой.

I83.1 Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением.

I83.2 Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением.

I83.9 Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы и воспаления.

I86.3 Варикозное расширение вен вульвы.

I87 Другие поражения вен.

I87.0 Посттромбофлебитический синдром.

I87.1 Сдавление вен.

I87.2 Венозная недостаточность (хроническая) (периферическая).

I87.8 Другие уточненные поражения вен.

I87.9 Поражения вен неуточненные.

O22 Венозные осложнения во время беременности.

O22.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности.

**Факторы риска [2, 8]. Возраст и пол:** заболеваемость ХВН увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин.

**Генетика:** установлена генетическая предрасположенность к развитию ХВН, которая реализуется при воздействии других факторов (ожирение, беременность и др.).

**Род занятий:** заболеваемость ХВН выше среди лиц, длительное время пребывающих в вертикаль-

ном положении (хирурги, парикмахеры, продавцы и др.).

**Паритет:** риск ХВН увеличивается с ростом числа беременностей, а также при многоплодии.

**Диета:** питание, приводящее к запорам, способствует увеличению внутрибрюшного давления, что предрасполагает к варикозному расширению вен.

**Избыточная масса тела, гиподинамия.**

**Беременность:** беременность и послеродовой период являются критическими для венозной системы нижних конечностей. По некоторым данным, до 30% всех случаев варикозного расширения вен развиваются именно в этот период [8]. Увеличение венозного давления (в 2–3 раза) в связи с увеличением объема циркулирующей крови у беременных (до 130–150%) представляется одной из основных причин. Важный фактор – сдавливание подвздошных вен растущей маткой в поздние сроки беременности. Тем не менее в настоящее время основное влияние на развитие ХВН в период беременности оказывают гормональные явления (увеличение уровня прогестерона, снижающего венозный тонус, результатом чего является расширение просвета вен (до 150% нормы).

**Классификация СЕАР.** В 1994 г. Американским венозным форумом была принята классификация ХВН, которая обозначается аббревиатурой СЕАР по первым буквам ее разделов – клинического (Clinical – С), этиологического (Etiological – Е), анатомического (Anatomical – А) и патофизиологиче-

ского (Pathophysiological – P). Классификация была адаптирована по всему миру, претерпела дальнейшие изменения в 2004 г. [6].

**Клиника.** При беременности ХВН наиболее часто проявляется варикозным расширением вен нижних конечностей и промежности. Также пациентки предъявляют жалобы на тяжесть и боли в ногах, быструю утомляемость, отеки, сухость кожных покровов.

Начальная форма варикозной болезни (телеангиэктазии и ретикулярный варикоз) не угрожает здоровью женщины, представляет собой косметический дефект, не нуждается в хирургическом лечении.

**Симптомы, свидетельствующие о возможном развитии тромбоэмболических осложнений [2]: эритема кожных покровов над веной, болезненность по ходу вен.**

**Диагностика.** В диагностике ХВН у беременных широко применяется ультразвуковой метод с доплерометрическим исследованием показателей кровотока, позволяющий оценить диаметр просвета основных венозных стволов, локализацию участков рефлюксов, проходимость вен, характер венозного тока крови, проходимость глубокой венозной системы, наличие и локализацию тромбов, состоятельность клапанного аппарата.

**Лечение.** При беременности основной метод терапии ХВН – консервативный, главные задачи которого: устранение факторов риска, улучшение флебогемодинамики, нормализация функции венозной стенки, коррекция нарушений микроциркуляции и лимфооттока, купирование воспалительных реакций [3].

**Компрессионная терапия** – необходимый компонент консервативного лечения. Она позволяет уменьшать отеки, купировать тяжесть и распирающие боли в ногах. Наибольшее удобство для пациента и оптимальное физиологическое распределение давления достигаются с помощью специального лечебного трикотажа [1]. Медицинский трикотаж в зависимости от степени компрессии и предназначения разделяют на профилактический, создающий давление на уровне лодыжек не более 18 мм рт.ст., и лечебный, который, в зависимости от компрессионного класса, обеспечивает давление на уровне лодыжек от 18,5 до 60 мм рт.ст. Класс компрессии выражается в миллиметрах ртутного столба и назначается в зависимости от степени ХВН [3]. Компрессионный трикотаж рекомендуется использовать ежедневно на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде как минимум в течение 4–6 месяцев. Применение медицинского трикотажа у беременных с ХВН позволяет снизить риск развития тромбоэмболических осложнений в 2,7 раза, способствует улучшению маточно-плацентарного кровотока [2].

В лечении ХВН наряду с эластической компрессией большое значение имеет фармакотерапия.

#### *Клиническая классификация*

S0: признаков венозного заболевания при внешнем осмотре и пальпации не обнаружено  
 S1: телеангиэктазии или ретикулярные вены  
 S2: варикозное расширение вен  
 S3: отек  
 S4a: пигментация или экзема  
 S4b: липодерматосклероз или белая атрофия  
 S5: зажившая трофическая язва  
 S6: активная трофическая язва

#### *Этиологическая классификация*

Es: врожденная патология  
 Ep: первичные нарушения  
 Es: вторичные (посттромботические) нарушения  
 Ep: причина неизвестна

#### *Анатомическая классификация*

As: поверхностные вены  
 Ap: перфорантные вены  
 Ad: глубокие вены  
 Ap: локализация неизвестна

#### *Патофизиологическая классификация*

Pr: рефлюкс  
 Po: обструкция  
 Pr, o: рефлюкс и обструкция  
 Pn: с неизвестным патофизиологическим признаком

**Топические лекарственные средства (мази, гели)** можно разделить на несколько групп: содержащие гепарин натрия в количестве от 100 до 1000 МЕ (гепариновая мазь) и флеботоники (троксерутин). Применение местных средств облегчает такие симптомы ХВН, как отеки, утомляемость, тяжесть в нижних конечностях, но они недостаточно эффективны в плане профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Поэтому использование топического средства в лечении ХВН является лишь компонентом комплексной терапии. Продолжительность курса лечения – от 2 до 4 недель. Побочные реакции, как правило, связаны с развитием местных кожных аллергических осложнений (дерматит, экзема). Следует отметить, что гели обладают несколько большей эффективностью и удобством применения по сравнению с мазями.

**Системная фармакотерапия.** В лекарственной терапии ХВН используются препараты различных фармакологических групп [5]. Наиболее распространенные группы флеботропных средств, применяемых в период беременности и лактации, представлены в таблице.

Флеботропные препараты назначаются при ле-

Таблица. Группы флеботропных препаратов

Группа	Активный компонент	Комментарии (применение при беременности и лактации)
Гамма-бензопироны (флавоноиды)	Диосмин, гесперидин	Не рекомендуются в период лактации
Производные рутина	Рутиниды, гидроксирутозиды	Противопоказаны в I триместре беременности. Относительно II и III триместров следовать инструкции производителя
Синтетические вещества	Гептаминол	При беременности и лактации применять с осторожностью

чении ХВН во II и III триместрах беременности и отменяются за 2–3 недели до родов. При грудном вскармливании прием флеботропных препаратов не рекомендуется. В этот период возможно применение только эластической компрессии.

Лекарственные средства из группы флавоноидов, содержащие в составе диосмин (биофлавоноиды из цитрусовых), кроме веноотонического эффекта, оказывают антитромботическое, антиоксидантное, эндотелиопротекторное и вазорелаксирующее воздействие на сосуды [9], что сопровождается уменьшением клинических проявлений ХВН: отеков, болей и парестезий нижних конечностей. Применение флавоноидов в акушерской практике имеет дополнительную выгоду, так как способствует улучшению кровотока в межворсинчатом пространстве, венозных сосудах матки, малом тазе и нижних конечностях [4].

Совместно с флеботропными лекарственными средствами при ХВН могут использоваться лекарственные средства других фармацевтических групп: вазоактивные средства и дезагреганты (пентоксифиллин, ацетилсалициловая кислота), антикоагулянты для улучшения реологических свойств крови.

**Показания к госпитализации.** Развитие тромбозов эмболических осложнений (тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии).

**Хирургическое лечение** ХВН в период гестации связано с высоким риском послеоперационных осложнений и выполняется только при развитии тромбозов эмболических осложнений.

Профилактика ХВН во время беременности. Профилактические мероприятия заключаются в коррекции образа жизни с устранением физических нагрузок и длительного нахождения в вертикальном положении. Рекомендуются контроль за массой тела, изменение рациона питания за счет включения в него большого количества овощей, фруктов, клетчатки и растительного масла, полный отказ от вредных привычек (алкоголя и курения). Следует избегать обуви на высоком каблуке, чрезмерно плотной одежды в области талии, нижних конечностей. Целесообразно регулярное выполнение специальных упражнений в положении лежа («березка», «ножницы», «велосипед» и др.). Для предупреждения ХВН во время беременности эффективным является использование профилактического трикотажа, улучшающего отток крови из вен нижних конечностей. ■

#### Список литературы

1. Амбулаторная ангиология: рук. для врачей / под ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтерра, 2007.
2. Акушерство и гинекология: клин. рекомендации / под ред. В.И. Кулакова. – М., 2005. – С. 92–106.
3. Котаев А.Ю., Николаев А.М. Консервативное лечение хронической венозной недостаточности // Фарматека. – 2012; 17: 88–92.
4. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007; 7: 45–48.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
6. Eklof B. Revision of the CEAP classification. 10 years after its introduction in 1994 // Medicographia. – 2006; 28: 175–180.
7. Preziosi P., Galan P., Aissa M. Prevalence of venous insufficiency in French adults of the SUVIMAX cohort // Int. Angiol. – 1999; 18: 171–175.
8. Svestkova S., Pospisilova A. Risk factors of chronic venous disease inception // Scripta medica (Brno). – 2008; 81: 117–128.
9. Zielinska-Przyjemska M., Ignatowicz E. Citrus fruit flavonoids influence on neutrophil apoptosis and oxidative metabolism // Phytoter Res. – 2008; 22: 1557–1562.

Впервые опубликовано в журнале «Семейный доктор», №1, 2015 г., стр. 41–44.

# Эффективная локальная терапия вагинальных белей



**А.Л. Тихомиров** – д.м.н., профессор  
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

**В статье с современных позиций рассматривается эффективность местного лечения вагинальных выделений. Оценивается роль комбинированных препаратов в терапии и профилактике вагинальных инфекций.**

*Ключевые слова: трихомонадный вагинит, кандидозный кольпит, бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит.*

A.L. Tikhomirov – DM, Professor

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

## The effective local therapy of vaginal discharge

In the article from the contemporary positions the effectiveness of the local treatment of vaginal discharge is examined. Is evaluated the role of the combined preparations at treatment and preventive maintenance of vaginal infections.

**Keywords:** *trichomona vaginit, candidose colpitis, bacterial vaginosis, unspecific vaginit.*

Влагалищные бели – патологические выделения слизистой оболочки влагалища [1] – являются одной из самых распространенных причин обращения женщины к гинекологу. Анатомические и физиологические особенности влагалища обуславливают «открытость» этого органа для дополнительных всевозможных внешних воздействий, это приводит к тому, что воспалительные процессы во влагалище встречаются достаточно часто. Исследование микрофлоры влагалища становится рутинной манипуляцией в гинекологической практике, при этом выполняется оно независимо от наличия у больной жалоб на наличие необычных выделений. Связано это с тем, что понятие «необычные выделения» (их цвет, запах, количество и консистенция) – субъективные критерии и не всегда коррелируют с истинным состоянием флоры. Коррекция же последней требуется не только в

ситуации, когда у пациентки есть конкретные жалобы на наличие необычных выделений или неприятных ощущений во влагалище, но и в случаях, когда необходимо проведение инвазивных гинекологических процедур в комплексе терапии других гинекологических заболеваний или осуществляется подготовка к плановой беременности. Таким образом, очевидно, что такая, на первый взгляд, банальная задача, как нормализация флоры во влагалище, – важнейший компонент и неотъемлемая часть профилактики и лечения многих гинекологических заболеваний. Из всего сказанного вытекает простой вывод: необходимы эффективные и удобные в применении «инструменты» для терапии вагинальных инфекций, которые облегчили бы работу практического врача-гинеколога, были удобны для использования женщиной, ну и самое главное – эффективны в отношении большинства

причин влагалищных белей: наиболее часто патологические вагинальные выделения обусловлены бактериальным вагинозом (БВ), кандидозным кольпитом (КК), трихомонадным кольпитом (ТК), неспецифическим вагинитом (НВ). При этом БВ рядом современных исследователей [2, 3] по сути трактуется как НВ и наоборот (при одинаковых микробиологических нарушениях биотопа влагалища  $\pm 1$  лейкоцит: БВ < 10 в поле зрения, НВ > 10 в поле зрения). Безусловно, существует множество препаратов для местного и системного лечения пациенток с вагинальными белями, а проблема в целом не требует кардинального решения. Однако в данном сообщении речь идет не о кардинальном решении проблемы, а максимальном приближении к оптимизации процесса терапии данной патологии.

Нередко влагалищные бели обусловлены сочетанным воздействием не менее двух патогенных

факторов, например, БВ и КК встречаются достаточно часто, составляя, по данным разных авторов, от 10 до 30% всех наблюдений. Наличие смешанных форм инфекции может затруднить диагностику и лечение заболевания. В случае нераспознанной смешанной формы инфекции подчас проводится неадекватная терапия, что приводит к возрастанию частоты рецидивов и «эффекту пинг-понга»: пролечили кандидозное поражение – развился БВ, пролечили БВ – развился КК.

При сравнительном анализе диагнозов, установленных первоначально при осмотре пациенток, и данных, полученных в процессе лабораторного обследования, было показано, что диагноз КК был поставлен только в 39,6% случаев кандидозной инфекции, подтвержденной лабораторными методами. Для трихомониаза и БВ эти цифры составили 75 и 76,5% соответственно. В том случае, если у пациенток обнаруживалась смешанная инфекция, процент правильной диагностики на основании только клинических признаков составлял для КК, ТК и БВ – 49,3; 83,6 и 59,7% соответственно [4].

Лабораторные методы исследований, безусловно, необходимы для проведения дифференциальной диагностики и постановки точного диагноза, однако в ряде наблюдений установление микроорганизма, вызвавшего заболевание, представляет значительные трудности вследствие разных факторов: недостаточной квалификации врача-лаборанта, низкой представленности микроорганизмов в исследуемом материале, при наличии сочетанной формы инфекции и др. Необходимо принять во внимание, что лабораторные тесты требуют определенного времени для своего выполнения, а в некоторых клинических ситуациях и вовсе не могут помочь в постановке диа-

гноза. Таким образом, терапию нередко приходится начинать до получения результатов микробиологических тестов – эмпирически.

В связи с тем что результативность лечения вагинальных белей во многом определяется назначением этиотропного лечения и хорошей приемлемостью медикаментозного средства, применение единой лекарственной формы для терапии кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекции представляет весьма ценный вариант, особенно в тех случаях, когда причина заболевания точно не установлена или найдена смешанная форма инфекции.

Одним из вариантов современной единой формы лекарственного средства для лечения вагинитов является Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л (влагалищные свечи). Он представляет собой комбинацию двух эффективных стандартных препаратов, широко используемых для терапии КК, БВ, НВ и ТК: метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 250 мг в ассоциации со 100 мг лидокаина. Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л представляет собой логическую комбинацию антибактериальных средств, применяемых для лечения разных форм инфекционных поражений влагалища, ассоциированную с местным анестетиком, обеспечивающим быстрое купирование раздражения.

С целью выявления эффективности влагалищных свечей Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л в терапии разных видов вагинитов нами было проведено клиническое исследование, включавшее 60 женщин в возрасте от 17 до 42 лет. Все пациентки обратились в нашу клинику с жалобами на наличие необычных выделений из влагалища. После проведения бактериологических, бактериоскопических исследований и исследований посредством полимеразной цепной реакции, а также измерения уровня рН во

влагалище были получены следующие результаты: у 31 больной преобладала флора БВ–НВ, у 23 – КК, у 6 женщин был обнаружен трихомониаз. При этом у 14 пациенток определялись ассоциации кандид и анаэробов. Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л назначался по 1 свече 2 раза в сутки в течение 7 дней. Купирование симптомов у всех пациенток отмечалось в течение 1–2 сут. После окончания лечения всем женщинам был проведен повторно полный спектр клинического и лабораторного обследования. Эффективность Нео-Пенотрана<sup>®</sup> Форте Л по данным лабораторного исследования в отношении БВ–НВ составила 92,2%, КК – 89,6%, ТК – 88,56%, ассоциированной флоры – 89,9%. Все больные перенесли применение препарата удовлетворительно. Побочных эффектов не отмечалось в сравнении с проведенными нами в 2009 г. исследованиями стандартного Нео-Пенотрана (без лидокаина), когда у 86,3% пациенток в 1-е сутки отмечалось повышенное жжение во влагалище.

Таким образом, влагалищные свечи Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л – высокоэффективный и безопасный метод терапии наиболее широко распространенных причин влагалищных белей. Особое значение имеет возможность незамедлительного назначения Нео-Пенотрана<sup>®</sup> Форте Л при обнаружении начальных клинических проявлений воспалительного поражения влагалища независимо от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения, а также в том случае, если по каким-либо причинам не представляется возможным получить эти данные.

Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л по сути является именно тем удачным «многофункциональным инструментом» в руках врача-гинеколога, с помощью кото-

рого возможно существенным образом не только улучшить, но и облегчить повседневную работу. Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л удобен и для женщины, которой в случае выявления у нее смешанной инфекции не потребуется принимать несколько препаратов. В ситуации же, когда диагноз недостаточно четок или даже ошибочен, при применении Нео-Пенотрана<sup>®</sup> Форте Л и пациентка гарантирована в эффективном лечении, и врач-гинеколог застрахован от вероятности неправильного выбора препарата, поскольку в случае наличия инфекционного поражения слизистой оболочки влагалища назначение Нео-Пенотрана<sup>®</sup> Форте Л – всегда правильно.

Тем не менее укорочение схем лечения вагинальных белей способствует повышению комплаентности. По данным открытого рандомизированного исследования, эффективность трехдневной терапии ассоциации КК и БВ препаратом Гайномакс со-

ставляет 93% [5]. В составе комбинированного препарата Гайномакс содержатся тинидазол (150 мг) и тиоконазол (100 мг). Тинидазол так же, как и метронидазол, является производным нитроимидазола и активен в отношении трихомонадной и анаэробной инфекции. Тиоконазол, являясь противомикотическим средством широкого спектра действия, активен также против *Trichomonas vaginalis*, некоторых анаэробов (бактероиды, коринебактерии), грамположительных бактерий (стафилококки, стрептококки) и *Gardnerella vaginalis*. Оба вещества обладают минимальной абсорбцией при влагалищном применении, не вызывая системных побочных эффектов. Особое значение короткие курсы местного противомикробного воздействия во влагалище препарата Гайномакс могут иметь при предстоящих плановых инвазивных гинекологических вмешательствах (деструкции поражений шейки матки, раздельное диагностиче-

ское выскабливание и гистероскопия, метросальпингография, инструментальные аборт, введения внутриматочной спирали, эмболизации миомы матки, пластические влагалищные операции, лапароскопические и лапаротомические хирургические вмешательства на внутренних гениталиях). Клиническое исследование показало, что при применении препарата Гайномакс по схеме: 1 суппозиторий 2 раза в день, курс – 3 дня, были достигнуты высокие результаты микробиологического и клинического излечения (89 и 93% соответственно). При этом показатели микробиологического и клинического выздоровления, зафиксированные на 2-м визите, сохраняются к 3-му визиту (30–35-й день) [5].

Таким образом, Нео-Пенотран<sup>®</sup> Форте Л и Гайномакс – местные комбинированные препараты для пациенток и врачей, которые ценят время в результате эффективного лечения вагинальных инфекций. ■

#### Список литературы

1. Петровский Б.В. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – М.: Советская медицина, 1982; С. 127.
2. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста. Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009; 3: 38–42.
3. Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности. Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011; 4: 46–52.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Практическая гинекология. – М.: МИА, 2009; С. 181.
5. Sagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-center trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX<sup>®</sup> (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China. November 12–15, 2009.

# Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DQA1, DQB1, DRB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности в казахской популяции



**Г.С. Святова**<sup>1</sup>, Г.М. Березина<sup>1</sup>, А.В. Ге<sup>2</sup>, А.Т. Садырбекова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Алматы

<sup>2</sup> Центр молекулярной медицины, г. Алматы

В работе изложены теоретические аспекты молекулярно-генетических причин невынашивания беременности, а также результаты собственных исследований по распределению полиморфных генов системы HLA II класса (DQA1, DQB1 и DRB1) у супружеских пар с невынашиванием беременности в казахской популяции.

**Ключевые слова:** HLA аллели, невынашивание беременности, казахская популяция.

G.S. Svyatova, G.M. Berezina, A.V. Ge

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty

**Association of polymorphism of HLA-DQA1, DQB1, DRB1 genes in couples of Kazakh population with unexplained recurrent spontaneous abortion**

In this article the theoretical aspects of molecular genetic causes of pregnancy loss and the results of our research on the allocation of polymorphic genes of HLA II class (DQA1, DQB1 and DRB1) in couples of Kazakh population with habitual pregnancy loss are described.

**Keywords:** HLA alleles, miscarriage, Kazakh population.

## Введение

Актуальность проблемы невынашивания беременности заключается как в медико-социальном, так и в научно-практическом аспектах. Частота данной патологии является относительно постоянной (от 10 до 30%) практически во всех странах мира. В этиологии невынашивания беременности иммунологические причины занимают одно из ведущих мест, и, по данным ряда авторов, частота их колеблется от 5% до 44% [1, 2].

Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма является важным моментом, необходимым для со-

хранения и вынашивания беременности. Полное несовпадение HLA-генотипов у супругов является благоприятным фактором для развития беременности [3].

Сходство супругов по антигенам тканевой совместимости приводит к «похожести» зародыша на организм матери, что становится причиной недостаточной антигенной стимуляции иммунной системы женщины, и необходимые для сохранения беременности реакции не запускаются [3]. По данным Л.Д. Серовой и др., при совместимости супругов по двум и более антигенам HLA-системы риск невынашивания беременности составляет практически 100% [4].

## Материалы и методы

Для казахской популяции анализ аллелей локусов HLA II класса проводился впервые. Было изучено 326 женщин и мужчин (163 супружеских пар) казахской национальности, которые были поделены на две группы. В основную группу вошли 69 супружеских пар с невынашиванием беременности в анамнезе. В контрольную группу вошли 94 супружеские пары без невынашивания беременности в анамнезе, имеющие одного и/или более здорового родного ребенка. Средний возраст женщин составил 31,1±4,7 лет, у мужчин 34,1±5,2 лет.



Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе «Центра молекулярной медицины», г. Алматы. Забор крови производили в стерильных условиях из периферической крови в количестве 10 мл в специальные контейнеры с 0,5 мл р-ра ЭДТА.

Выделение ДНК из периферической крови обследуемых проводилось солевым методом с последующей очисткой изопропанолом. Измерение концентрации проводилось на Spectrophotometer Nano Drop Lite с определением степени очистки ДНК  $\geq 1,60$ .

Определение полиморфных аллелей локусов DQA1, DQB1 и DRB1 проводили с использованием наборов реагентов «Комплект реагентов для типирования генов гистосовместимости человека (HLA)» II класса (HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1) («ДНК-технология», Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР Real-Time) с помощью ДНК-зондов с флуоресцентной меткой.

Тест HLA-DQA1 включает определение 8 аллелей (DQA1\*103, \*0201) и групп аллелей гена DQA1 (DQA1\*0101, \*0102, \*0301, \*0401, \*0501, \*0601). Тест HLA-DRB1 предназначен для определения 13 групп аллелей гена DRB1 (DRB1\*01, \*03, \*04, \*07,

\*08, \*09, \*10, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16) и тест HLA-DQB1 – для определения 12 аллелей (DQB1\*0301, \*0302, \*0303, \*0304, \*0305, \*0501, \*0503, \*0601) и групп аллелей гена DQB1 (DQB1\*02, \*0401/\*0402, \*0502/\*0504, \*602-8).

### Результаты

В двух исследуемых группах нами проведен сравнительный анализ частот аллелей по DQA1, DQB1, DRB1 генам HLA II класса в казахской популяции.

Выявлены статистически значимые различия в частотах некоторых аллелей изученных генов у женщин из супружеских пар с невынашиванием беременности в анамнезе по сравнению с женщинами из контрольных пар (табл. 1). Так, у пациенток из основной группы достоверно чаще встречалась аллель DQB1 0501 ( $23,2\% \pm 3,59$ ;  $\chi^2=8,44$ ;  $p<0,001$ ). В группе контроля достоверно чаще встречалась аллель DQA1 0103 ( $21,3\% \pm 1,98$ ;  $\chi^2=6,1$ ;  $p<0,001$ ). Важно отметить, что аллель DRB1 03 ( $2,7\% \pm 1,18$ ;  $\chi^2=3,7$ ;  $p<0,05$ ) и аллель DQB1 0503 ( $2,7\% \pm 1,18$ ;  $\chi^2=3,7$ ;  $p<0,05$ ) – выявились только в группе контроля. Таким образом, можно сделать предварительное заключение, что в казахской популяции у женщин

наличие аллели DQB1 0501 приводит к возникновению невынашивания беременности и, согласно рассчитанному коэффициенту шансов, риск развития данной патологии при носительстве аллеля DQB1 501 повышен в 2,4 раза ( $OR=2,4$ ). Аллели DQA1 0103, DQB1 0503, DRB1 03 являются аллелями-протекторами, создающими условия для нормального течения беременности и препятствующими возникновению невынашивания беременности при их носительстве.

При сравнительном анализе частот аллелей DQA1, DQB1, DRB1 генов у мужчин казахской национальности были также выявлены статистически значимые различия (табл. 1). Согласно рассчитанному коэффициенту шансов, риск невынашивания беременности в семьях, где мужчина является носителем определенных аллелей, повышен в 2 раза: для аллеля DQB1 0201 ( $14,5\% \pm 2,99$ ;  $\chi^2=5,02$ ;  $p<0,001$ ,  $OR=2,2$ ) и для аллеля DRB1 17 ( $8,0\% \pm 2,3$ ;  $\chi^2=3,68$ ;  $p<0,05$ ,  $OR=2,6$ ). В группе контроля достоверно чаще встречалась аллель DQA1 0102 ( $8,5\% \pm 2,03$ ;  $\chi^2=4,35$ ;  $p<0,05$ ) и аллель DQB1 0502 ( $11,2\% \pm 2,30$ ;  $\chi^2=3,77$ ;  $p<0,05$ ). Аллель DRB1 03 ( $3,7\% \pm 1,37$ ;  $\chi^2=5,25$ ;  $p<0,001$ ) выя-

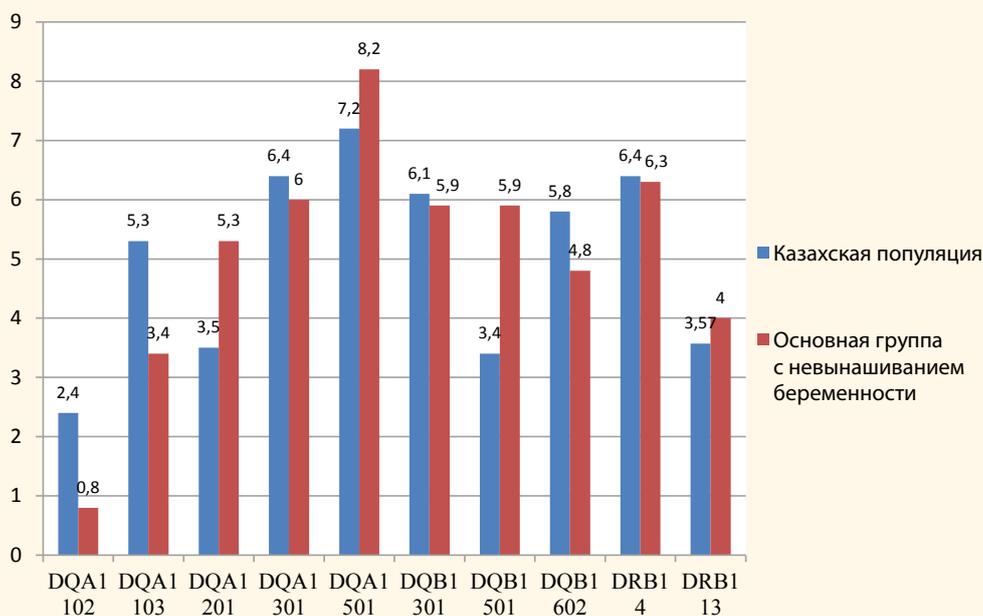


Рисунок 1. Анализ частот в популяции и в основной группе с невынашиванием беременности

Таблица 1. Частота аллелей в локусах DQA1, DQB1, DRB1 у женщин и мужчин в основной и контрольной группах

Локус	Аллель	Частота аллелей у женщин				Частота аллелей у мужчин			
		группа с НБ		контроль		группа с НБ		контроль	
		n=138		n=188		n=138		n=188	
		n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
DQA1	101	17	12,3±2,8	17	9,0±2,08	18	13,0±2,86	27	14,4±1,45
	102	3	2,2±1,3	12	6,4±1,78	4	2,9±1,42**	16	8,5±2,03
	103	15	10,9±2,7**	40	21,3±1,98	13	9,4±2,48	20	10,6±2,24
	201	23	16,7±3,17	21	11,2±2,30	21	15,2±3,05*	16	8,5±2,03
	301	26	18,8±3,32	33	17,6±2,77	24	17,4±3,22	38	20,2±2,93
	401	13	9,4±2,48	14	7,4±1,90	14	10,1±2,56	15	8,0±1,97
	501	34	24,6±3,66	44	23,4±3,08	34	24,6±3,66	42	22,3±3,03
	601	7	5,1±1,87	7	3,7±1,37	10	7,2±2,2	14	7,4±1,90
DQB1	201	10	7,2±2,2	13	6,9±1,84	20	14,5±2,99**	13	6,9±1,84
	301	23	16,7±3,17	34	18,1±2,8	26	18,8±3,33	38	20,2±2,93
	302	12	8,7±2,4	24	12,8±2,43	14	10,1±2,56	13	6,9±1,84
	303	11	8,0±2,3	11	5,9±1,71	7	5,1±1,87	13	6,9±1,84
	304	6	4,3±1,72	3	1,6±0,91	5	3,6±1,58	5	2,7±1,18
	305	7	5,1±1,87	9	4,8±1,55	3	2,2±1,24	8	4,3±1,47
	401	2	1,4±1,0	7	3,7±1,37	3	2,2±1,24	10	5,3±1,63
	501	32	23,2±3,59**	21	11,2±2,30	17	12,3±2,8	19	10,1±2,19
	502	2	1,4±1,0	7	3,7±1,37	7	5,1±1,87*	21	11,2±2,30
	503	0	0	5	2,7±1,18*	4	2,9±1,42	6	3,2±1,28
	601	13	9,4±2,48	20	10,6±2,24	12	8,7±2,4	12	6,4±1,78
	602	20	14,5±2,99	34	18,1±2,8	20	14,5±2,99	30	16,0±2,67
DRB1	1	6	4,3±1,72	11	5,9±1,71	9	6,5±2,09	15	8,0±1,97
	2	3	2,2±1,24	1	0,5±0,51	3	2,2±1,24	3	1,6±0,91
	3	0	0	5	2,7±1,18*	0	0	7	3,7±1,37**
	4	26	18,8±3,33	37	19,7±2,9	26	18,8±3,33	32	17,0±2,74
	7	8	5,8±1,98	8	4,3±1,47	9	6,5±2,09	12	6,4±1,78
	8	6	4,3±1,72	12	6,4±1,78	6	4,3±1,72	10	5,3±1,63
	9	6	4,3±1,72	4	2,1±1,04	6	4,3±1,72	10	5,3±1,63
	10	13	9,4±2,48	9	4,8±1,55	7	5,1±1,87	13	6,9±1,84
	11	10	7,2±2,2	18	9,6±2,14	14	10,1±2,56	14	7,4±1,90
	12	8	5,8±1,98	21	11,2±2,30	7	5,1±1,87	12	6,4±1,78
	13	18	13,0±2,86	20	10,6±2,24	15	10,9±2,65	18	9,6±2,14
	14	6	4,3±1,72	8	4,3±1,43	9	6,5±2,09	6	3,2±1,28
	15	15	10,9±2,65	20	10,6±2,24	13	9,4±2,48	22	11,7±2,34
	16	3	2,2±1,24	6	3,2±1,28	1	0,7±0,7	5	2,7±1,18
	17	8	5,8±1,98	6	3,2±1,28	11	8,0±2,30*	6	3,2±1,28
	18	2	1,4±1,0	2	1,1±0,76	2	1,4±1,0	3	1,6±0,91

\* – p<0,05; \*\* – p<0,001.



вилась только в группе контроля, поэтому является аллелем-протектором репродуктивного здоровья мужчины относительно невынашивания беременности.

Аллели DQA1 0103, DQB1 0503, DRB1 03 являются специфическими для казахской популяции аллелями-протекторами, создающими условия для нормального течения беременности и препятствующие возникновению невынашивания беременности при условии их носительства.

Для выявления наиболее распространенных и специфичных аллелей локусов HLA-системы для казахской популяции был проведен анализ частот в популяции и в основной группе с невынашиванием беременности (рис. 1). Наиболее часто в казахской популяции встречаются следующие аллели: DQA1 0501 (7,5%±0,33), DQA1 0301 (6,4%±0,28), DQB1 0301 (6,0%±0,27), DQB1 0602-8 (5,43%±0,24) и DRB1 4 (6,4%±0,28). В основной группе наиболее часто также

аллель DQA1 0501 (8,2%±0,97), DQA1 0201 (5,3%±0,61), DQB1 0501 (6,0%±0,67) и DRB1 13 (4,0%±0,46). По остальным аллелям локусов статистических различий между частотами в популяции и основной группы не выявлено. Более редкими при анализе выявлены следующие аллели в популяции: DQA1 0102 (1,81%±0,08), DQB1 0503 (0,9%±0,04), DQB1 0304 (0,9%±0,04) и DRB1 2,3,18 (0,5%±0,02). В основной группе наименее встречаемыми аллелями можно назвать: DQA1 0102 (0,8%±0,1), DQB1 0503 (0,5%±0,06), DQB1 04031 (0,6%±0,07) и DRB1 03 (ни одного аллеля).

Также в основной и контрольной группах была проведена оценка количества совпадений супружеских пар казахской популяции по локусам системы DQA1, DQB1, DRB1 HLA II класса. Отсутствие совпадений в контрольной группе составило 18,1%, а в группе с невынашиванием беременности 5,8%. Совпадение по одному локусу выявлено у 49,3% в группе с

невынашиванием беременности и 40,4% в контрольной группе соответственно. Совпадение по 2 и более локусам в супружеских парах с невынашиванием беременности составило 44,9% в основной группе. Таким образом, два и более совпадения по локусам DQA1, DQB1, DRB1 HLA II класса встречаются у каждой второй исследуемой супружеской пары основной группы, что является неоспоримым фактом роли HLA-системы в генезе невынашивания беременности в казахской популяции.

### Выводы

Результаты данного исследования позволили впервые выявить ассоциации аллелей локусов системы DQA1, DQB1, DRB1 HLA II класса для казахской популяции. Были выявлены статистически значимые различия в частотах некоторых аллелей изученных генов у супружеских пар с невынашиванием беременности в анамнезе и в контрольной группе. ■

### Список литературы

1. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учебное пособие. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002.
2. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. – М., 2005. – 448 с.
3. Vojvodic P., Belic B., Vojvodic P. The HLA antigen system in married couples with recurrent spontaneous abortions / Med. Prege. – 2001. – Vol. 54, N1–2. – P. 75–79.
4. Беспалова О.Н., Бескорвайная Т.С. и др. Журнал акушерства и женских болезней. – 2006; 4; С. 3–5.

# Клинический случай беременности с частичным пузырным заносом



Н.В. Кривоносова<sup>1,2</sup> – к.м.н., врач, К.Ф. Голосеев<sup>1</sup> – заведующий рентгенологическим отделением, Р.В. Морозова<sup>1</sup> – заведующая патологоанатомическим отделением, Д.В. Томашевский<sup>1</sup> – заместитель главного врача, И.Б. Васина<sup>1</sup> – заведующая отделением перинатальной диагностики, О.В. Сандомирская<sup>3</sup> – врач акушер-гинеколог  
<sup>1</sup> ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар  
<sup>3</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар

**Трофобластические новообразования (ТН) – это связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хорионкарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидно-клеточная трофобластическая опухоль. Выделяют два вида пузырных заносов: полный и частичный. В доступной литературе отсутствуют четкие критерии диагностики частичного пузырного заноса во II и III триместрах беременности. Представляем собственное наблюдение беременности, осложнившейся частичным пузырным заносом. Представленный случай позволяет предположить, что возможно вынашивание беременности с ультразвуковыми признаками частичного пузырного заноса при стабильных цифрах ХГЧ и динамическом контроле состояния плаценты и плода.**

**Ключевые слова:** частичный пузырный занос, ультразвуковая диагностика, беременность, плод, ребенок.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

N.V. Krivososova<sup>1,2</sup> – MD, K.F. Goloseev<sup>1</sup> – head of the radiology department, R.V. Morozova<sup>1</sup> – head of the pathology department, D.V. Tomashevskiy<sup>1</sup> – Deputy Chief of perinatal care, I.B. Vasina<sup>1</sup> – head of the division of perinatal diagnostic, O.V. Sandomirskaya<sup>3</sup> – obstetrician-gynecologist

<sup>1</sup> Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of Krasnodar region, Krasnodar

<sup>2</sup> Kuban State Medical University of the Russian Health Ministry, Krasnodar

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital No.2 of the Ministry of Health of Krasnodar region, Krasnodar

## Medical case of pregnancy with partial hydatid mole

Trophoblastic neoplasms (TN) are the interconnected forms of pathological state of trophoblast: simple hydatid mole, invasive hydatid mole, trophoblastoma, tumor of placental bed and epithelioid cell trophoblastoma. Two types of hydatid moles are emphasized: full and partial. There are no clear criteria of diagnostics of partial hydatid mole in the II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy described in literature. We introduce own observations of pregnancy complicated with partial hydatid mole.

The case presented suggest that carrying of a pregnancy with ultrasonic signs of partial grape mole (cesicular mole) with stable figures of HCG (human choriogonadotrophin) and dynamic control of placenta and fetus condition is available.

**Keywords:** partial hydatid mole, ultrasonic diagnostics, pregnancy, fetus, infant.

**Conflict of interests.** The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

### Введение

Трофобластические новообразования (ТН) – это связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хорионкарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидно-клеточная трофобластическая опухоль [1, 2]. В странах Европы ТН встречаются с частотой

0,6–1,1 на 1000 беременностей, в США – 1:1200, в странах Азии и Латинской Америки – 1:200, в Японии – 2:1000 [3]. Выделяют два вида пузырных заносов (ПЗ): полный и частичный (ЧПЗ). Чаще всего ПЗ встречается в возрасте 20–24 года, затем его частота снижается. Напротив, частота инвазивного ПЗ увеличивается с возрастом. У женщин старше 35 лет риск увеличи-

вается в 2 раза, после 45 лет – в 7,5 раза, то есть пик данной патологии находится в пределах 40–49 лет [4]. Вероятность ЧПЗ с возрастом не увеличивается, в отличие от полного ПЗ, это еще раз подтверждает факт неизученности причин ПЗ.

Клетки ЧПЗ всегда триплоидны, при этом диплоидный набор – от отца, гаплоидный – от матери (чаще – 69XXY, 69XXX,



Рисунок 1. Эхограмма образования плаценты



Рисунок 2. Эхограмма образования печени у плода

реже – 69ХУУ) [1]. По данным литературы, возможно развитие фрагментов нормальной плаценты и плода [1].

К основным клиническим симптомам ПЗ относят кровянистые выделения из половых путей (97%), увеличение размеров матки больше срока гестации (50%), тека-лютеиновые кисты яичников (50%), реже встречаются неукротимая рвота беременных (30%), преэклампсия (27%), тиреотоксикоз (7%), эмболия ветвей легочной артерии (2%) [3, 5]. Диагностика ПЗ в I триместре беременности строится на жалобах, если они есть, клинике и объективных данных. ЧПЗ выявляют в 25–74% случаев всех пузырных заносов, обычно в сроки от 9 до 34 недель беременности [1, 2].

Клиника ЧПЗ не всегда отчетлива, лютеиновые кисты редки, так же, как и высокий уровень хорионического гонадотропина

(ХГЧ) – только у 6,6% он превышает 100 000 мМЕд/мл [3].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) находят симптом «снежной бури», диффузный отек ворсин хориона и множественные полости. Ценность данного метода достигает 90% [3]. Важным диагностическим критерием ЧПЗ является определение уровня ХГЧ в сыворотке крови в динамике [4]. В доступной литературе отсутствуют четкие критерии диагностики ЧПЗ во II и III триместрах беременности.

Представляем собственное наблюдение беременности, осложнившейся ЧПЗ.

#### Клинический случай

**Беременная Е.**, 36 лет, соматически здорова, в детстве перенесла ветряную оспу, ОРЗ, ангины. Гинекологический анамнез: менархе – с 12 лет, цикл установился сразу, че-

рез 30–31 день, по 4–5 дней, половая жизнь – с 18 лет в зарегистрированном браке (2-м), в 1998 г. консервативное лечение эктопии шейки матки. Акушерский анамнез: 1-я беременность в 1995 г. – срочные роды без осложнений (мальчик 3200 г, 52 см, здоров, погиб в ДТП в 18 лет), 2-я беременность – 1996 г. – искусственный аборт в 5–6 нед., осложнившийся метроэндометритом (лечилась амбулаторно, АБ-терапия), 3-я беременность – 2009 г. – срочные роды без осложнений (мальчик 2700 г, 49 см, жив), 4-я беременность – настоящая, желанная, наступила самостоятельно. Течение настоящей беременности: I триместр – ОРЗ без повышения температуры в 6–7 нед., стационарное лечение угрожающего выкидыша 8–9 нед. (дюфастон 20 мг/сут., спазмолитики). Данные УЗИ 8–9 нед. – без особенностей, УЗ-скрининг – в 12 нед. – УЗ-маркеров хромосомной



Рисунок 3 а. Макропрепарат плаценты



Рисунок 3 б. Макропрепарат соскоба из полости матки

патологии не обнаружено, биохимический скрининг PAPP A и b-субъединица ХГЧ – норма для срока гестации; II триместр – в 22–23 нед. – угрожающие ранние преждевременные роды, стационарное лечение спазмолитиками, санация дрожжевого кольпита и бактериального вагиноза (азитромицин), при проведении УЗИ по месту жительства впервые выявлено «образование» плаценты, по поводу чего беременная направлена на консультацию в перинатальный центр (ПЦ) ГБУЗ ДККБ МЗ КК. При ультразвуковом исследовании (проводилось на сканерах «Toshiba Aplio» и «Toshiba Xario») трансабдоминальным доступом фетометрия соответствовала 24–25 нед. гестации, предполагаемая масса плода – 650–700 г, анатомия плода без пороков развития и маркеров хромосомных аномалий, плацента располагалась по передней стенке матки, на нормальном месте, обнаружено краевое прикрепление пуповины. В паренхиме плаценты выявлен участок размерами 109×50 мм, представленный множеством анэхогенных полостей диаметром от 8 до 15 мм (рис. 1). При оценке кровотока в режиме энергетического и цветового доплеровского картирования локусов васкуляризации образования не обнаружено. Ультразвуковой диагноз: прогрессирующая маточ-

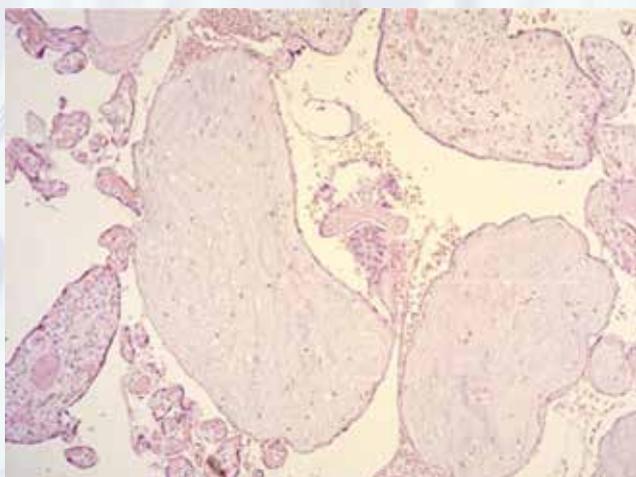
ная беременность 24–25 нед., образование плаценты (ЧПЗ). Беременная госпитализирована в АПБ ПЦ в 25–26 нед. для контроля уровня ХГЧ, динамического наблюдения и уточнения диагноза. Уровень ХГЧ в 24–25 нед. – 41539,19 мМЕд/мл, через неделю (25–26 нед.) со снижением до 39669,57 мМЕд/мл, что позволило консилиуму предположить другой генез образования плаценты – хорионангиома. Пациентка была выписана из АПБ КПЦ с диагнозом: «беременность 29 нед., хорионангиома плаценты. Анемия I. ОАГА». Рекомендован динамический контроль данных ХГЧ, УЗ-контроль структуры плаценты и функционального состояния плода 1 раз в 14 дней.

При очередном ультразвуковом исследовании в ПЦ в сроке гестации 30–31 нед. фетометрия на 31 нед., ПМП – 1600–1850 г. При оценке анатомии плода в его печени было обнаружено образование с четкими ровными контурами размерами 43×38×39 мм, гипозохогенной «сетчатой» экоструктуры (рис. 2), при цветовом доплеровском картировании локусов васкуляризации образования не получено. При оценке структуры плаценты описываемое ранее образование осталось прежней структуры, но изменило свои размеры до 72×42 мм. При оценке кровотока в режиме энергетическо-

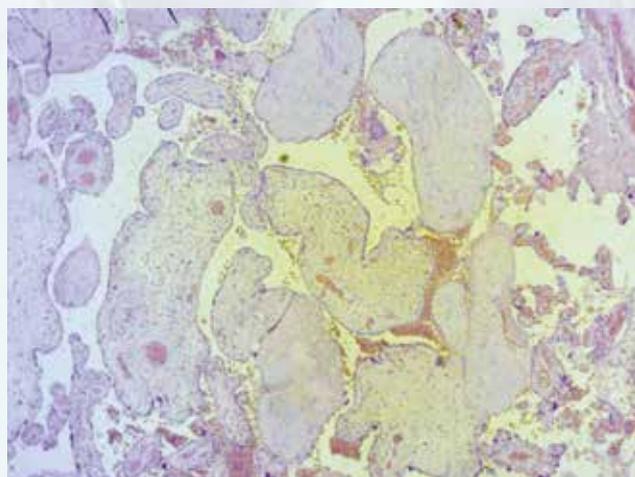
го и цветового доплеровского картирования локусов васкуляризации не выявлено. Ультразвуковой диагноз: «прогрессирующая маточная беременность 30–31 нед. Образование плаценты (ЧПЗ?), образование печени плода». Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение амбулаторно.

Беременная экстренно госпитализирована в родильное отделение ПЦ в связи с дородовым излитием околоплодных вод в 36 нед. гестации и клиническими проявлениями симфизиопатии. Осмотрена консилиумом, принято решение об абдоминальном родоразрешении по сочетанным показаниям. Во время операции кесарева сечения извлечен плод женского пола весом 2490 г, длиной 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. Плацента отделилась самостоятельно, послед удален за пуповину, при осмотре с одной стороны плаценты (рис. 3 а) по краю обнаружено образование в виде пузырей, с другой – краевое прикрепление пуповины; при проведении интраоперационно выскабливания стенок полости матки получен обильный соскоб в виде «пузырей» и «гроздьев» неправильной формы (рис. 3 б) (отправлен с плацентой на гистологическое исследование).

Гистологическое заключение получено на 4-е сут. послеопера-



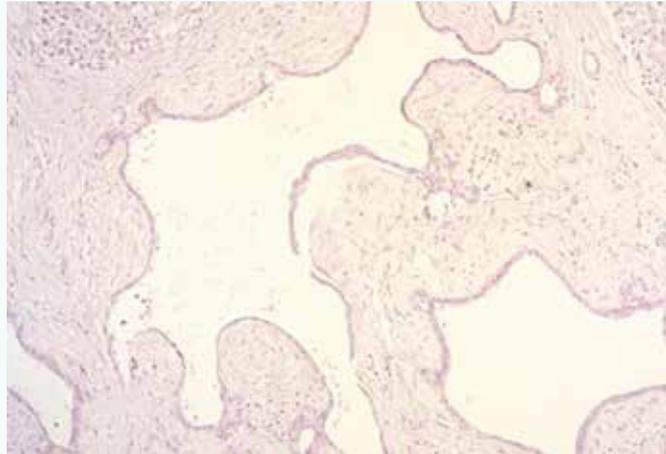
**Рисунок 4 а.** Микропрепарат плаценты. Отмечаются крупные гиперплазированные ворсинки, имеющие неровные причудливые очертания без признаков плодного ангиогенеза. В препарате определяются «пустые полости» (по типу цистерн) (Г.-Э.×10)



**Рисунок 4 б.** Микропрепарат плаценты. Слабовыраженная пролиферативная активность трофобластического эпителия клеточных островков; очаговая пролиферация хориального эпителия ворсин с образованием клеточных скоплений, большая часть из которых некротизирована (Г.-Э.×10)



**Рисунок 5.** КТ-изображение в аксиальной плоскости уровня печени и почек ребенка после внутривенного контрастирования



**Рисунок 6.** Микропрепарат лимфангиомы (Г.-Э.×10)

ционного периода: патологически незрелая плацента: вариант промежуточных незрелых ворсин с участками частичного пузырного заноса (рис. 4 а, б), децидуальная ткань с некротическими и выраженными гидропическими изменениями.

С учетом результатов ПГИ в послеоперационном периоде родильнице продолжен контроль уровня ХГЧ: 5-е сут. – 223,44 мМед/мл, 9-е сут. – 25,57 мМед/мл. При динамическом ультразвуковом исследовании органов малого таза на 5-е и 9-е сут. послеоперационного периода патологии не выявлено. Выполнена компьютерная томография головного мозга и органов грудной клетки – патологии не выявлено. Течение послеоперационного периода – гладкое (получала АБ-терапию в лечебном режиме в течение 5 сут. цефтриаксоном, метронидазолом, утеротоники, препараты железа), швы сняты на 7-е сут., заживление – первичным

натяжением. На 9-е сут. родильница выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией динамического наблюдения в Краевом онкодиспансере.

Новорожденному ребенку было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости в 1-е сутки жизни: выявлено анэхогенное образование передней поверхности печени овальной формы неоднородной сетчатой экоструктуры с наличием перегородок без признаков кровотока при цветовом доплеровском картировании. Размеры образования 78×31 мм, что полностью соответствовало результатам пренатального исследования. Ребенок консультирован детским хирургом, проведено обследование на онкомаркеры, биохимический анализ крови, коагулограмма. Патологических изменений клинко-лабораторных анализов крови не выявлено. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В возрасте 4 мес. при повторном ультразвуковом исследовании ребенка в проекции 1, 2, 3, 4, 5, 6-го сегментов печени определяется описываемое ранее образование с увеличением размеров в динамике до 110×51×103 мм. При проведении компьютерной томографии диагноз подтвержден (см. рис. 5), в связи с чем выполнено плановое оперативное лечение в объеме верхней поперечной лапаротомии справа, иссечения кисты печени. При ревизии брюшной полости и забрюшинного пространства дополнительных объемных масс и увеличенных лимфоузлов не выявлено. Результаты гистологического исследования: кистозная лимфангиома (см. рис. 6).

Представленный случай позволяет предположить, что возможно вынашивание беременности с ультразвуковыми признаками частичного пузырного заноса при стабильных цифрах ХГЧ и динамическом контроле состояния плаценты и плода. ■

### Список литературы

1. Акушерство. Национальное руководство. – М. – 2011; 930–941.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л. – 1989; 364–383.
3. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Акушерство и гинекология. – 2006; 4: 68–72.
4. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь: новый взгляд на лечение и мониторинг. Современная онкология. – 2002; 4 (4): 168–171.
5. Bruchim I, Kidron D, Amiel A. et al. Complete hydatidiform mole and a coexistent viable fetus: report of two cases and review of the literature. Gynecol. Oncol. – 2000; 77 (1): 197–202.

Впервые опубликовано в журнале «Акушерство. Гинекология. Репродукция», Том 9, №3, 2015 г., стр. 40–44.

## Новые яйцеклетки появляются в течение всей жизни

Открытие, сделанное исследователями из Университета Эдинбурга (University of Edinburgh), может изменить все наши представления о созревании яйцеклеток и работе женской репродуктивной системы.

Известно, что яйцеклетки в яичниках закладываются еще до рождения, а после наступления полового созревания постепенно расходуются. Исследователи же во главе с Эвелин Телфер (Evelyn Telfer) выяснили, что это не совсем так. Они наблюдали за небольшой группой женщин, проходивших химиотерапевтическое лечение от рака. Они заметили, что после проведения ABVD химиотерапии, включающей введение четырех препаратов, у пациенток не развивались проблемы с фертильностью, как это часто происходило при онкологическом лечении и использовании других химиотерапевтических лекарств. Всего ученые изучили биопсийные образцы тканей яичников, взятые у 11 пациенток с лимфомой Ходжкина – 8 из них проходили лечение по протоколу ABVD, а еще три получали другое лечение.

Авторы показали, что у тех, кто получал химиотерапевтическое лечение, концентрация яйцеклеток была большей, чем у здоровых женщин. Этот показатель был в 2-4 раза выше, чем у здоровых женщин. Такой результат обрадовал и удивил ученых, однако объяснения этому явлению они пока найти не могут. Они предполагают, что химиотерапевтические препараты, используемые для проведения курса по системе ABVD, каким-то образом провоцируют яичники продуцировать новые яйцеклетки.

Обнаруженные у пациенток яйцеклетки были «молодыми» и больше походили на половые клетки, присутствующие у девочек, еще не достигших пубертата. Они созревали иначе, чем яйцеклетки здоровых женщин, однако пациентки, перенесшие ABVD-лечение, не испытывали каких-либо проблем с фертильностью.

Выборка, на которой были получены эти результаты, слишком мала, подчеркивают авторы. Критики же поясняют, что созревание новых яйцеклеток – лишь одно из возможных объяснений, а результаты должны быть воспроизведены в экспериментах с участием большего количества женщин.

*Источник: First evidence emerges that women's ovaries can grow new eggs  
ScienceAlert  
Medportal.ru*

## Период между скрининговыми обследованиями шейки матки может быть увеличен до 10 лет

Женщины старше 40 лет, получившие отрицательный результат теста на вирус папилломы человека (ВПЧ), могут проходить следующий тест лишь через десять лет.

Инфицирование ВПЧ – один из факторов риска развития рака шейки матки. В настоящее время женщинам предлагают впервые пройти такой скрининг в 25-летнем возрасте, после чего его рекомендуют повторять каждые три года. После 50 лет тест на ВПЧ проводят реже – раз в пять лет. Чаще такие исследования проводить не стоит – велика вероятность обнаружения дисплазии или других состояний, которые могут исчезнуть самостоятельно. Их лечение может сопровождаться серьезными побочными эффектами – в результате диагностика принесет больше вреда, чем пользы.

Ученые из Нидерландов проанализировали данные более чем 43 тысяч женщин в возрасте от 29 лет до 61 года, наблюдение за которыми продолжалось в течение 14 лет. Авторы пришли к выводу, что у женщин старше 40 лет, у которых тест на ВПЧ оказался отрицательным, риск появления аномальных клеток во влагалище и шейке матки был на 72% ниже, чем у более молодых участниц исследования. Кроме того, было показано, что тест на ВПЧ при оценке риска развития рака шейки матки, был точнее, чем ПАП-тест, также использующийся для этих целей.

Ученые считают, что для женщин после 40, входящих в группу низкого риска, в таком возрасте можно делать скрининг раз в десять лет, а не раз в пять. Однако исследователи отмечают, что женщина должна обращать внимание на свое состояние здоровья, регулярно посещать гинеколога и своевременно сообщать о замеченных изменениях врачу. Одним из симптомов, на который нужно обязательно обратить внимание, является кровотечение между менструациями, во время секса, либо после наступления менопаузы.

*Источник: Cervical cancer: gap between screenings 'can be increased to 10 years'  
The Guardian  
Medportal.ru*



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28.05.2015 г. № 374

## Торговое название

Ровамицин®

## Международное непатентованное название

Спирамицин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

## Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая *состав оболочки*: титана диоксид (E 171), макрогол 6000, гипромеллоза

## Описание

Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне

Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

## Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Спирамицин  
Код АТХ J01FA02

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

#### Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3.3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень высокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках.

Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах).

В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

#### Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

#### Выведение

Препарат частично выводится с мочой (10% принятой дозы). Выведение с желчью очень высокое: концентрация в 15-40 раз выше, чем концентрация в плазме. Существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

#### Фармакодинамика

##### Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены ниже:

$S \leq 1$  мкг/л и  $R > 4$  мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Полученные данные о распространенности резистентности бактериальных штаммов во Франции указаны в таблице ниже:

Категория	Частота приобретенной резистентности во Франции (>10%) (диапазон)
<b>ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ</b>	
<b>Грамположительные аэробные микроорганизмы</b>	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Enterococci	50-70%
Rhodococcus equi	
Staphylococcus meti-S	
Staphylococcus meti-R*	70-80%
Streptococcus B	
Неклассифицированный стрептококк	30-40%
Streptococcus pneumoniae	35-70%
Streptococcus pyogenes	16-31%
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	

Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
<b>Анаэробные микроорганизмы</b>	
Actinomyces	
Bacteroides	30-60%
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40%
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
<b>Разное</b>	
Borellia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospire	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
<b>УМЕРЕННО ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ</b>	
(промежуточная восприимчивость <i>in vitro</i> )	
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Neisseria gonorrhoeae	
<b>Анаэробные микроорганизмы</b>	
Clostridium perfringens	
<b>Разное</b>	
Ureaplasma urealyticum	
<b>РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ</b>	
<b>Грамположительные аэробные микроорганизмы</b>	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroides	
<b>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</b>	
Acinetobacter	
Enterobacteria	
Haemophilus	
Pseudomonas	
<b>Аэробные микроорганизмы</b>	
Fusobacterium	
<b>Разное</b>	
Mycoplasma hominis	

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii in vitro* и *in vivo*.

\*Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

## Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических иссле-

дований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
  - без факторов риска
  - без тяжелых клинических симптомов
  - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию
  - при наличии подозрения на атипичную пневмонию независимо от тяжести заболевания и анамнеза
- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эритема
- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

## Способ применения и дозы

*Пациентам с нормальной почечной функцией:*

*Взрослые:* внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

*Дети старше 6 лет:* 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

*Профилактика менингококкового менингита:* для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

*Пациентам с почечной недостаточностью:*

Корректировка дозы не требуется.

*Способ применения:* Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

## Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

*Редко*

- преходящая парестезия

*Очень редко*

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустилез (см. «Особые указания»)

- отклонение от нормы функциональных проб печени

- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»)

*С неизвестной частотой*

- холестатический, смешанный или цитолитический гепатит

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата
- период лактации

## Лекарственные взаимодействия

*Комбинации, которые необходимо принимать во внимание:*

- Леводопа (в сочетании с карбидопой): ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

*Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)*

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, по-видимому, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

## Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустилез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование лекарственной формы в виде таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

*Беременность и период лактации*

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Не влияет.

## Передозировка

*Симптомы:* не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, могут быть желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченных высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT.

*Лечение:* специфического антидота нет. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию). Рекомендуется симптоматическое лечение.

## Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

*Адрес местонахождения:* 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

## Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Франция, Франция

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanoфи.com](mailto:quality.info@sanoфи.com)

## Память и способность к ориентации в пространстве зависят от фазы менструального цикла

Женщины часто отмечают, что их память зависит от того, в какой фазе менструального цикла они находятся. В ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Psychoneuroendocrinology», ученые Университета Конкордии (Concordia University), Монреаль, Канада, предположили, что состояние памяти и способности к решению повседневных проблем изменяются под влиянием эстрогена и прогестерона. В ходе работы они доказали, что гормоны не ухудшают память в общем, а изменяют стратегию запоминания и воспроизведения информации.

Цель данного кросс-секционного исследования – изучение процессов памяти и способности к ориентации в пространстве у здоровых женщин молодого возраста. Его участницами стали 45 женщин с регулярным менструальным циклом. Они отвечали на вопросы анкеты, касающиеся их беременностей, предпочитаемого метода контрацепции и образа жизни. Затем ученые предлагали им задание, для выполнения которого необходимо было применять визуальную память, например, запомнить список слов или найти путь через лабиринт в видеоигре, при условии, что данная задача могла быть выполнена несколькими способами. В завершение исследования ученые опрашивали женщин о том, как они решали предложенные задания от начала до конца. Оказалось, что участницы, у которых на момент проведения экспериментов была овуляция, лучше решали задачи и демонстрировали более высо-

кие характеристики визуальной памяти. Наилучшие способности к решению навигационных заданий женщины проявляли в лютеиновой фазе менструального цикла. Ученые отметили, что женщины были склонны использовать различные стратегии при решении разных заданий – таких как поиск выхода в лабиринте и запоминание слов – в зависимости от фазы менструального цикла.

Проанализировав полученные результаты, ученые отметили, что гормональные изменения, происходящие в организме женщин на протяжении менструального цикла, влияют на различные системы организма более значимо, чем принято полагать. Эти изменения могут определять способность женщины к эффективному решению повседневных проблем.

Руководитель исследования доктор Дема Хиссейн (Dema Hussain) отметила, что традиционно ученые в свои работы набирали участников мужского пола. Например, крысы-самцы чаще участвуют в экспериментах, целью которых является разработка новых препаратов и методов лечения, которые в последующем будут использоваться для пациентов обоих полов. Однако теперь можно с уверенностью говорить о том, что на различные лекарственные средства, которые влияют на состояние когнитивных функций, мужчины и женщины будут реагировать неодинаково. Руководитель исследования полагает, что данная работа является доказательством необходимости проведения дополнительных исследований, относительно углубленного изучения влияний женских половых гормонов на функционирование головного мозга.

*Concordia University (2016) Map-reading more difficult for women during ovulation. ScienceDaily, Sep. 21 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/09/160921115926.htm>).*

Юлия Котикович

## Кесарево сечение повышает риск венозной тромбоэмболии

Согласно новому исследованию, результаты которого опубликованы в журнале «Chest», у женщин после кесарева сечения в 4 раза чаще, чем после вагинальных родов, развивается венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Ученые из Госпиталя Женевского университета (Geneva University Hospitals), Швейцария, выявили, что после оперативного родоразрешения у женщин значительно повышается абсолютный риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Наиболее высокий риск отмечен после проведенного экстренного кесарева сечения.

Автор работы доктор Марк Блондон (Marc Blondon) пояснил, что беременность, как и роды сами по себе, является фактором риска развития ВТЭ вследствие венозного застоя и различных травм. Кроме того, в организме женщины происходят изменения в системе гемостаза, проявляющиеся избыточным синтезом отдельных факторов коагуляции и снижением уровня ингибиторов кровотока. По некоторым причинам эти

изменения более опасны для женщин, перенесших кесарево сечение. Так, в послеродовой период у таких пациенток в большей степени активизируется коагуляция, что можно проследить по уровню D-димера, который может служить маркером вероятности формирования кровяных сгустков. Это состояние может быть как причиной проведения кесарева сечения, так и следствием оперативного вмешательства. Кроме того, уровень физической активности у женщин после кесарева сечения значительно ниже, чем после вагинальных родов, что также способствует развитию изучаемых осложнений.

Как и при любых оперативных вмешательствах, при проведении кесарева сечения обычно используют приемы для профилактики развития ВТЭ. Они заключаются в рекомендации использования компрессионных чулков и назначении инъекций гепарина в послеродовой период. Однако в ходе проведенных исследований ученые не выявили доказательств того, что эти методы в данном случае являются эффективными.

*Blondon M., Casini A., Hoppe K.K. et al. (2016) Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. Chest, 150(3): 572.*

Юлия Котикович

## Фитоэстрогены далеко не безвредны

Имеющиеся данные относительно потенциальной пользы биологически активных фитоэстрогенов (таких как соя) не настолько значимы, чтобы перевесить возможный риск развития побочных эффектов (в частности для женщин с эстрогензависимым раком молочной железы).

К таким выводам пришли специалисты из Вагенингенского университета (Wageningen University), Нидерланды, проведя обзор литературы по исследованию влияния на здоровье человека фитоэстрогенов – растительных соединений, проявляющих структурное сходство с 17-β-эстрадиолом и способных за счет этого связываться с эстрогеновыми рецепторами.

К фитоэстрогенам относят изофлавоны генистеин, даидзеин, глицитин, формонетин и биоханин А, которые в основном встречаются в сое и соесодержащих продуктах, а также в иных бобовых и красном клевере (как правило, в конъюгированных формах, таких как генистин, даидзеин, пуэарин, глицитин и др.).



Ранее были описаны преимущества использования фитоэстрогенов для уменьшения выраженности симптомов менопаузы, в том числе приливов и остеопороза; для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, рака молочной железы, рака предстательной железы, когнитивных нарушений. Благодаря этому фитоэстрогены широко применяются в качестве природной альтернативы эстрогензаместительной терапии и входят в состав многих пищевых добавок.

Тем не менее, по мнению авторов опублико-

ванного в «British Journal of Pharmacology» обзора, имеющиеся в литературе данные о пользе фитоэстрогенов противоречивы, а вопрос возможного антиэстрогенного действия этих соединений недостаточно изучен.

К аналогичным выводам пришли и специалисты из Североамериканского общества по проблемам менопаузы (North American Menopause Society), оговорив в своих рекомендациях, что окончательные выводы насчет возможных положительных эффектов фитоэстрогенов не могут быть сделаны, так как польза для здоровья изофлавонов и прочих фитоэстрогенов недостаточно продемонстрирована в отношении как симптомов менопаузы, так и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также деменции. При этом риск проявления побочных эффектов зависит от возраста, состояния здоровья и состояния кишечного микробиома (в частности способности синтезировать эквол).

Предположительно применение фитоэстрогенов может оказаться полезным для профилактики проявлений менопаузы у тех женщин, чья кишечная микрофлора не способна преобразовывать содержащийся в пище даидзеин в активную форму – эквол; в то же время для тех женщин, организм которых справляется с этой задачей, польза от фитоэстрогенов не доказана.

Данные касательно рака молочной железы также противоречивы. Специалисты из Европейского управления безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority) сообщали, что, хотя имеющихся данных недостаточно, можно предположить, что пищевые добавки на основе изофлавонов представляют риск для женщин в период постменопаузы с эстрогензависимым раком молочной железы.

Учитывая глобальную популярность пищевых добавок, содержащих фитоэстрогены, и их позиционирование как природной альтернативы эстрогензаместительной терапии, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с проведением крупных рандомизированных клинических исследований.

Rietjens I.M., Louise J., Beekmann K. (2016) *The potential health effects of dietary phytoestrogens*. Br. J. Pharmacol., Oct. 9 [Epub. ahead of print].

Shifren J.L., Gass M.L.; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group (2014) *The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women*. Menopause, 21(10): 1038-1062.

Tucker M.E. (2016) *Phytoestrogens may benefit health but also prompt concern*. Medscape, Oct. 14 (<http://www.medscape.com/viewarticle/870277>).

Алина Жигунова  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



## Хромосомный микроматричный анализ проводится впервые в Казахстане и только в Центре молекулярной медицины

Хромосомный микроматричный анализ (Microarray test) позволяет исследовать структуру всего генома с высоким разрешением в одном исследовании – 245 цитогенетически-значимых синдромных регионов (все хромосомы человека, все микроделеционные и микродупликационные синдромы, сложные хромосомные перестройки) и более 980 функционально-значимых генов.

### Показания к проведению:

- Задержка психомоторного развития или умственная отсталость.
- Расстройства аутистического спектра.
- Эпилепсия.
- Нарушение поведения.
- Дифференциальная диагностика микроделеционных синдромов.
- Врожденные пороки развития.

Данный тест проводится в Центре молекулярной медицины, мы находимся по адресу: г. Алматы, ул. Айтиева, 130



Контактные телефоны:

+77273494349; +77016614003; +77273269726; +77016614002

[www.cmm.kz](http://www.cmm.kz)

[facebook.com/almatycmm](https://facebook.com/almatycmm) [instagram.com/cmm\\_almaty](https://instagram.com/cmm_almaty)



ПРОГЕСТЕРОН  
ДЛЯ  
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ  
**Лютеина**  
100 И 200МГ  
Прогестерон

- Угроза выкидыша
- Профилактика выкидыша
- Привычное невынашивание
- Бесплодие
- При программе ЭКО

**Показания к применению:**

поддержка лютеиновой фазы при искусственном оплодотворении привычные и угрожающие выкидыши на фоне дефицита прогестерона

**Способ применения и дозы:**

*Полное отсутствие прогестерона у женщины с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (дисловерии яичников):* на фоне эстрогенной терапии по 100 мг в сутки на 13 - 14-й день цикла, затем по 200 мг в сутки с 15 по 25-й день цикла, с 26-го дня, в случае определения беременности дозу увеличивают на 100 мг в неделю до максимальной 600 мг в сутки, разделенной на 3 введения. Такая дозировка может применяться до 60 дня, при необходимости до 12 недель беременности.

*Поддержки лютеиновой фазы во время приведения цикла при искусственном оплодотворении:* рекомендуется доза 400 - 600 мг в сутки (в 2-3 введения), начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I триместра беременности.

*Поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела:* рекомендуется 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено до 12 недель беременности. *В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона:* 200 - 400 мг в сутки ежедневно в 2 введения до 12 недели беременности. Необходимость и возможность дальнейшего применения препарата определяет лечащий врач на основании клинических данных, функции плаценты и уровня прогестерона в крови беременной женщины.

Более подробную информацию о способе применения индикатора смотрите в инструкции по медицинскому применению.

**Побочные действия:**

сонливость, нарушения концентрации и внимания, чувство страха, депрессивные состояния, головные боли и головокружение; аллергические реакции (сыпь, зуд), желтушность кожи и склер.

**Противопоказания:**

повышенная чувствительность к компонентам препарата; склонность к тромбозам, острый флебит или тромбозомболия; кровоизлияние в мозг.

**Лекарственные взаимодействия:**

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина. Может изменить действие бромокриптина, повысить концентрацию в плазме циклоспорина.

**Применение в детском возрасте:**

назначение детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

**Применение в период беременности и лактации:**

Прогестерон может безопасно применяться в I триместре беременности. Не оказывает маскулинизирующих, вирилизующих, кортикоидных и анаболических эффектов. Отсутствуют клинические данные о безопасности применения прогестерона во II и III триместре беременности. Грудное вскармливание является ограничением к применению препарата.

**Условия отпуска из аптек:**

По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК, г.Алматы, пр.Абая,109В, БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727) 2776977.