

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

36  
2015*акушерство  
и гинекология №4*

## Обзор

**Прегавидарная подготовка:  
роль витаминно-минеральных комплексов,  
содержащих фолиевую кислоту**

## Клинические исследования

**Местный антимикробный препарат  
в профилактике гнойно-септических  
осложнений кесарева сечения**

## Лекции для врачей

**Атрофический цистоуретрит  
как одно из проявлений  
генитоуринарного синдрома в менопаузе**

## Медицинский форум

**Рациональные подходы к фармакотерапии  
вагинальных инфекций**

# МИРАМИСТИН®

## для лечения и профилактики

БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ  
В ОТНОШЕНИИ Г+ И Г-  
БАКТЕРИЙ, ВКЛЮЧАЯ  
УСТОЙЧИВЫЕ ГОСПИТАЛЬНЫЕ  
ШТАММЫ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ (ВИРУСЫ ГЕРПЕСА,  
АДЕНОВИРУСЫ)

ДЕЙСТВУЕТ ПРОТИВ  
ХЛАМИДИЙ И  
ПРОСТЕЙШИХ

ПОВЫШАЕТ  
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ  
БАКТЕРИЙ, ГРИБОВ  
И ПРОСТЕЙШИХ  
К ДЕЙСТВИЮ  
АНТИБИОТИКОВ

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ДРОЖЖЕВЫЕ  
И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ (CANDIDA ALBICANS, CANDIDA  
TROPICALIS, CANDIDA KRUSEI И Т.Д.), ДЕРМАТОФИТЫ (TRICHOPHYTON  
VERRUCOSUM, EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM, MICROSPORUM  
CANIS И Т.Д.), ВКЛЮЧАЯ ФЛОРУ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ  
К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ  
И НЕ ОБЛАДАЕТ  
МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩИМ  
И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИМ  
ДЕЙСТВИЕМ НА СЛИЗИСТЫЕ  
ОБОЛОЧКИ И КОЖНЫЕ  
ПОКРОВЫ

СТИМУЛИРУЕТ  
ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ  
И РЕПАРАТИВНЫЕ  
ПРОЦЕССЫ В РАНЕ,  
УСКОРЯЕТ  
ЗАЖИВЛЕНИЕ



## ПОКАЗАНИЯ

### Акушерство, гинекология

- ✓ Профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций.
- ✓ Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических операций и диагностических манипуляций.
- ✓ Лечение воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии (вагинит, вульвовагинит, эндометрит, цервицит и др.)

### Урология

- ✓ Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).
- ✓ Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит, простатит, уретропростатит, баланопостит и др.).
- ✓ Профилактика инфицирования при диагностических манипуляциях, а также при длительной катетеризации.

Производитель – компания «Инфамед», 123056, Москва, а/я 46.  
Тел./факс: (495) 775-83-21 E-mail: infamed@infamed.ru

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



Эффективная  
фармакотерапия. 36/2015.  
Акушерство  
и гинекология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

«Акушерство и гинекология»

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА,

В.Е. БАЛАН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,

О.А. ГРОМОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,

С.А. ЛЕВАКОВ, И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,

В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Н.А. ТАТАРОВА,

А.Л. ТИХОМИРОВ, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (e.koneva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен**

**в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

# Содержание

## Обзор

О.А. ГРОМОВА, В.Н. СЕРОВ, И.Ю. ТОРШИН, Н.В. КЕРИМКУЛОВА,  
О.А. ЛИМАНОВА

Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой  
в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки 4

## Клинические исследования

А.А. ЧУРГАНОВА, П.В. БУДАНОВ, К.Р. БАХТИЯРОВ, З.М. МУСАЕВ

Современная профилактика гнойно-септических осложнений  
операции кесарева сечения 16

К.Ю. МАКАРОВ, А.В. ЯКИМОВА, В.Р. МУХАМЕДШИНА, Т.М. СОКОЛОВА

Применение иммуномодулятора в реабилитационной терапии  
неспецифического хронического цервицита у девушек-подростков 20

## Лекции для врачей

М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ, В.М. ДЕНИСОВА

Современные подходы к назначению add-back-терапии  
больным генитальным эндометриозом 24

Е.А. ГОРБУНОВА, И.А. АПОЛИХИНА

Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома 32

## Медицинский форум

Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога,  
дерматовенеролога и акушера 40

Effective Pharmacotherapy. 2015.  
Issue 36. Obstetrics  
and Gynecology. Issue 4

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA,

V.Ye. BALAN, Yu.E. DOBROKHOTOVA,

O.A. GROMOVA, I.V. KUZNETSOVA,

S.A. LEVAKOV, I.B. MANUKHIN,

L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,

T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA,

O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA,

N.A. TATAROVA, A.L. TIKHOMIROV,

Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

Ye. KONEVA

e.koneva@medforum-agency.ru

# Contents

## Review

- O.A. GROMOVA, V.N. SEROV, I.Yu. TORSHIN, N.V. KERIMKULOVA,  
O.A. LIMANOVA  
A Role of Folic Acid-Containing Vitamin-Mineral Complexes in Prophylaxis  
of Congenital Heart Diseases and Neural Tube Defects 4

## Clinical Studies

- A.A. CHURGANOVA, P.V. BUDANOV, K.R. BAKHTIYAROV, Z.M. MUSAYEV  
Modern Prophylaxis of Postcesarean Purulent-Septic Complications 16
- K.Yu. MAKAROV, A.V. YAKIMOVA, V.R. MUKHAMEDSHINA, T.M. SOKOLOVA  
Use of Immunomodulators in Rehabilitation Therapy  
of Non-Specific Chronic Cervicitis in Adolescent Females 20

## Clinical Lectures

- M.I. YARMOLINSKAYA, V.M. DENISOVA  
Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis 24
- E.A. GORBUNOVA, I.A. APOLIKHINA  
Atrophic Cystourethritis as One of the Facets of Genitourinary Syndrome 32

## Medical Forum

- Vaginal Infections Inside and Outside of Pregnancy.  
A Viewpoint by Gynecologist, Dermatovenerologist and Obstetrician 40

## X Междисциплинарная научно-практическая конференция **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ**

(инфекции, доброкачественные и  
злокачественные новообразования,  
мочекаменная болезнь и др.)



**25 ноября 2015 г.**

с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс  
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

### Требования по предоставлению материалов для тезисов

Рекомендуемый объем тезисов не более 2 страниц формата А4, шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см. Название материалов должно располагаться по центру, составлять не более 2-х строк. Указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация). В списке литературы указывается не более 5 источников. В материалах не должен присутствовать графический материал. Материалы принимаются Оргкомитетом по электронной почте [urym@yandex.ru](mailto:urym@yandex.ru) до 1 октября 2015 г.

### Требования к оформлению статей

Публикация статей по материалам конференции будет осуществляться в журнале «TERRA MEDICA». Текст статьи должен быть набран через 1,5, объем статьи — 6-8 стр. для оригинального исследования и до 10 стр. для обзора или лекции (кегль 12) с полями 2,5 см со всех сторон. Статья должна содержать: титульный лист, ключевые слова на русском и английском языках, резюме на русском и английском языках, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, таблицы (не более 3) рисунки (не более 3), подписи к рисункам. Титульный лист содержит название, которое должно быть как можно короче, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные телефоны (e-mail) автора, с которым будут вестись переговоры. Фамилии и инициалы всех авторов и места работы должны быть предоставлены на русском и английском языках. Резюме должно быть написано на русском и английском языках, содержать не более 175 слов, кратко характеризовать цель, методы, результаты и выводы исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок или ссылок. Ключевые слова на русском и английском языке — не более 5. Список литературы должен содержать 10-15 источников для оригинальных исследований и до 25 источников для обзоров (лекций). Ссылки выделяются в тексте арабскими цифрами, заключенными в квадратные скобки. Список литературы печатается через полтора компьютерного интервала на отдельном листе. Источники литературы располагаются в порядке цитирования. Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.80-2000.

**!!! Оргкомитет конференции:**

ООО «ДискавериМед»,  
Издательский Дом «Терра Медика»  
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22  
e-mail: [expo@terramedica.spb.ru](mailto:expo@terramedica.spb.ru)  
<http://www.discoverymed.ru>



<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО

<sup>3</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

# Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки

О.А. Громова<sup>1, 2</sup>, В.Н. Серов<sup>3</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2</sup>, Н.В. Керимкулова<sup>1, 2</sup>,  
О.А. Лиманова<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

*Дефицит витаминов ассоциирован с риском врожденных пороков развития, прежде всего врожденных пороков сердца (ВПС) и дефектов нервной трубки (ДНТ). Результаты крупномасштабных интервенционных исследований показывают, что витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с фолиевой кислотой при использовании в период прекоцепции и ранние сроки беременности позволяет профилактировать около 90% случаев ДНТ, а также значительную часть (около 50%) ВПС. Рассмотрены преимущества и недостатки трех основных способов практического применения фолиевой кислоты/поливитаминов: с пищей, в составе ВМК и с помощью фортификации муки.*

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, витаминно-минеральный комплекс, фолиевая кислота, Элевит Пронаталь

## Врожденные пороки развития

Врожденные пороки развития (ВПР), или врожденные аномалии, включают все морфологические, функциональные и биохимические/молекулярные нарушения, которые развиваются от момента зачатия до рождения и присутствуют при рождении (независимо от того, были они своевременно обнаружены у конкретного пациента или нет) [1]. Можно выделить следующие разновидности ВПР:

- генетическая болезнь с ранней манифестацией (например, муковисцидоз);
- врожденные аномалии или пороки развития определенных систем органов либо всего тела;
- врожденные опухоли (в частности, тератомы);

- идиопатическая задержка внутриутробного развития;
- ВПР вследствие инфекционных заболеваний плода (например, варицеллез плода);
- иммунологические заболевания (резус-несовместимость матери и плода и др.);
- умственная отсталость;
- поведенческие отклонения;
- функциональные дефекты органов чувств (слепота, глухота и т.д.).

Врожденные пороки сердца (ВПС) и дефекты нервной трубки (ДНТ) являются наиболее распространенными врожденными пороками. В силу их очень раннего возникновения (период пренатального развития) каких-либо очевидных шансов на полное выздоровление пациента нет. Следовательно, эффективная

профилактика – единственно возможный подход к решению данной проблемы. Накопленный к настоящему времени клинический опыт указывает на определенный прорыв в профилактике этих ВПР с использованием специальных витаминно-минеральных комплексов (ВМК) с фолиевой кислотой (ФК) в период прекоцепции и ранние сроки беременности [1, 2].

## Об истории исследований взаимосвязи между ВПР и дефицитом витаминов

Экспериментальные исследования влияния конкретных витаминов на репродуктивную функцию проводились с начала XX века. Например, продемонстрировано влияние витамина А, витаминов группы В, витамина С на фертильность и состояние плаценты [3].

Более конкретные данные о негативном влиянии дефицита витаминов на репродукцию, в частности на формирование пороков развития, были получены к началу 1930-х гг. Так, в 1932 г. F. Hale установил, что диета с дефицитом витамина А у свиноматок в ранние сроки беременности приводила к рождению потомства без глазных яблок, с расщелинами неба, ВПР ушей, неправильным расположением почек и дефектами конечностей [4].

К 1950 г. был накоплен солидный массив экспериментальных и клинических данных, свидетельствовавших об устойчивой взаимосвязи

зи между дефицитом витаминов и ВПР. Диеты, искусственно обедненные по определенным витаминам, стали важным подходом к экспериментальным исследованиям ВПР и ассоциированных с ними гиповитаминозов [5]. М.М. Nelson [6] ввел понятие антиметаболитов (антагонистов витаминов). Это группа химических веществ или лекарственных препаратов, негативно воздействующих на обмен витаминов, в том числе вызывающих гипо- и авитаминоз. Антагонисты витаминов стали активно использоваться для создания моделей по выращиванию потомства на фоне гиповитаминоза, для оценки его влияния на потомство при проведении долгосрочных нутриционных экспериментов *in vivo*, а также для быстрого тестирования химических свойств веществ на клеточных культурах *in vitro*.

В ходе указанных исследований были изучены, в частности, антиметаболиты фолатов. Исторический акцент на исследования именно антагонистов фолатов обусловлен несколькими причинами.

Во-первых, достаточно рано в условиях эксперимента было выявлено, что антагонисты фолатов крайне тератогенны и приводят к образованию множественных ВПР, в частности ДНТ и расщелин губы и неба. Позднее тератогенный эффект антифолиевых препаратов (например, аминоптерина, триметоприма) был установлен в клинических исследованиях [7, 8].

Во-вторых, уже в 1964 г. стали появляться исследования, четко указывавшие на более высокий уровень врожденных аномалий (3,0%) у младенцев, рожденных от матерей с дефицитом фолатов во время беременности, по сравнению с контрольной группой (1,6%) [9–10]. Влияние дефицита других витаминов на формирование ВПР было зарегистрировано к середине 1970-х гг. [11].

### Дефекты нервной трубки

ДНТ достаточно частая и одна из трагических форм ВПР. Как известно, головной и спинной мозг развиваются из нервной трубки, которая формируется по-

средством свертывания нервной пластинки на 15-е сутки после зачатия. Срастание нервной пластинки в нервную трубку происходит в черепном и каудальном направлениях и, как правило, завершается на 21–26-е сутки после зачатия в области будущего черепа и на 23–28-е сутки в каудальной части.

Именно эти временные интервалы соответствуют критическим периодам формирования тяжелых ВПР в черепном и каудальном направлениях – анэнцефалии и расщепления позвоночника (*spina bifida*) [12, 13]. Анэнцефалия представляет собой фактическое отсутствие переднего мозга и свода черепа. Клиническая манифестация расщелины позвоночника – дефект средней линии позвоночника, который обычно затрагивает задние дуги позвонков.

Помимо этих эмбриологических данных необходимо учитывать, что в клинической практике так называемый гестационный возраст рассчитывается от первого дня последнего менструального периода. Поэтому для более реалистичной оценки гестационного возраста к постконцептуальному возрасту необходимо прибавить 14 суток. Таким образом, критический период анэнцефалии приходится на промежуток между 35-м и 40-м днем гестации (21-й *postconception* день + 14 = 35 и 26-й *postconception* день + 14 = 40), а для расщелины позвоночника – между 37-м и 42-м гестационным днем [12].

Если анэнцефалия полностью несовместима с жизнью, то при расщелинах позвоночника выживание возможно, хотя и сопровождается тяжелым состоянием новорожденного. Известны четыре проявления расщелины позвоночника:

- 1) *aperta*, с открытой (непокрытой) частью спинного мозга;
- 2) *bifida*, кистозная форма с грыжевым выпячиванием содержимого спинного мозга, то есть менингоцеле или миеломенингоцеле, покрытая тонкой мембраной;
- 3) закрытая расщелина позвоночника с менингоцеле или миеломенингоцеле, покрытая нормальной или атрофической кожей;

4) дизрафия, наиболее мягкая форма проявления закрытой расщелины позвоночника, при которой более чем один позвонок страдает от расширения спинного мозга и покрыт кожей с телеангиэктазией, гемангиомой, нарушениями пигментации, гипертрихозом, липомами, ямочками, кожными пазухами или дермоидными кистами. Очень часто ДНТ коморбидны с вторичными ВПР, такими как гидроцефалия (в 80% случаев с миеломенингоцеле, обычно развивается в течение первых месяцев после родов), косолапость, вывих бедра, недержание мочи и кала (вследствие возникающего нарушения тазовых функций) [13].

При оценке случаев ДНТ необходимо дифференцировать так называемые изолированные и синдромные случаи [13]. Изолированные ДНТ не связаны с другими ВПР, в то время как синдромные ДНТ обязательно включают другие ВПР (например, ДНТ + заячья губа + полидактилия). Синдромные ДНТ могут быть обусловлены хромосомными aberrациями (например, трисомия 13), генетическими дефектами (в частности, синдромом Меккеля – Грубера с аутосомно-рецессивным наследованием) и тератогенами (вальпроевой кислотой и т.д.). Тем не менее синдромные случаи ДНТ представляют собой незначительную часть всех случаев ДНТ (около 10%). Таким образом, изолированные формы – наиболее характерное проявление ДНТ.

Большинство изолированных случаев ДНТ многофакторного происхождения: полигенная предрасположенность сочетается с множеством факторов среды, которые стимулируют или, наоборот, нивелируют эту генетическую предрасположенность. Иными словами, беременная, даже при генетической предрасположенности плода к ДНТ (например, вариант 677Т генетического полиморфизма МТНFR 677С>Т), может родить здорового ребенка при соблюдении адекватной диеты (нормализованной по калорийности, углеводам, белкам, жирам, с достаточным потреблением зеленolist-

ных растений, рыбы и дотациями фолатов и других витаминов). Существование полигенной предрасположенности подтверждается, в частности, данными семейного анамнеза: при первой степени родства пациентов с ДНТ риск повторного ДНТ в десять раз выше, чем частота первого появления ДНТ в данной популяции. Одним из важных факторов внешнего воздействия является загрязнение окружающей среды, в том числе экологически неблагоприятные условия труда беременной [14]. Кроме того, имеют значение социально-экономическая зависимость ДНТ (распространенность ДНТ значительно выше среди более бедных слоев населения) и географические различия (в частности, 0,21 случая на 1000 человек в Боготе (столица Колумбии) и 10,5 случая на 1000 человек в Северном Китае). Не менее важным фактором риска являются полигиповитаминозы (сочетанные дефициты многих витаминов) во время зачатия и беременности. Аргументом в пользу значимости этого фактора служит очевидный профилактический эффект от использования ВМК с ФК в период периконцепции [13].

### Краткая история первичной профилактики дефекта нервной трубки

В одном из первых клинических исследований, посвященных профилактике ДНТ, изучали эффективность ВМК с ФК 0,36 мг у женщин, у которых хотя бы одна из предыдущих беременностей закончилась рождением ребенка с ДНТ. По сравнению с группой плацебо выявлено 83–91%-ное снижение риска рождения ребенка с ДНТ [15, 16]. Это исследование не являлось рандомизированным, и его результаты не получили широкого признания. Именно поэтому те же исследователи организовали рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) [17], в котором были представлены четыре группы: первая – ФК (4 мг), вторая – другие витамины, третья – ФК + другие витамины, четвертая – контроль. Показано, что ФК в фармакологической дозе

(4 мг) снижала риск повторения ДНТ на 71% (отношение рисков (ОР) 0,29, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,12–0,71).

Применение ВМК с ФК в период периконцепции было включено в протокол Венгерской службы периконцептуальной поддержки (служба начала функционировать в Венгрии в 1984 г. [18]) в формате РКИ под руководством профессора Э. Цейцеля (А. Czeizel) [1]. Половина участниц исследования получала ВМК (препарат Элевит Пронаталь компании «Байер»), в состав которого входило 12 витаминов, в том числе ФК 0,8 мг, В<sub>12</sub> 4,0 мкг, В<sub>6</sub> 2,6 мг, В<sub>2</sub> 1,8 мг, четыре минерала и три микроэлемента, другая половина – плацебо. Добавки принимались по крайней мере в течение одного месяца до зачатия и в течение двух месяцев после него. В ходе исследования особое внимание уделялось двум вопросам, которые считались крайне актуальными с учетом результатов названных выше исследований по рецидиву ДНТ [11, 15–17].

Во-первых, способен ли прием ВМК с ФК в период периконцепции снизить риск формирования ДНТ, если в анамнезе нет рождения ребенка с ДНТ? Так, у 95% участниц исследования [11, 15–17], вынашивавших плод с ДНТ, в акушерском анамнезе отсутствовало рождение ребенка с ДНТ.

Во-вторых, какая доза ФК наиболее эффективна и безопасна? Фармакологическая доза ФК (4 мг/сут) может иметь определенные отрицательные эффекты (например, стимулировать избыточную пролиферацию тканей, в частности аденоматоз кишечника) [18]. Но эффективны ли более физиологические дозы ФК (1 мг или менее) для профилактики ДНТ и других ВПР?

В ходе исследования была протестирована эффективность ВМК с 0,8 мг ФК. Среди 2391 ребенка, рожденного от участниц, принимавших ВМК, ни у одного не выявлены ДНТ. В то же время шесть случаев ДНТ установлено среди 2471 ребенка, рожденного от участниц из группы плацебо ( $p = 0,01$ ; ОР 0,07; 95% ДИ 0,01–0,13). Таким образом, венгерское РКИ наглядно проиллю-

стрировало, что прием ВМК с ФК 0,8 мг способен предотвратить 93% первичных случаев ДНТ [19].

Исходя из очевидных этических соображений, данное РКИ не могло быть продолжено в более широком масштабе. Для получения большего объема клинических данных об эффективности первичной профилактики ДНТ было инициировано контролируемое когортное исследование (ККИ) [20]. Все участницы в когорте получали ВМК с ФК. В контрольную когорту вошли женщины на 14-й неделе беременности, протекавшей без поддержки витаминами, по данным региональных центров по ведению беременных. Защитный эффект от приема ВМК также был подтвержден в 3056 парах «случай – контроль» (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01–0,91). Тем не менее частота встречаемости синдромальных ДНТ не ассоциировалась с приемом ВМК с ФК 0,8 мг ни в РКИ, ни в ККИ [21].

В интервенционном исследовании [22] установлена значительно более низкая эффективность применения только ФК без других витаминов в низкой дозе (0,4 мг/сут) с целью профилактики первого появления ДНТ [22]. В районах с высокой распространенностью ДНТ (6,5 случая на 1000 человек) зафиксировано 79%-ное снижение риска ДНТ, в то время как в районах с низкой встречаемостью ДНТ (0,8 случая на 1000 человек) снижение риска ДНТ при использовании ФК 0,4 мг/сут составило всего 41%. Таким образом, по сравнению с результатами исследования [19] (применение ВМК с ФК 0,8 мг/сут, 93%-ное снижение риска) терапия только ФК, к тому же в низких дозах (0,4 мг/сут), гораздо менее эффективна (41%-ное снижение риска). Данный исторический обзор показывает, что первичная профилактика ДНТ может быть весьма эффективной за счет применения ВМК с ФК в период периконцепции.

### Биологическое значение фолатов в профилактике врожденных пороков развития

Фолаты – собирательный термин, который охватывает все замещен-

ные и незамещенные, окисленные и восстановленные, моно- и полиглутаматные формы птероил-L-глутаминовой кислоты (в том числе синтетическую моноглутаматную форму – ФК). Естественная полиглутаматная форма фолатов была выделена и идентифицирована в 1931 г., затем была синтезирована ФК [23].

Рассмотрим биологическую роль и принципы дозирования фолатов, а также взаимосвязь между фолатным дефицитом и гипергомоцистеинемией и формированием ДНТ и других ВПР.

#### О биологической роли фолатов

Фолаты, играющие важную роль в биосинтезе тимидина и являющиеся ключевым фактором в эпигенетическом метилировании ДНК, регулирующие экспрессию каждого гена в геноме, необходимы для деления и роста клеток. Фолаты нужны и для поддержания реметилирования гомоцистеина в метионин. Очевидно, что названные биологические функции имеют первостепенное значение для нормального развития эмбриона. В связи с этим дефицит фолатов будет стимулировать формирование врожденных пороков, прежде всего ДНТ и ВПС.

Фолаты не могут синтезироваться в организме человека с нуля. Их основными диетарными источниками являются свежие и свежемороженые зеленые овощи, цитрусовые фрукты, печень, хлеб и бобовые. Фолаты поступают в организм частично с пищей, частично за счет использования фолат-содержащих ВМК. При поступлении в организм и диетарные фолаты, и ФК всасываются в верхней части тонкой кишки. Если ФК всасывается непосредственно, то диетарные фолаты сначала трансформируются в моноглутаматную форму цинк-зависимым ферментом фолат-конъюгазой (гамма-глутамилгидролазой, экспрессия которой максимальна в кишечнике). На следующем этапе всасывания моноглутаматные формы фолатов восстанавливаются в мукозном слое кишечника фермента-

ми дигидроредуктаз (к ним присоединяются атомы водорода) сначала в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат (ТГФ). ТГФ преобразуется в 5,10-метил-ТГФ и в 5-метил-ТГФ (5-МТГФ), после чего поступает в кровь [24]. Кровь доставляет фолаты ко всем тканям и органам. Потребность мозга, легких, миокарда, скелетных мышц и печени в ТГФ и 5-МТГФ несколько выше, чем других тканей. Часть 5-метил-ТГФ сохраняется в депо в печени, а избыток ФК и различных форм ТГФ экскретируется с мочой.

#### О дозе фолатов

В ходе перечисленных выше биотрансформаций происходят естественные потери поступающих в организм фолатов. Поэтому при оценке потребности организма в фолатах следует принимать во внимание указанные механизмы преобразований фолатов, которые отражаются на биодоступности. Биодоступность ФК около 60%. Считается, что биодоступность диетарных фолатов не превышает 50%. Важный момент: биодоступность диетарных фолатов существенно зависит от вида пищи и условий ее приготовления – до 80–90% пищевых фолатов утрачиваются при термообработке круп и овощей [24].

J. McPartlin и соавт. [25] предположили, что суточная доза ФК, оптимальная для профилактики ДНТ в период периконцепции, – 0,6–0,7 мг. В то же время, согласно данным L.E. Daly и соавт. [26], низкий риск рождения ребенка с ДНТ ассоциирован с концентрацией фолатов в эритроцитах не менее 906 нмоль/л. Для достижения такого уровня обеспеченности фолатами необходим прием ФК в дозе 0,4 мг в течение 8–12 недель. Использование ФК в дозе 0,8 мг/сут позволяет достичь необходимого уровня концентрации фолатов в эритроцитах уже через 4,2 ± 3,5 недели [27].

Следовательно, рекомендуемое суточное потребление ФК женщинами детородного возраста – 0,7–0,8 мг [28, 29]. Поскольку биодоступность ФК 60%, 0,7–0,8 мг/сут ФК будет соответствовать потреблению эффективной дозы фолатов 0,4–0,5 мг/сут.

С учетом не более чем 50%-ной биодоступности диетарных фолатов из 0,2–0,3 мг/сут фолатов, поступающих в организм женщины с пищей, усвоится 0,1–0,15 мг/сут.

Итак, при использовании ВМК с ФК 0,8 мг/сут эффективная доза фолатов, усваиваемых организмом женщины, составит всего 0,60–0,65 мг/сут. Это соответствует установленным в России нормам суточного потребления фолатов беременными [30]. Согласно приведенным выше результатам клинических исследований, данная доза ФК позволяет существенно снизить риск ВПР.

#### О гипергомоцистеинемии и формировании дефекта нервной трубки

При переработке в организме белков, поступающих из мяса, рыбы или творога, высвобождается аминокислота метионин, которая впоследствии превращается в гомоцистеин. Гомоцистеин является токсичным метаболитом. Гипергомоцистеинемия, возникающая из-за дефицита фолатов, стимулирует процессы системного воспаления и повышенной склонности к тромбообразованию. Гипергомоцистеинемия может не только негативно влиять на развитие эмбриона и здоровье матери, но и приводить к невынашиванию.

С одной стороны, гомоцистеин метаболизируется за счет транс-сульфурации с образованием цистатионина при участии ферментов цистатионин-синтазы (кофактором которой является пиридоксальфосфат, производное витамина В<sub>6</sub>) и серин-гидроксиметилтрансферазы. С другой стороны, реметилирование гомоцистеина в метионин катализируется метионин-синтазой, кофактором которой является витамин В<sub>12</sub>, а субстратом – 5-метилтетрагидрофолат – донатор метильной группы. Дефицит В<sub>9</sub>, равно как дефицит В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, будет способствовать развитию гипергомоцистеинемии и ВПР [31–35].

Среди генетических причин гипергомоцистеинемии наиболее известен вариант Т полиморфизма гена MTHFR, кодирующего

фермент МТГФ-редуктазу [31]. Нуклеотидная замена МТНFR 677C>T приводит к синтезу термолabileйной формы фермента (Ala222Val) со снижением его активности на 40% в случае гетерозиготы (677TC, встречается у 40–45% представителей европеоидной расы) и на 70% – в случае гомозиготы (677TT, встречается у 10–12% лиц европеоидной расы) [31, 32]. Термолabileйный вариант фермента не может эффективно катализировать взаимопревращение 5,10-метилен-ТГФ в 5-МТГФ, который, как уже отмечалось, является донатором метильной группы для метионин-синтазы.

Кофакторами фермента МТГФ-редуктазы являются флавинадениндинуклеотид (производное рибофлавина, витамин В<sub>2</sub>) и никотинамиддинуклеотид (производное ниацина, витамин РР). Поэтому активность данного фермента также будет снижаться при дефиците витаминов В<sub>2</sub> и РР, особенно при наличии у пациента варианта 677T в гетерозиготной и тем более в гомозиготной форме. Сниженная активность МТГФ-редуктазы будет приводить к более низким уровням 5-МТГФ и повышать уровень гомоцистеина в плазме. На фоне дефицита 5-МТГФ снизится синтез S-аденозилметионина (принципиально необходимого для метилирования ДНК), что наряду с повышенными уровнями гомоцистеина вызовет задержку закрытия нервной трубки и простимулирует развитие ДНТ [13].

### Врожденные пороки сердца

Применение высоких доз ФК позволяет предупреждать ВПС (например, дефект межпредсердной перегородки и обструктивные дефекты левого желудочка) в редких случаях (менее 10%) [36, 37]. В целом моноформы ФК, даже в высоких дозах, низкоэффективны для профилактики ВПС [1].

Согласно имеющимся данным, ВМК с ФК более эффективны. На основании результатов венгерского РКИ был сделан интересный вывод: при использовании ВМК с ФК в период периконцепции значительно сни-

жалась частота ВПС (ОР 0,42; 95% ДИ 0,19–0,98) [19, 38]. Аналогичная оценка снижения риска была получена и в когортном исследовании (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38–0,96) [20]. В целом результаты обоих исследований позволяют предположить 43%-ное снижение риска ВПС (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,85) при использовании ВМК с ФК. Наиболее очевидным было снижение риска дефектов межжелудочковой перегородки и конотрункальных дефектов (так называемый «синий» порок сердца – тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, врожденный стеноз трехстворчатого клапана и др.).

Данные другого наблюдательно-го исследования подтвердили, что использование ВМК с ФК в период периконцепции снижает риск ВПС в среднем на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97) [39–41]. Наиболее выраженные ассоциации были опять же с дефектами межжелудочковой перегородки и «синих» ВПС. И в венгерском когортном исследовании [20], и в других работах [39–47] частота встречаемости «синих» ВПС у новорожденных снижалась на 50% на фоне применения ВМК с ФК. Снижение всех видов ВПС на фоне приема ВМК с ФК (использовался препарат Элевит Пронаталь) составила 58% [47].

Метаанализы рандомизированных исследований «случай – контроль» (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92) и когортных исследований (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40–0,92) подтвердили профилактический эффект использования ВМК с ФК для снижения риска ВПС [46].

В то же время применение в период периконцепции высоких доз ФК (3–6 мг/сут) приводило к снижению риска ВПС всего на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,98) [42]. Аналогичные результаты профилактики ВПС высокими дозами ФК получены в голландском исследовании (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,98) [44] и в исследовании, проведенном в Квебеке [45].

Обратите внимание: применение ВМК с ФК существенно снижает тератогенные эффекты фолатных антиметаболитов (антагонистов

ФК), которые ингибируют дигидрофолатредуктазу и повышают риск формирования ВПС. Например, в ходе исследования использование на втором-третьем месяце беременности препарата ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) или сульфаниламидов повышало риск ВПС у потомства [7, 8]. Тем не менее риск ВПС после использования антагонистов ФК без сопутствующего применения ВМК с ФК повышался в 7,7 раза (95% ДИ 2,8–21,7;  $p < 0,03$ ), а на фоне применения ВМК с ФК – только в 1,5 раза (95% ДИ 0,6–3,8), причем данное повышение не было вполне достоверным ( $p = 0,065$ ) [7]. Важным нутриционным фактором формирования ВПС является дефицит цинка. Существуют десятки цинк-связывающих белков, регулирующих процессы роста эмбриона (например, Cysteine and glycine-rich protein 2 (CSRP2) – Cys/gly-богатый белок-2, регулирующий развитие эмбриональной сосудистой системы; белок Ub-лигазы MIB1, низкая активность которого ассоциирована с нарушениями строения левого желудочка (OMIM 615092) и остановкой морфогенеза миокарда) [48]. В эксперименте при содержании животных на диете с дефицитом цинка смертность плода была выше на 67%, а частота пороков развития – на 74% ( $p < 0,001$ ) [49]. Поэтому ВМК, содержащие цинк (помимо ФК и других витаминов), способствуют профилактике не только таких известных цинк-зависимых ВПР, как синдактилия, но и ВПС.

Определенный вклад в патогенез ВПС может вносить и полиморфизм МТНFR 677 C>T, ассоциированный с гипергомоцистеинемией. Метаанализ 29 исследований показал, что наличие варианта МТНFR С677Т у матери или плода несколько увеличивает риск ВПС [50]. Важно, что прием ВМК с ФК существенно нивелирует эффекты полиморфизма МТНFR С677Т на риск ВПС [51]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что применение в период периконцепции препаратов ФК (особенно ВМК с ФК, например, Элевит Пронаталь) поддерживает физиологи-

ческое развитие сердца плода во время раннего эмбриогенеза и способствует достаточно эффективной профилактике развития ВПС.

### **О практическом применении первичной профилактики дефекта нервной трубки и врожденных пороков сердца**

Дефицит фолатов и их синергистов (витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, РР) в период периконцепции является важным фактором риска формирования ДНТ и ВПС. Рассмотрим три основные возможности компенсации дефицита фолатов и их витаминов-синергистов у женщин детородного возраста. Речь идет о диете, богатой витаминами, применении ВМК с ФК и фортификации продуктов питания синтетической ФК.

#### **Потребление диеты, богатой фолатами и другими витаминами**

Период подготовки к зачатию – подходящее время, чтобы изменить диетические привычки и улучшить образ жизни будущих родителей, прежде всего будущей матери, сделать все возможное, чтобы ребенок родился здоровым. Крайне важно информировать женщин о необходимости обогащения диеты фолат-содержащими продуктами начиная с периода прекоцепции.

В европейских странах суточное потребление фолатов с пищей составляет 0,16–0,25 мг [52]. В России этот показатель еще меньше [53]. Между тем, как уже отмечалось, для эффективной профилактики ВПР уровень потребления фолатов должен составлять не менее 0,7–0,8 мг/сут [25, 26]. При таком положении дел трудно представить четырехкратное повышение потребления фолатов с продуктами питания. Ведь для этого потребуется, например, ежесуточное потребление 500 г сырого шпината, или 900 г отварного шпината, или 900 г сырой брокколи [54] (15 порций брокколи каждый день).

Более того, значительная часть диетарных фолатов утрачивается в процессе приготовления пищи, в частности при термообработке.

Повышение потребления фолатов из пищи даже в несколько раз считается достаточно низкоэффективной процедурой с точки зрения повышения содержания фолатов в эритроцитах [55]. И наконец, дефицит фолатов не является единственным витаминным дефицитом, стимулирующим формирование ДНТ и ВПС. Все эти соображения свидетельствуют о необходимости использования специальных ВМК для нутриционной поддержки при беременности.

#### **Применение витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в период периконцепции**

Выше были приведены убедительные доказательства того, что для профилактики ВПР всем женщинам детородного возраста следует принимать ВМК с ФК в период периконцепции (за два-три месяца до зачатия и до трех месяцев после него). Такое применение ФК является весьма простым, экономически выгодным и эффективным методом. Тем не менее это часто упускают из виду, в частности из-за недостаточно развитой традиции планирования беременности и применения неадекватных доз фолатов и других витаминов. Основная проблема заключается в том, что и в промышленно-развитых, и в развивающихся странах не менее 50% беременностей являются незапланированными. Совершенно очевидно, что женщины, не принимающие регулярно ВМК при незапланированной беременности, не могут воспользоваться изложенным методом первичной профилактики ВПР. Напомним, что первая пропущенная менструация соответствует 15-м суткам после зачатия, то есть периоду времени, когда процесс закрытия нервной трубки уже начался.

Можно сформулировать два возможных направления работы общественного здравоохранения в России, которые позволили бы существенно повысить периконцептуальное использование ВМК женщинами детородного возраста:

- во-первых, организация широкой просветительской кам-

пании, разъясняющей необходимость применения ВМК с ФК сразу после прекращения приема оральных контрацептивов или использования других методов контрацепции при запланированной беременности [56–59];

- во-вторых, формирование службы информационной подготовки и периконцептуальной помощи в рамках первичного медицинского звена [60], аналогичной упоминавшейся ранее Венгерской службе периконцепции [18]. Представленные результаты РКИ и ККИ были получены именно в рамках работы данной службы. При этом следует сделать акцент именно на термине «периконцепция». Дело в том, что обычное родовое наблюдение начинается на 7–12-й неделе беременности, в то время как наиболее чувствительным, ранимым периодом развития плода считаются 3–8-я недели после зачатия. Без принятия специальных мер в данный период эмбрион оказывается практически незащищенным от воздействия факторов риска ВПР [1].

Периконцептуальная подготовка – наилучший период времени, чтобы полностью отказаться от курения, алкоголя и бесполезных фармацевтических препаратов, используемых, например, для самолечения и представляющих потенциальную опасность для клеток эмбриона, а впоследствии и плода. Очевидно, что этот же период оптимален для начала приема ВМК с ФК [61]. Венгерский опыт показал, что сеть периконцептуальной подготовки в рамках системы здравоохранения весьма экономична и обеспечивает подходящую возможность для нутриционной поддержки при беременности [62].

Не менее важная проблема – доза ФК или других форм фолатов в ВМК. Опираясь на результаты РКИ и ККИ, такая авторитетная организация, как CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центр по контролю и профи-

лактике заболеваний США), еще в 1992 г. сформулировала рекомендацию: «...все женщины детородного возраста, которые способны забеременеть, должны потреблять 0,4 мг ФК/сут с целью снижения риска беременности, отягощенной расщелиной позвоночника или другим ДНТ у плода» [63]. Впоследствии эта рекомендация была скопирована системами здравоохранения многих стран без какого-либо дополнительного анализа данного вопроса [1].

Хотя минимальная доза ФК, приводящая к сколько-нибудь достоверному эффекту, по данным S. Daly и соавт., 0,2 мг/сут [64], те же исследователи установили, что низкий риск рождения ребенка с ДНТ ассоциирован с концентрацией фолатов в эритроцитах свыше 906 нмоль/л [26]. Как говорилось ранее, этот уровень не может быть достигнут даже при использовании ФК 0,4 мг/сут в течение четырех недель. Практически приемлемые концентрации фолатов достигаются только через 8–12 недель использования. Даже при приеме ФК 0,8 мг/сут оптимальные уровни фолатов в эритроцитах достигаются в среднем на четвертой неделе [27, 65, 66].

Говоря о компенсации дефицита фолатов, нельзя не сказать о компенсации дефицита витаминов-синергистов фолатов, при недостаточной обеспеченности которыми биологические эффекты фолатов существенно снижаются. Использование ВМК с ФК 0,8 мг/сут в РКИ [19] и ККИ [20], а также в исследовании R.W. Smithells и соавт. [11, 15] показало высокую эффективность в сокращении числа случаев ДНТ (на 90%) по сравнению с применением высоких доз ФК (4 мг/сут) [17] или более низких (0,4 мг/сут) [22]. Заметим, что «дежурным» аргументом противников повышения эффективности профилактики ДНТ является ссылка на предварительное исследование [17], проведенное на достаточно малой выборке участниц. Кроме того, применение ФК в высоких дозах не сопровождается существенным повышением эффективности

в отношении ВПС, в то время как ВМК с ФК 0,8 мг/сут показали достаточно высокую эффективность профилактики ВПС – снижение риска не менее чем на 50% [19–21, 42, 43, 67].

Очевидно, что, хотя фолаты и считаются ключевым фактором в метаболизме гомоцистеина, обеспеченность витаминами  $B_{12}$ ,  $B_2$ , РР и  $B_6$  не менее важна для эффективной элиминации гомоцистеина. Совокупный эффект от этих четырех витаминов в ВМК с ФК 0,8 мг может объяснить более высокую эффективность профилактики по сравнению с эффектом ФК [66]. Иначе говоря, хотя использование ФК проще и несколько дешевле, применение ВМК с ФК более эффективно для первичной профилактики ДНТ и ВПС.

#### Фортификация продуктов питания

Обогащение пищевых продуктов ФК может показаться наиболее простым и практичным способом компенсации дефицита фолатов для женщин детородного возраста. Считается, что такой способ компенсации сопоставим с процедурой предотвращения зоба путем добавления йодида калия в поваренную соль. В США и Канаде используется повсеместная принудительная фортификация муки для приготовления пищи (хлеб, выпечка, макароны и т.д.). Следует отметить, что продукты, приготовленные из нефортифицированной муки, дороже фортифицированных и продаются в ограниченном количестве магазинов экологического и натурального питания.

В рамках сценария обязательной фортификации проблема дефицита фолатов решается просто: берется синтетическая ФК и добавляется в наиболее широко употребляемые продукты (хлеб, макароны) – 0,1–0,2 мг ФК на 100 г продукта. С формальной точки зрения, съев два сэндвича и порцию макарон, американская женщина получит физиологически необходимую дозу фолатов (0,3–0,5 мг/сут). Однако фортификационный сценарий полностью пренебрегает тем фактом, что

средний американец/американка потребляет около 4000 ккал/сут. Из них 46% приходится именно на углеводы. С учетом этого реальное употребление фолатов при обязательной фортификации может достигать 2–4 мг/сут.

В феврале 1996 г. Министерство здравоохранения и социальных служб США [67] в приказном порядке установило фортификацию продуктов питания из зерновых культур ФК (0,14 мг/100 г муки). В последующие годы отмечалось снижение общей распространенности ДНТ на 26% [68, 69]. В Канаде также была введена обязательная фортификация муки ФК (0,15 мг/100 г белой муки) в сентябре 1998 г., после чего наблюдалось 42%-ное снижение распространенности ДНТ [70] и 6%-ное снижение распространенности ВПС [45]. В настоящее время подобные проекты реализованы в 76 странах [71].

Между тем принудительное фортификация не введено в странах Европы, в России, Австралии. Такие европейские страны, как Франция, Финляндия, Великобритания, Швейцария, Германия, более осторожны в этом вопросе, чем США или Канада. Это вполне понятно, ведь позитивные результаты профилактики ДНТ в США (снижение частоты рождения детей с ДНТ от 4–5 случаев на 1000 новорожденных до 1:1000) полностью игнорируют долговременные побочные эффекты таких экспериментов в масштабе населения целой страны. Долговременные последствия обязательной фолиевой фортификации неизвестны и даже не изучались [72–74]. Существенный аргумент длительной задержки введения фортификации – оценка соотношения эффективности и безопасности этого новшества в масштабах страны. Например, проведенное в Великобритании прогнозирование результатов введения обязательной фортификации (на основе данных десятилетнего американского эксперимента) указывает на гигантскую диспропорцию между эффективностью и безопаснос-

тью [74]. Действительно, введение обязательной фортификации будет предупреждать от 80 до 160 случаев рождения детей с ДНТ в год. В то же время от 400 000 до 800 000 англичан получают дозу синтетической ФК, превышающую физиологическую норму в два-три раза [74–76].

Кроме того, долговременные исследования показывают, что фортификация может быть крайне неэффективной в отношении основной цели – увеличения уровней фолатов в крови. В крупнейшем клинико-эпидемиологическом исследовании серии NHANES изучали эффективность фортифицированных ФК продуктов питания путем сравнения данных по США в периоды до фортификации (1988–1994) и после нее (1999–2010). Установлено, что в первые годы постфортификационного периода концентрации фолатов показали резкое увеличение, а впоследствии – достоверное снижение (на 17% в сыворотке и на 12% в эритроцитах) [77].

Этот крайне неожиданный феномен (снижение концентраций фолатов в крови при увеличенном потреблении ФК) может возникнуть вследствие блокирования метаболизма фолатов синтетической ФК – так называемый фолиевый парадокс. Данная проблема подробно проанализирована в ряде работ [78–81].

Передозировка ФК, возникающая в результате употребления фортифицированных продуктов, перегружает и без того замедленные процессы метаболизма фолатов

и вызывает физиологический дефицит активных эндогенных фолатов.

Например, дигидрофолат, образующийся из избыточной синтетической ФК, является эффективным ингибитором фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – основного фермента фолатного метаболизма. Ингибирование этого фермента приводит к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов и, следовательно, к дефициту активных фолатов, которые накапливаются в эритроцитах и необходимы для профилактики ВПР.

Передозировка ФК (более 1000 мкг/сут), возникающая в результате фортификации продуктов питания, может быть достаточно опасной, стимулировать пролиферативные процессы и способствовать набору избыточной массы тела (см. рисунок) [2].

Фортификация проводится только по фолатам и не включает витамины-синергисты фолатов ( $B_2$ , РР,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), цинк и др. Например, витамин  $B_{12}$  является доказанным независимым фактором риска развития ДНТ [82] и предупреждает возникновение пернициозной анемии у беременных [83]. Поэтому фортификация муки ФК не может быть рекомендована вследствие как недостаточной эффективности, так и возможных осложнений, связанных с возрастанием риска онкологических заболеваний на фоне избытка ФК [84].

При подготовке к зачатию пара должна принимать во внимание, что использование мужчинами

ФК в высоких дозах значительно увеличивает избыточное метилирование локусов генома спермы, ассоциированное с риском неврологических пороков развития у плода и канцерогенеза у мужчин (CBFA2T3, RPTN6, COL18A1, ALDH2, UBE4B, ERBB2, GABRB3, CNTNAP4), особенно у носителей негативных полиморфизмов MTHFR C677T [85].

### Экономические оценки

Стоимость ВМК с ФК значительно ниже, чем пренатальная диагностика ДНТ у плода с последующим плановым прерыванием беременности. Стоимость медицинского лечения живорожденных детей с ДНТ чрезвычайно высока. Например, в странах Евросоюза годовая стоимость лечения детей с расщелиной позвоночника составит не менее 20 000 евро. О семейной трагедии и том, что ребенок будет тяжелым инвалидом, говорить не приходится. В то же время для эффективной периконцептуальной профилактики ДНТ и ВПС может быть достаточно 7–9 упаковок ВМК с ФК, что, например, в тех же странах будет стоить около 80–100 евро. Таким образом, прием ВМК с ФК – не только эффективный способ профилактики ВПР, но и существенно более выгодное вложение средств в здоровье будущего ребенка, чем паллиативные методы, нередко без шансов на полное выздоровление.

### Выводы

Интервенционные исследования показали, что прием ВМК с ФК

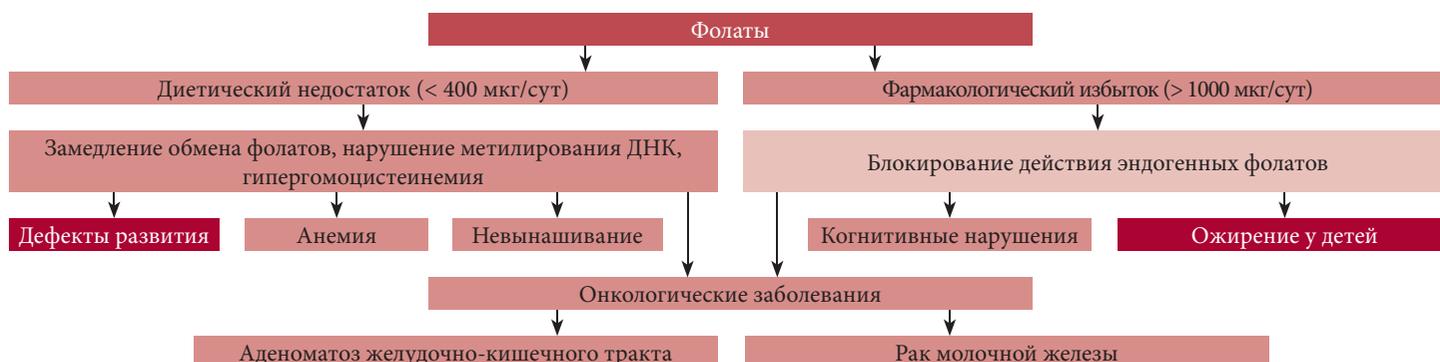


Рисунок. Проявления дефицита и избытка потребления фолиевой кислоты

в период периконцепции позволяет предупреждать 93% случаев ДНТ и не менее 50% случаев ВПС. Среди трех возможных способов профилактики ВПС (диета, бо-

гатая фолатами и другими витаминами, применение ВМК с ФК (например, Элевит Пронаталь) и фортификация продуктов питания синтетической ФК) имен-

но использование ВМК в период периконцепции в рамках адекватной программы планирования беременности признано наиболее эффективным и безопасным. ❧

## Литература

1. Czeizel A.E., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. № 11. P. 4760–4775.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО, 2013.
3. Evans H.M., Bishop K.S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction // *Science*. 1922. Vol. 56. № 1458. P. 650–651.
4. Hale F. Pigs born without eyeballs // *J. Hered.* 1932. Vol. 24. P. 105–109.
5. Warkany J. Congenital malformations induced by maternal dietary deficiency; experiments and their interpretation // *Harvey Lect.* 1952–1953. Vol. 48. P. 89–109.
6. Nelson M.M. Mammalian Fetal Development and Antimetabolites // E.P. Rhoads. *Antimetabolites and Cancer*. American Association for the Advancement of Science Monograph: Washington, DC, USA, 1955. P. 61–79.
7. Thiersch J.B. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A) administered by the oral route // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1952. Vol. 63. № 6. P. 1298–1304.
8. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sørensen H.T., Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study // *Reprod. Toxicol.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 637–646.
9. Hibbard B.M. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abruption and abortion // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1964. Vol. 71. P. 529–542.
10. Hibbard E.D., Smithells R.W. Folic acid metabolism and human embryopathy // *Lancet*. 1965.
11. Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J. et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *Lancet*. 1980. Vol. 1. № 8164. P. 339–340.
12. Czeizel A.E. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies // *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2008. Vol. 48. № 3. P. 103–109.
13. Czeizel A.E. Definition, classification, prevalence and economic burden of neural tube defects // *Gynaecol. Forum*. 2010. Vol. 15. P. 9–12.
14. Айламазян Э.К. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в условиях экологического кризиса // *Медицинский академический журнал*. 2005. Т. 5. № 2. С. 47–58.
15. Smithells R.W., Sheppard S., Wild J., Schorah C.J. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report // *Lancet*. 1989. Vol. 2. № 8661. P. 498–499.
16. Nevin N.C., Seller M.J. Prevention of neural-tube-defect recurrences // *Lancet*. 1990. Vol. 335. № 8682. P. 178–179.
17. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // *Lancet*. 1991. Vol. 338. № 8760. P. 131–137.
18. Cole B.F., Baron J.A., Sandler R.S. et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2007. Vol. 297. № 21. P. 2351–2359.
19. Czeizel A.E., Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 26. P. 1832–1835.
20. Czeizel A.E., Dobó M., Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2004. Vol. 70. № 11. P. 853–861.
21. Czeizel A.E., Medveczky E. Periconceptional multivitamin supplementation and multimalformed offspring // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. № 6. P. 1255–1261.
22. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D. et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 20. P. 1485–1490.
23. Hoffbrand A.V., Weir D.G. The history of folic acid // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 113. № 3. P. 579–589.
24. Geissler C., Power H. *Human nutrition*. 11<sup>th</sup> ed. London: Elsevier Ltd, 2005. P. 187.
25. McPartlin J., Hlligan A., Scott J.M. et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy // *Lancet*. 1993. Vol. 341. № 8838. P. 148–149.
26. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 21. P. 1698–1702.
27. Brämwig S., Prinz-Langenohl R., Lamers Y. et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2009. Vol. 79. № 2. P. 61–70.
28. Food Safety Authority of Ireland. National Committee on Folic Acid Food Fortification; Food Safety Authority of Ireland: Dublin, UK, 2006.
29. Czeizel A.E., Dudás I., Paput L., Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? // *Ann. Nutr. Metab.* 2011. Vol. 58. № 4. P. 263–271.
30. Методические рекомендации 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
31. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation

Глазки  
от мамы



Щечки  
от мамы



ЭЛЕВИТ®  
ПРОНАТАЛЬ

Губки  
от бабушки

А для здорового  
развития  
понадобится Элевит

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов<sup>2</sup>
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода<sup>1</sup>
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР<sup>1</sup>

**Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ®ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие.** Поливитамины с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз витамина А, гипervитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Эндрю Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000. Т. 2/6, стр 437–449.  
2. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg, of folic acid...». Published by Int J.Vitam.Nutr.Re. 2009, № 79/2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.

- in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10. № 1. P. 111–113.
32. *Wilcken B., Bamforth F., Li Z. et al.* Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide // *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. № 8. P. 619–625.
  33. *Wright A.J.A., King M.J., Finglas P.M.* Folate-supplemented oral contraceptives: Does 6S-5-methyltetrahydrofolic acid (Metafolin®) offer advantages over folic acid? // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 29–32.
  34. *Copp A.J., Greene N.D.* Genetics and development of neural tube defects // *J. Pathol.* 2010. Vol. 220. № 2. P. 217–230.
  35. *Greene N.D., Stanier P., Moore G.E.* The emerging role of epigenetic mechanisms in the etiology of neural tube defects // *Epigenetics.* 2011. Vol. 6. № 7. P. 875–883.
  36. *Csáky-Szunyogh M., Vereczkey A., Urbán R., Czeizel A.E.* Risk and protective factors in the origin of atrial septal defect secundum – national population-based case-control study // *Cent. Eur. J. Public. Health.* 2014. Vol. 22. № 1. P. 42–47.
  37. *Csáky-Szunyogh M., Vereczkey A., Kósa Z. et al.* Risk factors in the origin of congenital left-ventricular outflow-tract obstruction defects of the heart: a population-based case-control study // *Pediatr. Cardiol.* 2014. Vol. 35. № 1. P. 108–120.
  38. *Czeizel A.E.* Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 62. № 2. P. 179–183.
  39. *Botto L.D., Khoury M.J., Mulinare J., Erickson J.D.* Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study // *Pediatrics.* 1996. Vol. 98. № 5. P. 911–917.
  40. *Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D.* Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use // *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 151. № 9. P. 878–884.
  41. *Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D.* Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps // *Am. J. Med. Genet. A.* 2003. Vol. 121A. № 2. P. 95–101.
  42. *Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E.* Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996 // *Teratology.* 2001. Vol. 63. № 5. P. 176–185.
  43. *Czeizel A.E., Tóth M., Rockenbauer M.* Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy // *Teratology.* 1996. Vol. 53. № 6. P. 345–351.
  44. *Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al.* Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 464–471.
  45. *Ionescu-Iltu R., Marelli A.J., Mackie A.S., Pilote L.* Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada // *BMJ.* 2009. Vol. 338. ID b1673.
  46. *Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R., Koren G.* Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28. № 8. P. 680–689.
  47. *Czeizel A.E.* Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy // *Paediatr. Drugs.* 2000. Vol. 2. № 6. P. 437–449.
  48. *Neggers Y.H., Singh J.* Zinc supplementation to protein-deficient diet in CO-exposed mice decreased fetal mortality and malformation // *Biol. Trace Elem. Res.* 2006. Vol. 114. № 1–3. P. 269–279.
  49. *Luxán G., Casanova J.C., Martínez-Poveda B. et al.* Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 193–201.
  50. *Wang W., Wang Y., Gong F. et al.* MTHFR C677T polymorphism and risk of congenital heart defects: evidence from 29 case-control and TDT studies // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 3. P. e58041.
  51. *Van Beynum I.M., den Heijer M., Blom H.J., Kapusta L.* The MTHFR 677C->T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis // *QJM.* 2007. Vol. 100. № 12. P. 743–753.
  52. *Czeizel A.E., Susánszky E.* Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the preconceptional period // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1994. Vol. 64. № 4. P. 300–305.
  53. *Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др.* Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
  54. *Bower C., Wald N.J.* Vitamin B12 deficiency and the fortification of food with folic acid // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 49. № 11. P. 787–793.
  55. *Cuskelly G.J., McNulty H., Scott J.M.* Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects // *Lancet.* 1996. Vol. 347. № 9002. P. 657–659.
  56. *Busby A., Abramsky L., Dolk H. et al.* Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity // *Reprod. Toxicol.* 2005. Vol. 20. № 3. P. 393–402.
  57. *Botto L.D., Lisi A., Robert-Gnansia E. et al.* International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? // *BMJ.* 2005. Vol. 330. № 7491. P. 571–582.
  58. *Neville A.J., de Walle H.E.K.* Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 16–20.
  59. *Bitzer J., von Stenglin A., Bannemerschult R.* Women's awareness and periconceptional use of folic acid: data from a large European survey // *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 201–213.
  60. *Mason J.O., McGinnis J.M.* 'Healthy People 2000': an overview of the national health promotion and disease prevention objectives // *Public Health Rep.* 1990. Vol. 105. № 5. P. 441–446.
  61. *Czeizel A.E.* Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010 // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 161. № 1. P. 18–25.

62. Holzgreve W. Adding folate to the pill to prevent neural tube defects // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15. P. 4–8.
63. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects // *MMWR Recomm. Rep.* 1992. Vol. 41. № RR-14. P. 1–7.
64. Daly S., Mills J.L., Molloy A.M. *et al.* Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects // *Lancet.* 1997. Vol. 350. № 9092. P. 1666–1669.
65. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. № 9. P. 626–631.
66. Czeizel A.E., Bánhidly F. Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 291–296.
67. US Department of Health and Human Services. Food standards: Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid // *Fed. Regist.* 1996. Vol. 61. P. 8781–8787.
68. Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. *et al.* Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // *JAMA.* 2001. Vol. 285. № 23. P. 2981–2986.
69. Williams L.J., Mai C.T., Edmonds L.D. *et al.* Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States // *Teratology.* 2002. Vol. 66. № 1. P. 33–39.
70. De Wals P., Tairou F., van Allen M.I. *et al.* Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 2. P. 135–142.
71. Flour Fortification Initiative. Available online: www.FFInetwork.org (accessed on April, 23, 2013).
72. Kim Y.I. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. № 11. P. 2703–2709.
73. Kim Y.I. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? // *Nutr. Rev.* 2006. Vol. 64. № 10. Pt. 1. P. 468–475.
74. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 3. P. 517–533.
75. Sweeney M.R., McPartlin J., Weir D.G. *et al.* Postprandial serum folic acid response to multiple doses of folic acid in fortified bread // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol. 95. № 1. P. 145–151.
76. Quinlivan E.P., Gregory J.F. 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. № 1. P. 221–225.
77. Pfeiffer C.M., Hughes J.P., Lacher D.A. *et al.* Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988–2010 // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. № 5. P. 886–893.
78. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i» // *Клиническая фармакология и фармакоэкономика.* 2010. Т. 3. № 1. С. 38–47.
79. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN 1-60021-752-4.
80. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2012.
81. Zhou S.S., Li D., Chen N.N., Zhou Y. Vitamin paradox in obesity: deficiency or excess? // *World J. Diabetes.* 2015. Vol. 6. № 10. P. 1158–1167.
82. Kirke P.N., Molloy A.M., Daly L.E. *et al.* Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects // *Q. J. Med.* 1993. Vol. 86. № 11. P. 703–708.
83. Oakley G.P.Jr. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B-12 // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. № 6. P. 1889–1890.
84. Osterhues A., Holzgreve W., Michels K.B. Shall we put the world on folate? // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9694. P. 959–961.
85. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D. *et al.* High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism // *Hum. Mol. Genet.* 2015 [Epub ahead of print].

### A Role of Folic Acid-Containing Vitamin-Mineral Complexes in Prophylaxis of Congenital Heart Diseases and Neural Tube Defects

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, V.N. Serov<sup>3</sup>, I.Yu. Torshin<sup>2</sup>, N.V. Kerimkulova<sup>1,2</sup>, O.A. Limanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical Academy

<sup>2</sup> Russian Joint Institute for Microelements, UNESCO

<sup>3</sup> Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Vitamin deficiency is associated with a risk of developing congenital malformations, primarily congenital heart diseases (CHD) and neural tube defects (NTD). The results of the large-scale intervention studies demonstrate that folic acid-containing vitamin-mineral complexes (VMC) administered during a preconception period and early pregnancy allows to prevent development of NTD by approx. 90% and significantly reduce rate of CHD (by approx. 50%). Benefits and drawbacks of three routine routes used to administer folic acid/multivitamins are discussed: with meal, as a part of VMC and in so-called fortified flour.*

**Key words:** congenital heart diseases, neural tube defect, vitamin-mineral complex, folic acid, Elevit Pronatal

# Современная профилактика гнойно-септических осложнений операции кесарева сечения

А.А. Чурганова, П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров, З.М. Мусаев

Адрес для переписки: Павел Валерьевич Буданов, pbumer@mail.ru

В настоящее время рост числа резистентных форм микроорганизмов требует разработки эффективных методов профилактики инфекционных осложнений хирургических ран. Проведена сравнительная оценка эффективности препарата Мирамистин в профилактике гнойно-септических осложнений планового кесарева сечения. Показано, что профилактическое интравагинальное применение Мирамистина перед хирургическим вмешательством позволяет минимизировать риск возможных осложнений в послеоперационном периоде, снизить материнскую заболеваемость и улучшить состояние здоровья новорожденных.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, инфекционные осложнения, Мирамистин

## Актуальность

Стремительный рост количества операций кесарева сечения наблюдается как в России, так и во всем мире на протяжении последних 15 лет. По данным мировой литературы, оперативному родоразрешению подвергаются от 12 до 16,7% женщин в Европе, 18,7% в Канаде, 20,4% в США. В России данный показатель ежегодно увеличивается

на 1%, достигая 40–50% в крупных перинатальных центрах (рис. 1) [1]. Увеличение частоты абдоминального родоразрешения привело к возникновению новых проблем [2–4]. Среди них на первое место выходят гнойно-септические осложнения в послеоперационном периоде. Подобная «привилегия» объясняется тем, что после перенесенного оперативного родоразрешения создаются патогенетические механизмы для развития субинволюции матки, что позднее может привести к эндометриту. Частота послеродового эндометрита в результате перенесенного оперативного родоразрешения достигает 25–34,4%. К осложнениям эндометрита относятся такие формы генерализованной послеродовой инфекции, как перитонит, сепсис, септический шок, за-

нимающие одно из ведущих мест в структуре причин материнской смертности. Рост частоты гнойно-септических осложнений также обусловлен увеличением числа инфекций, передающихся половым путем, наличием воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе.

Помимо высокого уровня инфекционной заболеваемости среди населения немаловажную роль играет растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов. В таких условиях большую значимость приобретает поиск эффективных методов профилактики послеродовых и послеоперационных осложнений с многофакторным воздействием на организм без побочных эффектов. К препаратам, обладающим вышеперечисленными свойствами, относится Мирамистин.

Мирамистин представляет собой раствор для местного применения с концентрацией 0,01%. Активным веществом препарата является бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат, вспомогательным веществом служит очищенная вода. Мирамистин – это антимикробный препарат широкого спектра действия, эффективный в отношении:

✓ грамположительных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.);

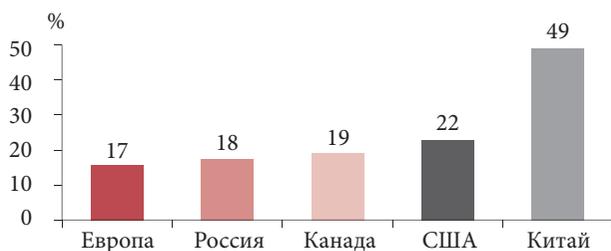


Рис. 1. Частота абдоминального родоразрешения



- ✓ грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и др.);
- ✓ аэробных и анаэробных микроорганизмов, определяемых как в виде монокультур, так и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам;
- ✓ грибов (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida*, *Pityrosporum orbiculare*, *Malassezia furfur* и т.д.);
- ✓ дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufmann – Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* и т.д.);
- ✓ вирусов (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса первого и второго типов, вирус иммунодефицита, цитомегаловирус).

Мирамистин также оказывает действие на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia* spp., *Treponema* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* и др.), будучи помимо прочих показаний также препаратом для экстренной профилактики этих инфекций.

Препарат способен активировать процессы регенерации, стимулировать защитные реакции в месте применения. За счет активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов Мирамистин потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпa. Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию.

Мирамистин предназначен для использования в хирургии, оториноларингологии, травматологии, акушерстве и гинекологии, а также в других областях для комплексной терапии бактериальных, грибковых и три-

хомонадных инфекций кожи и слизистых.

Преимуществами использования Мирамистина в гинекологии и акушерстве являются разрешение к применению у беременных, широкая антибактериальная и противовирусная активность препарата, отсутствие негативного влияния на pH вагинального секрета и возможность использования данного раствора для санации влагалища в экстренных условиях непосредственно перед операцией.

### Цель

Сравнительная оценка эффективности препарата Мирамистин для профилактики послеоперационных осложнений у пациенток, перенесших плановое оперативное родоразрешение.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели были отобраны 102 пациентки в возрасте от 20 до 27 лет, которым предстояла первая операция кесарева сечения. Показанием к проведению абдоминального родоразрешения являлось наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Всем пациенткам было проведено обследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем, и вирусных заболеваний (вирус папилломы человека, цитомегаловирус, вирус простого герпеса первого и второго типов), микроскопия мазка отделяемого из половых путей и культуральный метод диагностики.

Ни у кого из пациенток не было обнаружено инфекций, передаваемых половым путем. В 26,5% (n = 27) наблюдений диагностировано наличие лейкоцитоза по данным микроскопии мазка отделяемого из половых путей. Дальнейшее обследование показало, что отклонение со стороны флоры влагалища у данных пациенток обусловлено развитием бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Данные диагностики были поставлены на основании культурального ме-

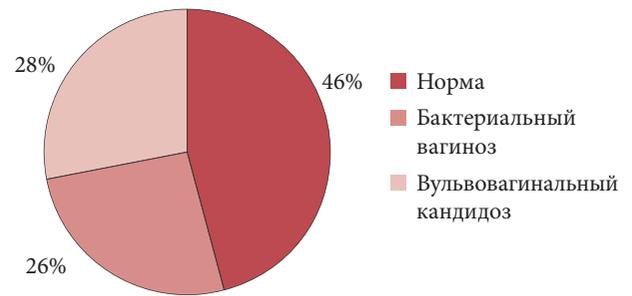


Рис. 2. Состояние биоценоза влагалища перед операцией кесарева сечения

тогда диагностики, так, было выявлено присутствие во влагалище *Staphylococcus* spp. < 10<sup>5</sup> КОЕ в 48,1% (n = 13) случаев и *Candida albicans* < 10<sup>5</sup> КОЕ в 52,1% (n = 14) наблюдений (рис. 2).

После обследования пациентки были рандомизированы на две группы (рис. 3). В основную группу были включены женщины с наличием бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (n = 50). В группу сравнения вошли 52 пациентки, у которых не было выявлено патологии со стороны флоры слизистой влагалища.

В основной группе кроме однократного интраоперационного введения антибактериального препарата (аминопенициллин с клавулановой кислотой) в течение десяти дней до предполагаемой операции интравагинально применялся Мирамистин (два раза в сутки по 10 мл 0,01%-ного раствора). Пациенткам из группы сравнения вводился только антибактериальный препарат интраоперационно однократно.

У всех пациенток было выполнено чревосечение по Joel-Cohen,



Рис. 3. Рандомизация пациенток на группы

кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в плановом порядке и доношенном сроке беременности. Во всех наблюдениях операция была произведена без технических сложностей. Новорожденные в обеих группах были в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 баллов на первой минуте, 9 баллов на пятой минуте жизни.

Течение послеродового периода оценивалось по данным общего осмотра (гемодинамические показатели, температура тела, высота стояния дна матки над лоном, характер лохий), клинического анализа крови, общего анализа мочи на третьи сутки и ультразвукового исследования органов малого таза на шестые сутки.

### Результаты

Необходимо отметить, что в 26,5% (n = 27) случаев в основной группе была выявлена патология со стороны вагинальной микрофлоры перед оперативным вмешательством, отклонений в послеоперационном периоде отмечено не было.

Все пациентки после применения Мирамистина были выпи-

саны не позднее шестых суток после операции кесарева сечения в удовлетворительном состоянии. Контрольное проведение культурального исследования в данной группе показало отсутствие роста условно-патогенной микрофлоры во влагалище и полную нормализацию клинико-лабораторных данных.

В группе сравнения (без Мирамистина) у трех (5,8%) пациенток на шестые сутки была диагностирована субинволюция матки. При этом обращала на себя внимание выраженная гетерогенность миометрия в области шва на матке у этих женщин. Культуральный метод диагностики отделяемого влагалища показал рост условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus* spp. < 10<sup>5</sup> КОЕ, *Candida krusei* < 10<sup>5</sup> КОЕ, *Staphylococcus faecalis* < 10<sup>5</sup> КОЕ). Женщинам была выполнена вакуумная аспирация содержимого полости матки, продолжена утеротоническая и антибактериальная терапия. К восьмым суткам послеоперационного периода состояние этих женщин стабилизировалось, и они были выписаны под наблюдение врача женской консультации.

### Заключение

Исследование показало высокую эффективность препарата Мирамистин в профилактике гнойно-септических послеоперационных осложнений. Достоверность данных клинического излечения была подтверждена результатами микробиологических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность Мирамистина в отношении условно-патогенной микрофлоры. Применение препарата не сопровождалось развитием побочных реакций, в том числе аллергических, что в сочетании с невысокой кратностью применения обуславливает высокую комплаентность лечения.

Благодаря безопасности и эффективности можно рекомендовать препарат Мирамистин для обязательного применения в качестве профилактики перед операцией кесарева сечения. Профилактическое интравагинальное введение Мирамистина перед хирургическим вмешательством позволяет минимизировать риск возможных осложнений в послеоперационном периоде, снизить материнскую заболеваемость и улучшить состояние здоровья новорожденных. ♡

### Литература

1. Айламазян Э.К. Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54. № 4. С. 3–10.
2. Балушкина А.А., Тютюнник В.Л. Антимикробная профилактика инфекционных осложнений кесарева сечения // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2011. Т. 10. № 6. С. 59–64.
3. Баев О.Р., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. и др. Антибиотикопрофилактика при проведении абдоминального родоразрешения (кесарево сечение) // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 15–16.
4. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии // Русский медицинский журнал. Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 14–18.

### Modern Prophylaxis of Postcesarean Purulent-Septic Complications

A.A. Churganova, P.V. Budanov, K.R. Bakhtiyarov, Z.M. Musayev

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel Valeryevich Budanov, pbumer@mail.ru

Currently, a growing number of resistant microorganisms requires development of efficient methods for preventing infectious complications of surgical wounds. Efficacy of Miramistin was comparatively assessed in prevention of purulent-septic complications underwent elective surgical delivery. It was demonstrated that Miramistin administered intravaginally before surgical intervention allowed minimizing a risk of potential complications in postsurgical period, lower maternal morbidity and improving health state in neonates.

**Key words:** cesarean section, infectious complications, Miramistin

★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



**АОР**  
Ассоциация  
Онкологов  
России

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

# Применение иммуномодулятора в реабилитационной терапии неспецифического хронического цервицита у девушек-подростков

К.Ю. Макаров, А.В. Якимова, В.Р. Мухамедшина, Т.М. Соколова

Адрес для переписки: Константин Юрьевич Макаров, fdpngma@mail.ru

*Обследовано 30 девушек в возрасте от 16 до 18 лет, страдающих хроническими неспецифическими цервицитами, и 20 здоровых девушек, составивших группу контроля. Уровни патогенетически значимых иммунобиохимических показателей (концентрация интерлейкина 6, интерферона гамма, иммуноглобулина А, лактоферрина, содержание циркулирующих иммунных комплексов) в сыворотке крови пациенток с хроническими цервицитами были повышены. Полученные данные свидетельствуют о выраженности воспалительных, деструктивных процессов и иммунных реакций в патогенетических механизмах развития хронического воспаления шейки матки.*

**Ключевые слова:** хронический цервицит, интерлейкины, иммунореабилитация

## Актуальность

В России наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем. Практически по всем инфекциям продолжает

регистрироваться рост заболеваемости. В настоящее время во всем мире растет частота гнойно-септических заболеваний у беременных, рожениц, родильниц и гинекологических боль-

ных, что обусловлено не только изменениями вирулентности условно-патогенной микрофлоры, ассоциаций грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и анаэробной флоры, но и внешними факторами (урбанизацией, профессиональными вредностями, неблагоприятными экономическими условиями).

На современном этапе для воспалительных заболеваний характерны стертая клиническая картина, abortивные и первично хронические формы. Серьезную проблему для клиницистов представляет полирезистентность возбудителей к антимикробным препаратам. Но, пожалуй, главный вопрос, который беспокоит сегодня практикующих врачей-гинекологов, – это отсутствие существенных успехов в лечении воспалительных заболеваний, несмотря на разнообразие применяемых препаратов.



В современной научной литературе достаточно широко освещается состояние различных звеньев иммунной системы при острых процессах и обострениях хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов и систем [1–3]. В то же время единичные работы посвящены оценке функционального состояния иммунной системы при хронических цервицитах. Между тем изучение этой темы крайне важно для понимания патогенеза хронического воспаления и разработки методов реабилитации. Вышеизложенное определяет актуальность такого рода исследований и позволяет сформировать цель настоящей работы – изучить действие дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) как одного из направлений реабилитационной терапии воспалительных заболеваний шейки матки у девушек.

### Материал и методы

В соответствии с целью работы нами было обследовано 30 девушек-подростков с хроническими цервицитами (длительность заболевания составила от одного года до трех лет) и 20 практически здоровых девушек.

Обследование включало анализ на наличие инфекций, передаваемых половым путем, цитограмму, мазок на микрофлору, бакпосев из цервикального канала, ультразвуковое исследование. Кроме того, изучалось состояние гуморального иммунитета, определялись концентрации иммуноглобулина А, цитокинов (интерлейкина 6 и интерферона гамма), лактоферрина и цирку-

лирующих иммунных комплексов, про- и антиоксидантная активность сыворотки крови.

### Результаты и их обсуждение

Обследованные пациентки не имели субъективных жалоб, температура тела, количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов в общем анализе крови были в пределах нормальных значений.

Средняя концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина 6 в сыворотке крови составила  $65 \pm 3,1$  пг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превысило среднее нормативное значение, равное  $29,6 \pm 1,1$  пг/мл.

Достоверного повышения средней концентрации интерферона гамма в группе обследованных лиц по сравнению с нормой выявлено не было:  $34,8 \pm 6,6$  и  $30,9 \pm 5,7$  пг/мл соответственно. Это дает основание полагать, что у обследованных девушек отсутствовал специфический высокоиммунный ответ.

В настоящее время из ряда литературных источников известны немногочисленные, но достаточно важные данные о роли лактоферрина в развитии воспалительных, аутоиммунных процессов, в том числе о его корреляционных взаимосвязях с концентрацией провоспалительных цитокинов, имеющих особое значение в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Кроме того, лактоферрин обладает бактерицидной и противовоспалительной активностью, будучи белком острой фазы, усиливает пролиферацию аутореактивных Т-лимфо-

цитов, оказывает стимулирующее действие [4–6].

При определении содержания лактоферрина у 30 пациенток с хроническими цервицитами была выведена средняя его концентрация ( $2297 \pm 173$  нг/мл), которая достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала нормативные значения ( $1125 \pm 216$  нг/мл).

Учитывая большую патогенетическую значимость иммуноглобулина А и циркулирующих иммунных комплексов в механизмах развития иммунного ответа при острых воспалительных заболеваниях и обострениях хронических воспалительных заболеваний шейки матки, а также взаимосвязь этих показателей с активностью воспаления, поддержанием иммунологического гомеостаза при воспалительных заболеваниях, было определено их содержание у обследуемых женщин.

Среднее значение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулина А составило  $4,34 \pm 0,07$  г/л, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало не только средние нормативные значения ( $1,08 \pm 0,02$  г/л), но и границу нормы –  $1,54$  г/л. Анализ индивидуальных данных показал, что у 100% пациенток уровень концентрации иммуноглобулина А превышал границу нормативных значений.

При определении уровней содержания циркулирующих иммунных комплексов были получены следующие данные: среднее значение составило  $141 \pm 3,3$  усл. ед., что достоверно ( $p < 0,05$ ) более чем в два раза превышало средние нормативные значения ( $61 \pm 4,6$  усл. ед.). Показатель также превышал границу нормы, что свидетельствует об усиленной реакции «антиген – антитело». При анализе индивидуальных значений уровней циркулирующих иммунных комплексов было выявлено, что у 76 (95%) женщин уровень циркулирующих иммунных комплексов превышал значения границы нормы исследуемого показателя.

На момент обследования у больных хроническим цервицитом

Включение иммуномодулятора в курс стандартной терапии больных с хроническими цервицитами неспецифической этиологии позволило нормализовать параметры и установить баланс между про- и антиоксидантной активностью сыворотки крови, снизив активность воспалительного процесса и повысив эффективность лечения

гинекология

общая антиоксидантная активность сыворотки крови была повышенной, что достоверно отличалось от контрольных значений. Кроме того, рост общей антиоксидантной активности сыворотки крови был обусловлен увеличением содержания водорастворимого антиоксиданта церулоплазмينا на фоне снижения жирорастворимых антиоксидантов. Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови больных хроническим цервицитом после проведенного лечения в основной группе снизилось с  $3,06 \pm 0,14$  до  $2,42 \pm 0,14$  нмоль/мл. После лечения у больных в основной группе сравнения лейкоцит-модулирующая активность сыворотки крови уменьшилась в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у обследованных больных установлены активация процессов перекисного окисления липидов и компенсаторный рост антиоксидантной защиты.

### Заключение

Несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического цервицита в период ремиссии, повышенная концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина 6 и лактоферрина, а также активация гуморального звена иммунной системы у обследованных пациенток свидетельствуют об очаге хронического воспаления.

Включение иммуномодулятора дезоксирибонуклеата натрия в курс стандартной терапии больных с хроническими цервицитами неспецифической этиологии позволило нормализовать параметры и установить баланс между про- и антиоксидантной активностью сыворотки крови, тем самым снизив активность воспалительного процесса и повысив эффективность лечения.

Выявленные в процессе настоящего исследования изменения

и результаты проведенных ранее исследований по реабилитации пациенток с хроническими цервицитами обусловили возможность лечения девушек с хроническими цервицитами по ранее разработанной реабилитационной программе, которая включала:

- иммунореабилитацию (введение иммуномодулятора) в стадии ремиссии воспалительных заболеваний шейки матки с целью индукции специфического защитного иммунного ответа, приводящего к выведению персистирующих этиологических факторов из организма, ликвидации обострений;
- нормализацию систем свободнорадикального, перекисного окисления липидов путем повышения антиоксидантного потенциала организма;
- нормализацию репаративных, восстановительных процессов [7].

### Литература

1. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Часть 2. Определение биоцидности лейкоцитов: методические рекомендации. Новосибирск, 1996.
2. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989.
3. Menegazzi R., Cramer R., Patriarca P. et al. Evidence that tumor necrosis factor alpha (TNF)-induced activation of neutrophil respiratory burst on biologic surfaces is mediated by the p55 TNF receptor // *Blood*. 1994. Vol. 84. № 1. P. 287–293.
4. Stewart A.G., Harris T. Synergy between tumor necrosis factor-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neutrophil stimulation // *Agents Actions*. 1994. Vol. 41. № 2. P. C157–C158.
5. Theron A.J., Steenkamp K.J., Anderson R. NADPH-oxidase activity of stimulated neutrophils is markedly increased by serum // *Inflammation*. 1994. Vol. 18. № 5. P. 459–467.
6. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Вестник РАМН*. 1999. № 2. С. 15–22.
7. Соколова Т.М., Фоляк Е.В., Макаров К.Ю., Моисеенко Т.М. Папилломавирусная инфекция шейки матки у девушек-подростков: ранняя диагностика, профилактика онкогенеза // *Медицина и образование Сибири*. 2011. № 4. [www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=512](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=512).

### Use of Immunomodulators in Rehabilitation Therapy of Non-Specific Chronic Cervicitis in Adolescent Females

K.Yu. Makarov, A.V. Yakimova, V.R. Mukhamedshina, T.M. Sokolova

*Novosibirsk State Medical University*

Contact person: Konstantin Yuryevich Makarov, [fdpngma@mail.ru](mailto:fdpngma@mail.ru)

*There were examined 30 females, aged 16–18, suffering from chronic non-specific cervicitis, and 20 healthy females (control group). It was found that in the blood serum from patients the level of pathogenetically relevant immune and biochemical parameters was elevated (IL-6, interferon gamma, immunoglobulin A, lactoferrin, circulating immune complexes). The data obtained evidence about intensity of inflammatory, destructive processes and immune reactions in pathogenetic mechanisms of developing chronic cervicitis.*

**Key words:** chronic cervicitis, interleukins, immunorehabilitation

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## 7–11 декабря 2015



## ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

25-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

9-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**  
МОСКВА

123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Единый справочно-  
информационный центр:  
8 (499) 795-37-99  
E-mail: [centr@expocentr.ru](mailto:centr@expocentr.ru)  
[www.expocentr.ru](http://www.expocentr.ru),  
[expocentr.pf](http://expocentr.pf)



реклама



### Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

# Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом

М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup>, В.М. Денисова<sup>1, 3</sup>

Адрес для переписки: Мария Игоревна Ярмолинская, m.yarmolinskaya@gmail.com

*Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона доказали высокую эффективность и широко применяются в комбинированном лечении генитального эндометриоза. Однако терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона ассоциирована с выраженными побочными эффектами, связанными с индуцированной гипоэстрогемией. Для нивелирования возникающих побочных эффектов предназначена add-back-терапия. В статье рассматривается эффективность и безопасность различных групп препаратов, используемых в качестве add-back-терапии.*

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, add-back-терапия

## Введение

Основополагающая патогенетически обоснованная терапия наружного генитального эндометриоза как эстрогензависимого заболевания направлена не только на подавление овариального синтеза эстрогенов, но и на уменьшение их выработки в самих эндометриоидных гетеротопиях.

Правильно подобранная терапия генитального эндометриоза позволяет устранить болевой синдром, уменьшить степень распространенности заболевания, реализовать репродуктивную функцию, максимально увеличить безрецидивный период заболевания, а также улучшить качество жизни больных [1].

Послеоперационная медикаментозная терапия эндометриоза проводится с целью устранения

микроскопических очагов, которые не были удалены во время хирургического вмешательства, и подавления овуляции, которая, как считается в настоящее время, играет важную роль в развитии эндометриоидных кист [2, 3].

В консервативной терапии наружного генитального эндометриоза применяются различные группы гормональных препаратов: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), антагонисты люлиберинов, антигонадотропины, прогестагены, андроген с антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектами (гестринон), комбинированные эстроген-прогестагенные контрацептивы, ингибиторы ароматаз, антиэстрогены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

## Патогенез эндометриоза и механизм действия агонистов ГнРГ

В 1971 г. A.V. Schally и соавт. [4] расшифровали структуру ГнРГ, эта работа позднее (в 1977 г.) была отмечена Нобелевской премией в области медицины. Гипоталамический декапептид играет важную роль в регуляции репродуктивной функции, он выделяется гипоталамусом в пульсирующем режиме (примерно один раз в 60 минут), стимулируя синтез и выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Следует отметить, что агонисты ГнРГ используются более 30 лет и остаются золотым стандартом терапии наружного генитального эндометриоза. В настоящее время синтезировано более 3000 агонистов ГнРГ, наиболее активными являются те препараты, у которых замещены аминокислоты в положениях 6 и 10. Замещение аминокислоты в молекуле ГнРГ в положении 6 защищает ее от ферментативного распада, что приводит к замедлению скорости распада, а замещение в положении 10 повышает активность аналогов ГнРГ, что также снижает протеолиз. Например, особенности молекулы трипторелина (замена L-глицина на D-триптофан в положении 6) обеспечивают наибольший по сравнению с другими агонистами ГнРГ (гозерелином, лейпроре-



лином) период полураспада в сыворотке крови – 7,5 часа [4].

Применение агонистов ГнРГ приводит к уменьшению уровня мидкайна в фолликулярной и перитонеальной жидкостях пациенток с наружным генитальным эндометриозом [5, 6]. Мидкайн является фактором роста и связан с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, принимает участие в воспалении [7], что обуславливает его важную роль в патогенезе эндометриоза.

Механизм действия агонистов ГнРГ включает две фазы. Первая – кратковременная фаза стимуляции или «вспышки», которая проявляется повышением содержания в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и, как следствие, ведет к возрастанию эстрадиола и в меньшей степени прогестерона в крови. Вторая – фаза десенситизации гипофиза: гонадотрофы остаются резистентными к стимуляции, и уровень гонадотропинов в крови снижается. Интенсивность и длительность второй фазы зависят от дозы агонистов ГнРГ [8].

Описаны две формы высокоаффинных рецепторов гонадолиберина: ГнРГ I и ГнРГ II. Определено, что рецепторы типа I вовлечены в патогенез эндометриоза, так как могут ингибировать пролиферацию и стимулировать апоптоз эндометриоидных и эндометриальных клеток. P. Limonta и соавт. [9] установили, что ГнРГ I регулирует стероидогенез и ингибирует клеточный рост в клетках яичника человека. Присутствие мРНК ГнРГ I в гранулезных клетках первичных, вторичных и третичных фолликулов продемонстрировано в исследованиях гибридизации *in situ*.

В ряде исследований было показано, что рецепторы ГнРГ II также вовлечены в патогенез наружного генитального эндометриоза. Группа японских ученых [10] определила, что ГнРГ II ингибируют пролиферацию клеток стромы эндометрия, а также индуцированную интерлейкином 1-бета экспрессию интерлейкина 8 и циклооксигеназы 2 в клетках стромы эндометрия.

Однако уровни экспрессии ГнРГ II были ниже в эндометриоидных гетеротопиях и эндометрии больных эндометриозом по сравнению с таковыми у женщин без данного заболевания независимо от фазы менструального цикла [10], и этот факт может служить одним из звеньев развития заболевания. I.S. Hong и соавт. [11] подтвердили экспрессию ГнРГ II в гранулезно-лютеиновых клетках, в поверхностном эпителии яичников, а также при раке яичников. Кроме того, была обнаружена высокая экспрессия ГнРГ II в экстрагипоталамических областях, включая эндометрий [12] и молочные железы [13]. Известно, что агонисты ГнРГ, в частности трипторелин, обладают высокой аффинностью к рецепторам ГнРГ, превосходя активность нативного гонадолиберина в 100 раз.

Долгое время считалось, что основным механизмом действия агонистов ГнРГ является подавление секреции эстрадиола яичниками. Однако в последние годы описано разнонаправленное влияние данного класса препаратов на очаг эндометриоза – антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное [6, 14–18].

Эффективность агонистов ГнРГ также может быть связана с уменьшением на фоне их применения чувствительности эндометриоидных очагов к тромбину, что сопровождается уменьшением воспалительной реакции и прекращением кровотечения. Известно, что тромбин и его специфические, активируемые протеазой, рецепторы участвуют в воспалении, пролиферации клеток и кровотечениях [6].

Получила подтверждение роль в патогенезе генитального эндометриоза фермента ароматазы, осуществляющего конвертацию андрогенов в эстрогены. Определено, что эндометриоидные гетеротопии могут продуцировать собственные эстрогены и поэтому существовать и самоподдерживаться автономно в связи с повышенной экспрессией ароматазы в очаге эндометриоза [19, 20]. Согласно нашим данным [21], у женщин с эндометриозом в раннюю фолликулярную фазу

менструального цикла (до инициации доминантного фолликула) отмечается гиперэстрогемия, которая может нарушать функцию яичников за счет преждевременного пика гонадотропинов. Базальная гиперэстрогемия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом обусловлена повышенной ароматазной активностью антральных фолликулов, что может способствовать развитию и прогрессированию заболевания [21]. Таким образом, терапия агонистами ГнРГ, несомненно, является патогенетически обоснованной, поскольку приводит к подавлению ароматазной активности [22, 23]. Наружный генитальный эндометриоз как эстрогензависимая воспалительная реакция может сопровождаться повышением уровня цитокинов: интерлейкинов 1-бета, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли альфа, хемокинов (хемоаттрактантного белка моноцитов (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1), монокина, индуцируемого интерфероном гамма (monokin induced by IFN-gamma – MIG), хемокина, регулирующего активацию, экспрессию и секрецию нормальных T-клеток (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted – RANTES)), факторов роста (фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста), ангиогенина, а также матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 7, 9, 10, причем уровень ферментов возрастает с увеличением тяжести и распространенности заболевания [24–26].

Эффективность агонистов ГнРГ также обусловлена снижением уровня провоспалительных интерлейкинов 2, 6, 8 [27], фактора роста эндотелия сосудов [5, 28], ряда хемокинов (MCP-1, MIG и RANTES), матриксных металлопротеиназ [29]. Определена роль трансформирующего фактора роста бета, который, будучи вовлеченным в клеточную дифференциацию и ремоделирование тканей, является плейотропным фактором развития и прогрессирования эндометриоза. Вероятно, терапевтический эффект агонистов ГнРГ может быть опосредован инги-

биторным влиянием на сигнальные пути трансформирующего фактора роста бета [30].

### **Add-back-терапия как метод преодоления нежелательных явлений, сопровождающих прием агонистов ГнРГ**

Большинство побочных эффектов, возникающих при терапии агонистами ГнРГ, связаны с гипострогемией и включают нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы (приливы жара, потливость, нарушения сна, эмоциональную лабильность, депрессию, утомляемость, раздражительность) и атрофию слизистых мочеполового тракта. Среди других частых побочных эффектов можно отметить головные боли, снижение либидо, кровянистые выделения из половых путей, артралгию, миалгию и снижение эластичности кожи [18].

С целью уменьшения гипострогенных побочных эффектов, индуцированных агонистами ГнРГ, назначается так называемая add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия). Add-back-терапия подразумевает применение различных лекарственных средств на фоне лечения агонистами ГнРГ с целью минимизации либо устранения гипострогенных побочных эффектов, но, что является принципиально важным, при сохранении терапевтической эффективности аналогов ГнРГ. Купирование вазомоторных побочных эффектов способствует тому, что лечение легче переносится, следовательно, повышается приверженность терапии. Нивелирование негативного влияния на костную ткань и снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы позволяют увеличить продолжительность лечения [31].

Применение add-back-терапии основано на гипотезе «пороговой концентрации эстрогенов», которая была предложена R.L. Barbieri в 1992 г. и заключается в том, что ткани имеют различную чувствительность к эстрогенам. Согласно этой теории для роста эндометрий-подобной ткани необходимы

высокие концентрации эстрадиола (от 100 до 300 пг/мл), тогда как для нормального процесса ремоделирования костной ткани достаточны относительно невысокие дозы эстрадиола (менее 50 пг/мл). Таким образом создается так называемое терапевтическое окно при концентрации эстрадиола от 20 до 50 пг/мл, в рамках которого эндометриодные ткани подвергаются атрофии без негативного влияния на костную ткань [32].

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, опубликованных в 2014 г., также отмечается необходимость назначения add-back-терапии для предотвращения потери костной ткани и гипострогенных побочных эффектов во время лечения агонистами ГнРГ [33].

Считается, что при применении агонистов ГнРГ продолжительностью более трех месяцев необходимо назначение add-back-терапии [31]. Мы также придерживаемся данной точки зрения и считаем целесообразным назначение препаратов менопаузальной гормональной терапии в качестве add-back-терапии через три месяца от начала приема агонистов ГнРГ. В нашей практике женщинам, получающим агонисты ГнРГ, рутинно мы рекомендуем использование фитоэстрогенов (Феминал, Иноклим, Менорил, Климадинон), комбинированных препаратов (Эстровэл), гомеопатических препаратов (Климактоплан Н), возможно, Клималанина. Однако вышеперечисленные препараты следует принимать не ранее чем через две-три недели после первой инъекции агонистов ГнРГ, учитывая механизм действия и длительность фазы «вспышки» [34, 35]. Пациенткам с наружным генитальным эндометриозом при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях легкой или средней степени выраженности, не имеющих факторов риска остеопороза, можно продолжать прием вышеперечисленных препаратов до конца курса лечения агонистами ГнРГ [36]. Следует отметить, что выраженность нейровегетативных и психоэмоциональных

проявлений, связанных с применением агонистов ГнРГ, может быть различной.

В Российских рекомендациях по ведению больных с эндометриозом 2013 г. указано, что агонисты ГнРГ в виде монотерапии могут назначаться на срок не более шести месяцев, в дальнейшем данный вид лечения можно продолжать только в сочетании с add-back-терапией.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании больных с эндометриозом (n = 1000, средний возраст 34 года) на фоне терапии трипторелином в дозе 3,75 мг на протяжении четырех – шести месяцев только у 11,3% пациенток были отмечены приливы, однако ни в одном случае не возникло необходимости в назначении add-back-терапии. При этом уровень эстрадиола в плазме крови на фоне лечения трипторелином приближен к терапевтическому окну с максимальным профилем эффективности лечения эндометриоза [37].

В литературе описаны следующие виды add-back-терапии: монотерапия прогестагенами, монотерапия эстрогенами, комбинированная терапия натуральными эстрогенами и прогестагенами, применение тиболона, ралоксифена, бисфосфонатов, кальцитонина, витамина D, паратиреоидного гормона [31, 38]. Большинство исследований было посвящено терапии прогестагенами, эстрогенами, биоидентичными натуральным, и их комбинациями. Так, изучалась эффективность медропрогестерона ацетата и норэтиндрона в качестве монокомпонентной add-back-терапии при назначении агонистов ГнРГ.

M.I. Cedars и соавт. [39] обнаружили, что вазомоторные симптомы и потеря костной ткани уменьшались на фоне стандартной дозы медропрогестерона ацетата по сравнению с контрольной группой, однако купирование симптомов эндометриоза было недостаточным. Когда L. Makagainen и соавт. [40] ввели большую дозу медропрогестерона ацетата, симптомы эндометриоза контролировались лучше, но были более выражены побочные эффекты прогестаге-



нов, а именно задержка жидкости. Между тем были получены данные о том, что использование депо-формы медрпрогестерона ацетата у подростков с эндометриозом сопровождалось уменьшением минеральной плотности костной ткани [41, 42]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США не рекомендует депо-формы медрпрогестерона ацетата из-за отрицательного влияния на костную ткань [43]. E.S. Surrey и соавт. [44] определили, что на фоне применения норэтиндрона уменьшалась выраженность вазомоторных проявлений и отсутствовали симптомы эндометриоза, потеря костной ткани не прогрессировала. Монотерапия эстрогенами в качестве add-back-терапии несколько противоречива. Согласно гипотезе «пороговой концентрации эстрогенов» данная терапия сопровождается эффективным устранением нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений, а также позитивно влияет на минеральную плотность костной ткани. Однако этот вид лечения может приводить к стимуляции роста эндометрия и эндометрий-подобных тканей. N.Y. Kim и соавт. [45] сравнивали монотерапию низкими дозами эстрадиола валерата (1 мг) и тиболона в качестве add-back-терапии, была продемонстрирована достаточная эффективность и хорошая переносимость обоих методов. Тем не менее было отмечено, что толщина эндометрия после окончания терапии была больше у женщин, принимавших в качестве add-back-терапии эстрадиола валерат, по сравнению с пациентками, получавшими тиболон [45]. В настоящее время в качестве add-back-терапии наиболее популярен и хорошо изучен режим комбинированной терапии эстрогенами, биоидентичными натуральным, в сочетании с гестагенами [31]. На фоне комбинации конъюгированных экин-эстрогенов с медрпрогестерона ацетатом эффективность терапии агонистами ГнРГ сохранялась, а также уменьшалась степень негативного влияния

на костную ткань [46]. Сочетанное применение эстрадиола и норэтиндрона также оказалось эффективным и минимизировало вазомоторные симптомы и снижение минеральной плотности костной ткани [47]. Согласно результатам рандомизированного исследования E.S. Surrey и соавт., терапия агонистами ГнРГ и норэтиндрона ацетатом в качестве монотерапии (в дозе 5 мг ежедневно) или в комбинации с низкой дозой конъюгированных эстрогенов (0,625 или 1,25 мг ежедневно), назначаемая пациенткам с эндометриозом в течение 12 месяцев, способствовала пролонгированному уменьшению болевого синдрома и сохранению минеральной плотности костной ткани после завершения терапии [48]. По данным исследования E. Zupi и соавт., add-back-терапия позволяет проводить эффективное лечение женщин с рецидивом наружного генитального эндометриоза и эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом в течение более продолжительного периода времени по сравнению с женщинами, получающими монотерапию агонистами ГнРГ или принимающими оральные контрацептивы [49]. При этом на фоне терапии прикрытия отмечались хорошие контроль симптомов эндометриоза, более высокое качество жизни пациенток и протективный эффект в отношении костной ткани [49]. С целью изучения эффективности и безопасности лечения хронической тазовой боли у больных эндометриозом было проведено проспективное исследование, оценивающее применение агонистов ГнРГ в течение 18 месяцев [50]. Больные были разделены на две группы: пациенткам первой группы тиболон в качестве терапии прикрытия был назначен сразу, во второй группе – шесть месяцев спустя. В дальнейшем пациентки наблюдались в течение 12 месяцев, отслеживались такие показатели, как качество жизни и минеральная плотность костной ткани. Через шесть месяцев терапии у больных из первой группы было отмечено меньшее сниже-

ние минеральной плотности костной ткани, у них реже возникали приливы по сравнению со второй группой. Однако динамика болевого синдрома, качества жизни и минеральной плотности костной ткани оказалась сходной в обеих группах женщин. Таким образом, длительное лечение агонистами ГнРГ на фоне раннего назначения add-back-терапии зарекомендовало себя как безопасный и приемлемый подход у больных наружным генитальным эндометриозом с болевым синдромом, нуждающихся в долговременной терапии аналогами ГнРГ [50, 51]. По данным ряда метаанализов, в качестве add-back-терапии возможно применение монотерапии гестагенами либо комбинации эстрогенов и гестагенов, а также тиболона, причем существенных отличий в эффективности какого-либо режима выявлено не было [18, 52]. Принципы назначения add-back-терапии на фоне агонистов ГнРГ во многом основываются на правилах подбора менопаузальной гормональной терапии у больных с эндометриозом. На сегодняшний день не существует единой тактики выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с эндометриозом в анамнезе. Основными рекомендациями являются отказ от монотерапии эстрогенами, преимущественное использование комбинированной менопаузальной гормональной терапии с гестагенами, даже после перенесенной гистерэктомии, и прекращение терапии при подозрении на рецидив заболевания. М.И. Ярмолинская (2009) проанализировала истории болезни женщин с наружным генитальным эндометриозом в пери- и постменопаузе, получавших менопаузальную гормональную терапию по поводу климактерического синдрома различной степени тяжести. Период назначения менопаузальной гормональной терапии варьировал от восьми месяцев до полутора лет. Особый интерес представляли пациентки, у которых было выполнено оперативное лечение по поводу рецидива наружного генитального

эндометриоза (преимущественно третьей-четвертой степени) на фоне менопаузальной гормональной терапии. Больные получали различные гормональные препараты (в пременопаузе в циклическом режиме, в постменопаузе – монофазные в непрерывном режиме). Несмотря на большое разнообразие препаратов, применявшихся для лечения климактерического синдрома у больных наружным генитальным эндометриозом в перименопаузе, общей для всех была доза эстрогенного компонента 2 мг. Таким образом, женщинам с наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, нуждающимся в менопаузальной гормональной терапии, целесообразно назначать минимальные дозы (0,5–1,0 мг) эстрогенов, биоидентичных натуральным [35].

Индивидуальный выбор гормональных препаратов, в том числе дозы, типа и пути введения, подразумевает обеспечение оптимальной клинической эффективности и безопасности с учетом возможности рецидива наружного генитального эндометриоза и экстрагенитальных заболеваний. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания печени, поджелудочной железы, расстройства коагуляции, риск венозного тромбоза, гипертриглицеридемия, мигренозные головные боли являются показанием для выбора парентерального пути введения гормональных средств.

Наш опыт назначения возвратной терапии на фоне применения агонистов ГнРГ включал препараты для монофазного комбинированного режима менопаузальной гормональной терапии: 1 мг 17-бета-эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона, 1 мг 17-бе-

та-эстрадиола в сочетании с 2 мг дроспиренона, а также трансдермальные формы 17-бета-эстрадиола 0,5, 0,75 или 1 мг/сут в качестве монотерапии или в ряде случаев на фоне интравагинального непрерывного введения микронизированного прогестерона в дозе 200 мг (у больных с противопоказаниями для перорального применения менопаузальной гормональной терапии) [35]. Полученные данные показали, что вышеперечисленные препараты в качестве add-back-терапии более быстро и эффективно по сравнению с фитоэстрогенами и гомеопатическими препаратами устраняют тяжелые нейровегетативные и психоэмоциональные проявления, вызванные приемом агонистов ГнРГ. Важно отметить, что 17-бета-эстрадиол в дозе 0,5 мг был чуть менее эффективным, чем в дозе 1 мг. Несомненно, альтернативные препараты, используемые в менопаузальной гормональной терапии, с гораздо меньшей активностью, чем у натуральных эстрогенов, более безопасны с точки зрения возможного рецидива заболевания, однако менее эффективны в устранении гипоэстрогенных проявлений [35]. Поддержание концентрации эстрадиола в пределах определенной пороговой нормы способствует профилактике остеопении или остеопороза.

Целесообразно назначать с профилактической целью на фоне терапии агонистами ГнРГ препараты кальция с витамином D<sub>3</sub> (обычно начиная со второго-третьего месяца лечения), а также проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию перед началом терапии агонистами ГнРГ у пациенток, имеющих факторы риска развития остеопороза. У больных

наружным генитальным эндометриозом с выраженной остеопенией или остеопорозом на фоне терапии агонистами ГнРГ и препаратами кальция с витамином D<sub>3</sub> возможно применение бисфосфонатов.

Принимая во внимание вышеперечисленные факторы эффективности и переносимости различных режимов add-back-терапии, наиболее целесообразным представляется назначение низких доз эстрогенов, биоидентичных натуральным (не более 1 мг/сут), как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гестагенами. Минимизация количества эстрогенов не снижает эффективности add-back-терапии, не увеличивает частоту побочных эффектов, а комбинация эстрогенов с гестагенами позволяет избежать риска роста эндометрий-подобных тканей. Безопасно также в качестве возвратной терапии у больных наружным генитальным эндометриозом можно использовать тиболон. Кроме того, важными элементами в поддержании необходимого состояния костной ткани во время приема агонистов ГнРГ (в сочетании с add-back-терапией или без нее) являются изменение режима, адекватная физическая нагрузка, прием препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.

### Заключение

Add-back-терапия, сохраняя эффективность лечения, позволяет улучшить качество жизни пациенток с эндометриозом, повысить их приверженность терапии, особенно при необходимости длительного курса приема агонистов ГнРГ (Диферелин®) или при агрессивном рецидивирующем характере течения эндометриоза. ❁

### Литература

1. Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие. СПб., 2013.
2. Lee D.Y., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 12. P. 3050–3054.
3. Vercellini P., Somigliana E., Daguati R. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 5. P. 504; e1–e5.
4. Schally A.V., Kastin A.J., Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies // Fertil. Steril. 1971. Vol. 22. № 11. P. 703–721.
5. Nirgianakis K., Bersinger N.A., McKinnon B. et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the

Краткая информация из инструкции  
по медицинскому применению препарата  
Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг

**Диферелин®**  
трипторелин  
**3.75 мг / 11.25 мг**

**ДЕЛИКАТНАЯ  
СИЛА И  
РЕШЕНИЕ  
ЖЕНСКИХ  
ПРОБЛЕМ**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:  
Диферелин® 3,75 мг: П N011452/01 от 13.08.10; Диферелин® 11,25 мг:  
ЛСР-005557/08 от 17.07.08.  
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Трипторелин  
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для  
внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.  
Фармакотерапевтическая группа.

Противоопухолевое средство - гонадотропин - рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** трипторелин является синтетическим  
декапептидом, аналогом природного гонадотропин - рилизинг гормона  
(высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода  
стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию  
гонадотропинов и, соответственно, функцию яичников. В начальном периоде  
применения трипторелина временно повышается концентрация лютеинизирующего  
гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно  
у женщин повышается концентрация эстрадиола. Длительное лечение снижает  
концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей эстрадиола (до  
уровней, соответствующих состоянию постменопаузы). Постоянное  
применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния  
менопаузы.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

Диферелин® 3,75 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадия),  
фибромиома матки (перед оперативным вмешательством), женское бесплодие (в  
программе экстракорпорального оплодотворения);

Диферелин® 11,25 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадия).  
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к Диферелину или другим  
аналогам гонадотропин - рилизинг гормона, беременность и период кормления  
грудью.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У больных остеопорозом, у женщин с синдромом  
поликистозных яичников, у ладантов с депрессией.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг вводит внутримышечно в первые 5 дней  
менструального цикла:

Диферелин® 3,75 мг; 1 инъекция 1 раз в 28 дней; Диферелин® 11,25 мг 1 инъекция 1  
раз в 3 месяца. Как правило, лечение проводится на протяжении 3-6 месяцев (не  
более 6 месяцев).

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:**

- Диферелин® 11,25 мг (в начале лечения): усиление тазовых болей и дисменореи,  
которые исчезают через 1-2 недели. Меноррагия и метроррагия через месяц после  
первой инъекции.

- Во время лечения Диферелином 3,75 мг и 11,25 мг: аллергические реакции  
(крапивница, сыпь, зуд, очень редко отек Квинке), тошнота, рвота, увеличение массы  
тела, артериальная гипертензия, повышенная эмоциональная лабильность,  
нарушение зрения, боль и воспаление в месте инъекции и повышение температуры  
тела, ощущение "приливов", сухость во влагалище, приливы, снижение либидо,  
увеличение и боль молочных желез, диспареуния, СГЯ.

- Длительное применение аналогов ГнРГ может привести к деминерализации костей  
и является возможным фактором риска развития остеопороза, а также могут  
развиться побочные эффекты характерные для аналогов ГнРГ.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 25°C в недоступном для детей  
месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:** Диферелин® 3,75 мг: 2 года; Диферелин® 11,25 мг: 3 года.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Ипсен Фарма Биотек, Франция, 63870, Силь.  
Декапептил® является товарным знаком, зарегистрированным компанией "Ипсен  
Фарма" на территории РФ.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению  
препарата.



 **IPSEN**  
www.ipsepharma.com

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения). Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

- peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 170. № 2. P. 550–554.
6. *Osuga Y.* Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 3–9.
  7. *Muramatsu T.* Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171. № 4. P. 814–826.
  8. *Hugues J.-N., Cédric Durnerin I.C.* Revisiting gonadotropin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4. № 1. P. 83–101.
  9. *Limonta P., Moretti R.M., Montagnani Marelli M., Motta M.* The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans // *Front. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 24. № 4. P. 279–295.
  10. *Morimoto C., Osuga Y., Yano T. et al.* GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 3212–3218.
  11. *Hong I.S., Klausen C., Cheung A.P., Leung P.C.* Gonadotropin-releasing hormone-I or -II interacts with IGF-I/Akt but not connexin 43 in human granulosa cell apoptosis // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2012. Vol. 97. № 2. P. 525–534.
  12. *Cheon K.W., Lee H.S., Parhar I.S., Kang I.S.* Expression of the second isoform of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-II) in human endometrium throughout the menstrual cycle // *Mol. Hum. Reprod.* 2001. Vol. 7. № 5. P. 447–452.
  13. *Chen A., Kaganovsky E., Rahimipour S. et al.* Two forms of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) are expressed in human breast tissue and over expressed in breast cancer: a putative mechanism for the antiproliferative effect of GnRH by down-regulation of acidic ribosomal phosphoproteins P1 and P2 // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1036–1044.
  14. *Tesone M., Bilotas M., Barañao R.I., Meresman G.* The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 10–18.
  15. *Bilotas M., Barañao R.I., Buquet R. et al.* Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 644–653.
  16. *Meresman G.F., Bilotas M., Buquet R.A. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. Suppl. 2. P. 702–707.
  17. *Luo X., Xu J., Chegini N.* Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 125.
  18. *Olive D.L.* Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 2. P. 83–89.
  19. *Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О. и др.* Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружно-го генитального эндометриоза // *Молекулярная медицина.* 2012. № 4. С. 41–44.
  20. *Bulun S.E.* Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 3. P. 268–279.
  21. *Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. и др.* Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. LXII. Вып. 2. С. 17–22.
  22. *Ishihara H., Kitawaki J., Kado N. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 1. P. 735–742.
  23. *Kim Y.A., Kim M.R., Lee J.H. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces aromatase cytochrome P450 and cyclooxygenase-2 in ovarian endometrioma and eutopic endometrium of patients with endometriosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009. Vol. 68. № 2. P. 73–81.
  24. *Ярмолинская М.И., Денисова В.М.* Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015. Т. LXIV. Вып. 3. С. 81–91.
  25. *Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.* Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза (обзор литературы) // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012. Т. LXI. Вып. 2. С. 92–100.
  26. *Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. и др.* Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005. Т. LIV. Вып. 1. С. 20–28.
  27. *Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Селютин А.В. и др.* Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* 2008. № 4. С. 29–30.
  28. *Meresman G.F., Bilotas M.A., Lombardi E. et al.* Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1767–1771.
  29. *Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю. и др.* Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом // *Иммунология.* 2015. Т. 36. № 2. С. 116–121.
  30. *Liu Y.-G., Tekmal R.R., Binkley P.A. et al.* Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15. № 10. P. 665–673.
  31. *Simpson P.D., McLaren J.S., Rymer J., Morris E.P.* Minimising menopausal side effects whilst treating endometriosis and fibroids // *Post Reprod. Health.* 2015. Vol. 21. № 1. P. 16–23.
  32. *Barbieri R.L.* Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. № 2. P. 740–745.



33. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.
34. Ярмолинская М.И. Опыт применения гомеопатического препарата «Климактоплан Н» у больных наружным генитальным эндометриозом // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 19. С. 1204–1205.
35. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
36. Ярмолинская М.И. Применение фитоэстрогенов в качестве терапии прикрытия у больных с наружным генитальным эндометриозом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 2. С. 93–96.
37. Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного рилизинг гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования // Проблемы репродукции. 2011. Т. 17. № 2. С. 50–62.
38. McLaren J.S., Morris E., Rymer J. Gonadotrophin receptor hormone analogues in combination with add-back therapy: an update // Menopause Int. 2012. Vol. 18. № 2. P. 68–72.
39. Cedars M.I., Lu J.K., Meldrum D.R., Judd H.L. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate // Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 75. № 4. P. 641–645.
40. Mäkäräinen L., Rönnberg L., Kaupilla A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis // Fertil. Steril. 1996. Vol. 65. № 1. P. 29–34.
41. Cromer B.A., Blair J.M., Mahan J.D. et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot-medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives // J. Pediatr. 1996. Vol. 129. № 5. P. 671–676.
42. Lara-Torre E., Edwards C.P., Perlman S., Hertweck S.P. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2004. Vol. 17. № 1. P. 17–21.
43. Pitts S.A., Feldman H.A., Dorale A., Gordon C.M. Bone mineral density, fracture, and vitamin D in adolescents and young women using depot medroxyprogesterone acetate // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2012. Vol. 25. № 1. P. 23–26.
44. Surrey E.S., Gambone J.C., Lu J.K., Judd H.L. The effects of combining norethindrone with a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of symptomatic endometriosis // Fertil. Steril. 1990. Vol. 53. № 4. P. 620–626.
45. Kim N.Y., Ryoo U., Lee D.-Y. et al. The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 154. № 1. P. 85–89.
46. Moghissi K.S., Schlaff W.D., Olive D.L. et al. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: long-term follow-up // Fertil. Steril. 1998. Vol. 69. № 6. P. 1056–1062.
47. Franke H.R., van de Weijer P.H., Pennings T.M., van der Mooren M.J. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus 'add-back' hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind trial // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74. № 3. P. 534–539.
48. Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 99. № 5. Pt. 1. P. 709–719.
49. Zupi E., Marconi D., Sbracia M. et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. № 5. P. 1303–1308.
50. Al-Azemi M., Jones G., Sirkeci F. et al. Immediate and delayed add-back hormonal replacement therapy during ultra long GnRH agonist treatment of chronic cyclical pelvic pain // BJOG. 2009. Vol. 116. № 12. P. 1646–1656.
51. Fuldeore M.J., Marx S.E., Chwalisz K. et al. Add-back therapy use and its impact on LA persistence in patients with endometriosis // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 3. P. 729–736.
52. Wu D., Hu M., Hong L. et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Vol. 290. № 3. P. 513–523.

### Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis

M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, V.M. Denisova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>3</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Contact person: Mariya Igorevna Yarmolinskaya, m.yarmolinskaya@gmail.com

*Gonadotropin-releasing hormone agonists have proved their efficacy and are widely used in combined treatment of genital endometriosis. However this approach is associated with marked side effects, which are induced by hypoestrogenaemia. Add-back therapy is used to diminish these side effects. The efficacy and safety of different groups of drugs which are used for add-back therapy are described in this article.*

**Key words:** genital endometriosis, gonadotropin-releasing hormone agonists, add-back therapy

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома

Е.А. Горбунова<sup>1</sup>, И.А. Аполихина<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Елена Алексеевна Горбунова, fiestagor@gmail.com

*В статье описаны расстройства мочеиспускания, возникающие у женщин в постменопаузе. В настоящее время физиологические и анатомические изменения, развивающиеся на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре, объединены в симптомокомплекс «генитоуринарный синдром в менопаузе». Использована новая терминология, одобренная международными сообществами. Для гинекологов подробно разъяснены термины, традиционно применяемые урологами, с учетом современных поправок международных научных сообществ. Последовательно описаны симптоматика, диагностика и лечение атрофического цистоуретрита как одного из проявлений генитоуринарного синдрома в менопаузе. Обоснована необходимость и важность применения эстрогенов в лечении расстройств мочеиспускания у женщин в постменопаузе.*

**Ключевые слова:** генитоуринарный синдром, атрофический цистоуретрит, эстриол, эстрогены, менопауза, недержание мочи, терминология, цисталгия, уротелий

Расстройства мочеиспускания в постменопаузе резко снижают качество жизни женщин. Сложность данной проблемы обусловлена прежде всего тем, что она затрагивает две близкие дисциплины – урологию и гинекологию. Разница в принципах диагностики и терапии этого состояния у гинекологов и урологов приводит к неэффективному лечению либо даже к его отсутствию. Получая не-

квалифицированную помощь или не получая ее вовсе, женщины ограничиваются симптоматическим лечением, прибегают к длительной антибактериальной терапии, занимаются самолечением и уже не могут обходиться без прокладок и памперсов. Говорить о достойном качестве жизни в таком случае не приходится. Еще на эмбриональном уровне развитие мочевой и репродуктив-

ной систем тесно взаимосвязано. Влагалище, вульва, уретра, мочевой пузырь, структуры тазового дна развиваются из урогенитального синуса. Единое эмбриональное происхождение подтверждается наличием рецепторов к эстрогенам в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительнотканной структурах уретры, в эндотелии сосудов влагалища и уретры, в детрузоре, в мышцах и соединительнотканых структурах тазового дна, в круглой маточной связке. Общность происхождения мочевого пузыря и влагалища также доказывается присутствием в слизистой верхней трети влагалища тканеспецифических белков клеточных мембран уротелия – уроплакинов, которые входят в состав бляшек асимметричной плазматической мембраны зонтикообразных клеток апикального слоя уротелия и обуславливают способность уротелия контролировать проницаемость [1].

Принимая во внимание единый источник происхождения (урогенитальный синус), а также общий патогенез развития вагинальной и уретральной атрофии у женщин на фоне дефицита эстрогенов в постменопаузе, эксперты ведущих международных сообществ



по менопаузе (Международное общество по изучению женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health) и Североамериканское сообщество по менопаузе (North American Menopause Society)) в 2013 г. предложили использовать в клинической практике новый термин *genitourinary syndrome of menopause* (генитоуринарный синдром в менопаузе) вместо общепринятого термина «вульвовагинальная атрофия» [11]. По мнению международных экспертов, новый термин точнее, шире и приемлемее как для клиницистов, исследователей, преподавателей, так и для пациенток и средств массовой информации. Согласно определению, генитоуринарный синдром в менопаузе – это симптомокомплекс, включающий в себя физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Использование нового термина клинически значимо, поскольку позволяет понять, почему урогенитальная область подвержена влиянию половых стероидов. Эстрогены характеризуются важными физиологическими эффектами в отношении мочеполовых путей у женщин на протяжении всей жизни, вызывая симптоматические, функциональные и гистологические изменения. Менопауза – неизбежный этап для женщины, а сопровождающий ее дефицит эстрогенов сказывается на состоянии всех органов и систем. Атрофические процессы, вызванные недостатком эстрогенов, захватывают соединительнотканые и мышечные структуры и слизистую не только влагалища, но и уретры, мочевого пузыря, а также структуры тазового дна.

### **Симптомы атрофического цистоуретрита**

Гистологически структура мочевого пузыря представлена слизистой оболочкой (уротелий) (его толщи-

на 60–200 мкм), базальной пластинкой (1000 мкм), мышечным слоем (2800 мкм) и адвентицией (100 мкм). При этом толщина стенки мочевого пузыря существенно зависит от его наполнения: в растянутом состоянии она не превышает 2–3 мм, в то время как после опорожнения достигает 12–15 мм [2]. Такая разница значительно влияет на проницаемость уротелия – переходного эпителия, размеры и форма клеток которого изменяются в зависимости от наполнения мочевого пузыря.

В уротелии выделяют три основных слоя: базальный, контактирующий с базальной мембраной, промежуточный и апикальный, состоящий из дифференцированных зонтикообразных клеток, физически контактирующих с мочой [3].

Уротелий так же чувствителен к эстрогенам, как и слизистая влагалища и уретры. Схожесть структуры влагалищного эпителия и уретры еще в 1947 г. определил L. Gifuentes [4]. Этот же исследователь установил способность уротелия синтезировать гликоген. Соответственно развитие генитоуринарного синдрома в менопаузе способствует прекращению митотической активности клеток слизистой не только влагалища, но и уротелия, происходят исчезновение слоя клеток с гликогеном и элиминация лактобацилл как во влагалище, так и в мочевыводящих путях.

Какие же функции выполняет уротелий? Уротелий, покрытый гликозаминогликановым слоем, – это уникальная слизистая оболочка, формирующая барьер, удерживающая воду и препятствующая проникновению внутрь организма токсичных продуктов азотистого обмена, содержащих мочевины и аммиак [3]. Развивающиеся из-за недостатка эстрогенов атрофические процессы в уротелии приводят к снижению содержания в нем гликогена, повышению уровня pH, аналогичному при атрофическом вагините, и повышают вероятность развития восходящей урологической инфекции.

Соответственно на фоне атрофии уротелий прекращает выполнять функцию надежного барьера для «агрессивных» компонентов мочи. Поэтому ведущими симптомами атрофического цистоуретрита являются цисталгия и симптомы накопления мочи. Это раздражающие или так называемые сенсорные симптомы, которые возникают на фоне повышенной чувствительности к попаданию даже минимальных количеств мочи атрофичной слизистой уретры и треугольника Льео.

Для лучшего понимания диагностики, патогенеза и соответственно правильного выбора лечения важно использовать стандартизованную терминологию, обозначающую симптомы атрофического цистоуретрита.

*Цисталгия.* Это болезненное, учащенное мочеиспускание в течение дня, которое сопровождается режаниями, чувством жжения и болью в области мочевого пузыря и уретры. Подкомиссией по стандартизации Международного общества по проблемам удержания мочи (International Continence Society) в отношении симптомов боли при описании дисфункции нижних мочевыводящих путей не рекомендовано использовать такие термины, как «болезненное мочеиспускание», «спазм мочевого пузыря» и «дизурия», поскольку они не имеют четкого значения [5]. Например, термин «дизурия» буквально означает «нарушенное мочеиспускание» и используется в некоторых европейских странах. Однако часто его применяют для описания ощущения покалывания или жжения при инфекциях мочевыводящих путей.

Цисталгию следует характеризовать по типу, частоте, продолжительности, провоцирующим и облегчающим факторам, а также по локализации.

Боль в мочевом пузыре ощущается над лобковой костью или за ней и обычно усиливается по мере наполнения мочевого пузыря. Боль может быть связана с наполнением или опорожнением мочевого пузыря, проходить после мочеис-

пускания или быть постоянной. При атрофическом цистоуретрите боль сохраняется после опорожнения мочевого пузыря. При боли в уретре пациентка указывает именно уретру как место локализации боли.

*Симптомы накопления мочи.* Данные симптомы ощущаются в период наполнения мочевого пузыря, к ним относятся частота мочеиспускания в дневное время и ноктурия.

Повышение частоты мочеиспускания в дневное время характеризуется жалобами пациентки на то, что мочеиспускание в течение дня происходит у нее слишком часто. Этот термин эквивалентен привычному термину «поллакиурия» (учащение позывов к мочеиспусканию, более четырех-пяти эпизодов в день, с выделением при каждом мочеиспускании небольшого количества мочи). Данный термин представлен подкомиссией по стандартизации Международного общества по проблемам удержания мочи в соответствии с Международной классификацией функционирования, инвалидности и здоровья (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps), опубликованной Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г., а также согласно с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [5].

Ноктурия – жалоба пациентки на то, что для мочеиспускания она вынуждена вставать в течение ночи один или более раз. Этим термином заменен используемый ранее термин «никтурия» – учащение позывов к мочеиспусканию в ночное время (более одного эпизода мочеиспускания за ночь).

*Недержание мочи.* Перечисленные симптомы атрофического цистоуретрита могут встречаться не только изолированно, но и в сочетании с недержанием мочи. Физически удержание мочи возможно, когда давление в любой части уретры равно или выше суммы внутрипузырного и внутрибрюшного давления, возрастающего при физическом напряжении. Ме-

ханизм удержания мочи сложен, на него оказывает влияние много факторов, но основные его структуры эстрогензависимы. Недостаток эстрогенов приводит к снижению кровоснабжения сосудистых сплетений уретры, вплоть до их ишемии. Вследствие этого сокращается трансудация и уменьшается внутриуретральное давление, 2/3 которого обеспечивается нормальной васкуляризацией уретры и сосудистыми сплетениями. Поэтому развитие недержания мочи на фоне генитоуринарного синдрома в менопаузе при отсутствии патогенетического лечения практически неизбежно.

По определению, предложенному Международным обществом по проблемам удержания мочи, недержание мочи – это непроизвольная потеря мочи, являющаяся социальной или гигиенической проблемой и влияющая на качество жизни. Согласно терминологии подкомиссии по стандартизации Международного общества по проблемам удержания мочи, недержание мочи – это жалоба на любое непроизвольное мочеиспускание [5]. Недержание мочи бывает стрессовым, ургентным и смешанным.

Стрессовое недержание мочи – непроизвольная потеря мочи при усилии или напряжении либо при чихании или кашле.

Ургентное недержание мочи – непроизвольное подтекание мочи, когда ургентность предшествует мочеиспусканию. Ургентность, или императивный позыв к мочеиспусканию, – это жалоба на возникновение внезапного непреодолимого желания помочиться, которое сложно отложить. Ургентное недержание мочи может проявляться различными симптомами. Например, в виде небольшой частой потери мочи между мочеиспусканиями либо в виде сильного подтекания с полным опорожнением мочевого пузыря.

Смешанное недержание мочи – непроизвольная потеря мочи, связанная как с ургентностью, так и с напряжением, чиханием или кашлем.

Все перечисленные варианты могут сопровождать атрофический цистоуретрит.

### Оценка нарушений мочеиспускания

При оценке частоты и тяжести симптомов дисфункции нижних мочевыводящих путей, а также их влияния на качество жизни неопределимую роль играет заполнение дневника мочеиспускания, а также валидизированных опросников для оценки нарушения мочеиспускания. В дневнике мочеиспускания пациентка записывает особенности мочеиспускания и сопутствующие симптомы в течение нескольких дней (не менее трех подряд). Днем и ночью, как минимум в течение 24 часов, фиксируется время каждого мочеиспускания и объем мочи, эпизоды недержания мочи, необходимость использования прокладок, оценивается степень ургентных позывов к мочеиспусканию и степень недержания, объем потребляемой жидкости, время приема мочегонных средств. На основании данных дневника мочеиспускания можно получить информацию о частоте мочеиспускания в дневное время и в течение суток, эпизодах ноктурии, объеме мочи в ночное время, за 24 часа и максимальном объеме мочеиспускания [5].

*Частота мочеиспускания в дневное время* – количество эпизодов опорожнения мочевого пузыря, зафиксированных в течение времени бодрствования, включая последнее мочеиспускание перед сном и первое мочеиспускание после пробуждения и вставания с постели утром.

*Ноктурия* – количество эпизодов опорожнения мочевого пузыря, зафиксированных за период ночного сна: каждое мочеиспускание, которому предшествовал и за которым следовал сон.

*Частота мочеиспускания в течение суток* – общее количество мочеиспусканий в дневное время и эпизодов ноктурии за указанный 24-часовой период.

*Объем мочи за 24 часа* – сбор мочи за 24 часа, обычно начиная после



первого мочеиспускания при утреннем вставании с постели и завершая сбором первой порции мочи после пробуждения на следующее утро. Полиурия – это выделение более 2,8 л мочи в течение суток. Объем 2,8 л определяется из расчета 40 мл/кг выделенной мочи при весе женщины 70 кг.

**Объем мочи в ночное время** – общий объем мочи, выделенной в период между временем, когда женщина ложится спать, и временем пробуждения с намерением встать. Таким образом, в этом объеме не учитывается последнее мочеиспускание перед сном, но учитывается первое утреннее мочеиспускание. Ночной полиурией называют состояние, когда увеличенный объем 24-часового диуреза мочи (обычно в течение восьми часов, когда пациентка находится в постели) приходится на ночное время. С возрастом ночной диурез изменяется: ночная полиурия наблюдается, когда ночью происходит образование более 20% (у молодых женщин) – 33% (у женщин в возрасте старше 65 лет) от суточного объема мочи. **Максимальный объем мочеиспускания** – наибольший объем мочи, выделенной за одно мочеиспускание. Возможно установление максимального, среднего и минимального объемов мочеиспускания за определенный период. Рекомендуется использовать термин «объем мочеиспускания», а не «функциональная емкость мочевого пузыря», поскольку первый термин является более ясным и однозначным, особенно когда имеется в виду максимальный объем мочеиспускания [5]. При использовании термина «емкость мочевого пузыря» подразумевается, что эта емкость была каким-то образом измерена, например, путем ультразвукового исследования. У взрослых объемы мочеиспускания существенно варьируются. В случае отсутствия остаточной мочи в мочевом пузыре это значение будет равно «ожидаемой емкости мочевого пузыря».

Безусловно, атрофический цистит и сопутствующее не-

держание мочи сопровождаются вульвовагинальной атрофией. Выделять отдельно симптомы атрофического вагинита и цистит-уретрита нецелесообразно, так как в большинстве случаев они сочетаются. Именно по этой причине термин «генитоуринарный синдром в менопаузе» наиболее точно отражает суть проблемы и помогает осознать патогенез состояния и соответственно подобрать эффективное лечение. Кроме того, становится понятна первопричина жалоб со стороны мочевыводящей системы и соответственно обязательное участие гинеколога в лечении этих состояний.

### **Обследование при атрофическом цистит-уретрите**

#### **Анамнез**

Тщательно собранный анамнез в дополнение к патогномичным жалобам имеет важное значение в диагностике атрофического цистит-уретрита.

Учитывая, что это заболевание развивается в результате дефицита эстрогенов, важно установить временную связь развития этого состояния и наступления менопаузы (естественной или хирургической), а также утяжеления симптомов в зависимости от длительности постменопаузы. Средневременные нарушения в постменопаузе, к которым относится генитоуринарный синдром в менопаузе, как правило, ярко проявляются спустя два года – пять лет после последней менструации.

Необходимо получить информацию о проводимой ранее гормональной терапии, уточнить ее виды (системная или локальная), состав (комбинированная или монотерапия эстрогенами или только гестагенами, циклическая или монофазная), дозы и длительность, узнать о предшествующем лечении атрофического цистит-уретрита, в том числе антибиотиками и растительными антисептиками. Кроме того, играют роль ранее перенесенные циститы, частота их рецидивирования, перенесенные ИППП, неспецифические вагини-

ты/цервициты/уретриты и варианты их лечения, участие партнера в лечении.

Для оценки состояния тазового дна учитывают число родов и способы родоразрешения, вес рожденных детей, пособия, оказываемые в родах, наложение акушерских щипцов, разрывы или разрезы промежности, развитие клинически узкого таза и др.

Следует обращать внимание на симптомы, характерные для недифференцированной дисплазии соединительной ткани: позвоночные грыжи, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, нефроптоз, дискинезию желчевыводящих путей, миопию и др.

Немаловажную роль играют индекс массы тела, занятия различными видами спорта (включая те, при которых происходит избыточная нагрузка на тазовое дно или, напротив, дополнительная тренировка мышц тазового дна – прыжки на батуте, верховая езда, плавание), пищевые привычки, и особенно водный баланс.

Важно оценить связь симптомов с половым актом. В число симптомов, возникающих у женщин во время или после полового акта, входят диспареуния, сухость влагалища и недержание мочи. Эти симптомы должны быть описаны как можно полнее. Необходимо указывать, когда происходит подтекание мочи: в момент введения полового члена, в течение полового акта или при оргазме. Кроме того, надо уточнить возможное наличие симптомов, связанных с опущением тазовых органов. Среди симптомов, описываемых женщинами с опущением, – ощущение комка («что-то опускается»), боли в нижней части спины, тяжести, тянущее чувство или необходимость вправить рукой опущенный орган для осуществления дефекации или мочеиспускания. Дополнительно оценить сексуальную функцию у женщин с атрофическим цистит-уретритом можно с помощью специальных анкет и валидизированных опросников.

**Гинекологический осмотр**

Следующим важным этапом является гинекологический осмотр с оценкой степени вагинальной атрофии с помощью индекса вагинального здоровья (таблица), выраженности и степени опущения тазовых органов, наличия и степени опущения передней стенки влагалища (цистоцеле), наличия повреждения промежности и мышц тазового дна в родах или после операции.

Для уточнения варианта потери мочи возможно проведение кашлевой пробы и пробы Вальсальвы. Проба Вальсальвы проводится следующим образом: женщина с полным мочевым пузырем располагается на гинекологическом кресле, затем ее просят потужиться с силой. У 80% женщин с истинным недержанием мочи появляются капли мочи в области наружного отверстия уретры, то есть проба положительная. Подобным образом оценивается кашлевая проба, только женщины не предлагают покашлять. Проба считается положительной при подтекании мочи при кашле. Диагностическая ценность пробы составляет 86%.

**Уродинамическое исследование**

Дополнительную информацию можно получить с помощью уродинамического исследования.

Урофлоуметрия – простой метод, позволяющий оценить скорость и время опорожнения мочевого пузыря и судить, таким образом,

о тонусе детрузора и состоянии замыкательного аппарата уретры. Данная неинвазивная методика должна рутинно проводиться при любых жалобах на нарушенное мочеиспускание. Она не требует длительной подготовки и специального обследования пациента и помогает вовремя диагностировать обструктивный тип мочеиспускания и принять необходимые лечебные и диагностические меры. Комплексное уродинамическое исследование, предусматривающее синхронную регистрацию колебаний внутрипузырного, внутрибрюшного и детрузорного давлений, определение состояния замыкательного аппарата уретры, проводится при диагностике нарушений мочеиспусканий при проведении урофлоуметрии, а также перед оперативным лечением дисфункции тазового дна.

**Лечение атрофического цистоуретрита**

Действие эстрогенов на нейрофизиологию, сосудистый тонус, рост и метаболизм клеток урогенитальной системы биологически объясняет изменения в мочеиспускании в постменопаузе в отсутствие гормональной терапии. Рассмотрим механизмы влияния эстрогенов на структуры урогенитального тракта.

Введение эстрогенов вызывает пролиферацию и созревание эпителия слизистой влагалища, повышает синтез гликогена, восстанавливает популяцию лактофлоры

и кислый pH влагалища. В этих условиях снижается риск возникновения инфекционных вагинитов и развития восходящей урологической инфекции.

Под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение стенки влагалища, восстанавливается ее эластичность, повышается трансудация, в результате чего исчезают сухость и диспареуния.

Под действием эстрогенов улучшается кровоснабжение всех слоев уретры, восстанавливается ее мышечный тонус, улучшается качество коллагеновых структур, снижается активность эластазы, стимулируется пролиферация уротелия, повышается образование слизи. Вследствие этих процессов возрастает внутриуретральное давление и уменьшаются симптомы стрессового недержания мочи.

Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов парауретральными железами, что является одним из факторов локального иммунитета и препятствует развитию восходящей урологической инфекции.

Эстрогены улучшают трофику и развитие адренорецепторов, таким образом повышая сократительную активность детрузора и способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную – адренергическую стимуляцию.

Эстрогены оказывают положительный эффект на кровообращение, трофику и сократительную активность мышц тазового дна,

Таблица. Индекс вагинального здоровья\*

Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика эпителия	Значения индекса вагинального здоровья
Отсутствуют	> 6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 балл Высшая атрофия
Скудные, желтоватые	5,6–6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 балла Выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1–5,5	Минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 балла Умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7–5,0	Умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 балла Незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	< 4,6	Нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 баллов Норма

\* Максимальная сумма баллов – 25.



коллагеновых структур, входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистоцеле и способствует удержанию мочи.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) генитоуринарного синдрома в менопаузе может проводиться как системными, так и местными препаратами. К системной гормонозаместительной терапии относятся препараты, содержащие эстрадиол и эстриол. Для местной МГТ в России зарегистрированы только препараты, содержащие эстриол – эстроген, обладающий избирательной активностью именно в отношении урогенитального тракта. Специфическое связывание эстриола в тканях влагалища постменопаузальных женщин, не наблюдаемое в матке, было обнаружено R. Bergnik и соавт. в 1997 г. Благодаря этому свойству эстриол стал средством выбора при лечении урогенитальных расстройств [6]. Кроме того, использование локальных монопрепаратов с эстриолом отвечает главной задаче лечения генитоуринарного синдрома в менопаузе: выбрать те средства, которые помогут слизистой пациентки противостоять повреждающим воздействиям, устранить или уменьшить уже имеющиеся повреждения, стимулировать процессы восстановления и обновления слизистой с максимальной эффективностью и минимальным риском негативных последствий. Препараты с эстриолом для локального применения имеют одну из самых долгих историй использования среди гормональных препаратов, их эффективность доказана даже не годами, а десятилетиями. Еще в 1993 г. было проведено исследование, показавшее эффективность эстриола в лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе [7]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние применения интравагинального крема с эстриолом на частоту инфекций мочевых путей (ИМП)

и вагинального дисбиоза у женщин в постменопаузе с рецидивирующими ИМП (n = 93). Спустя восемь месяцев лечения были получены следующие данные:

- частота ИМП в группе эстриола (n = 50) значительно снизилась по сравнению с группой плацебо (n = 43): 0,5 и 5,9 эпизодов/пациентов-лет соответственно;
- *Lactobacillus* spp. отсутствовали во всех вагинальных культурах до начала терапии, но появились через один месяц у 22 (61%) из 36 пациенток группы лечения и ни у одной из пациенток группы плацебо;
- значение pH во влагалище снизилось с 5,5 до 3,8 в группе эстриола, но не изменилось значимым образом в группе плацебо;
- вагинальная колонизация *Enterobacteriaceae* spp. уменьшилась с 67 до 31% в группе эстриола и с 67 до 63% в группе плацебо.

Авторы пришли к выводу, что эстриол успешно предотвращает рецидивирующие ИМП у женщин в постменопаузе за счет коррекции вагинальной микрофлоры. В современных рекомендациях применению локальных эстрогенов отводится ведущую роль в профилактике рецидивирующей ИМП у женщин в постменопаузе. Для сокращения повторных эпизодов ИМП рекомендованы [8]:

- ежедневный или посткоитальный прием низких доз антимикробных препаратов;
- применение местных препаратов с эстрогенами;
- пероральный прием препаратов лактобактериями (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14).

Еще одним преимуществом локальных эстрогенов является безопасность препаратов при соблюдении инструкции по применению, поэтому Овестин отпускается без рецепта. При местном использовании эстриола быстро наступает созревание эпителия, и уже через две недели ежедневного использования всего одной дозы крема Овестин картина становится близкой к пременопаузальной.

Этот механизм также защищает от передозировки эстрогенов – зрелый эпителий, в отличие от атрофического, препятствует их всасыванию.

Эстриол – это эстроген с низкой биологической активностью, поэтому он оказывает более слабое стимулирующее действие на рост эндометрия по сравнению с эстрадиолом и обычно не вызывает вагинальных кровотечений. Метаанализ 12 исследований показал, что даже длительное (два года) применение интравагинального эстриола в постменопаузе не приводило к пролиферации эндометрия. Во всех 337 биопсиях, выполненных после начала терапии, констатировали атрофический характер эндометрия [9].

В настоящее время Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) рекомендует использовать низкодозированные вагинальные эстрогены женщинам при генитоуринарном синдроме в менопаузе (включая получающих системную МГТ) столь продолжительно, сколько это будет необходимо для снижения симптомов, поскольку низкодозированные вагинальные эстрогены крайне редко вызывают неблагоприятные эффекты.

При использовании системной МГТ и необходимости локального лечения эстрогенами допустимо следовать нескольким алгоритмам [10].

При легкой степени генитоуринарного синдрома в менопаузе в сочетании с системной МГТ местные препараты назначают два раза в неделю.

При средней тяжести генитоуринарного синдрома в менопаузе начинать лечение рекомендуется с приема препарата ежедневно в составе МГТ в течение двух-трех недель и затем переходить на поддерживающую терапию два раза в неделю.

При тяжелой степени генитоуринарного синдрома в менопаузе лучше сочетать местную и системную МГТ. После шести ме-

сяцев решается вопрос о типе продолжаемой терапии. Кроме того, пациенткам рекомендуется получить консультацию уролога, который может назначить препараты, повышающие тонус мышечной стенки мочевого пузыря (дистигмина бромид, толтеродин, оксibuтинин и др.).

Таким образом, локальные препараты с эстриолом показаны:

- при изолированном генитоуринарном синдроме в менопаузе;
- отказе пациентки от системной МГТ;

- наличии заболеваний, требующих осторожности в назначении системной МГТ (сосудистые катастрофы в анамнезе, болезни печени, отягощенный онкологический анамнез);

- отсутствии достаточного эффекта при проявлениях генитоуринарного синдрома в менопаузе от системной МГТ.

При атрофическом цистoureтритe, сопутствующем пролапсе тазовых органов, выраженном цистоцеле предпочтительнее использовать крем, содержащий эстриол, так как

с ним локальный эстроген попадает не только на слизистую проксимального отдела влагалища, но и на периуретральную область и, следовательно, оказывает более интенсивное влияние на уротелий. Кроме того, согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании, крайне важно широко и доступно информировать пациенток с генитоуринарным синдромом в менопаузе о том, что симптомы часто возобновляются, если прекратить лечение. ❁

## Литература

1. Wu X.R., Lin J.H., Walz T. et al. Mammalian uroplakins. A group of highly conserved urotelial differentiation-related membrane proteins // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. № 18. P. 13716–13724.
2. Протоицак В.В., Кукушкин А.В., Бабкин П.А. и др. Внутривезикулярная терапия рака мочевого пузыря: современное состояние проблемы // Онкоурология. 2011. № 3. С. 136–143.
3. Staack A., Hayward S.W., Baskin L.S., Cunha G.R. Molecular, cellular and development biology of urotelium as a basis of bladder regeneration // Differentiation. 2005. Vol. 73. № 4. P. 121–133.
4. Cifuentes L. Epithelium of vaginal type in the female trigone; the clinical problem of trigonitis // J. Urol. 1947. Vol. 57. № 6. P. 1028–1037.
5. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // Urology. 2003. Vol. 61. № 1. P. 37–49.
6. Bergnik E.W., Kloosterboer H.S., van der Vies H. Estrogen binding proteins in the fetal genital tract // J. Steroid Biochem. 1997. Vol. 20. № 4B. P. 1057–1060.
7. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 11. P. 753–756.
8. Geerlings S.E., Beerepoot M.A., Prins J.M. et al. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies // Infect. Dis. Clin. North Am. 2014. Vol. 28. № 1. P. 135–147.
9. Vooijs G.P., Geurts T.B. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1995. Vol. 62. № 1. P. 101–106.
10. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Коренная В.В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
11. Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Woman's Sexual Health and the North American Menopause Society // Maturitas. 2014. Vol. 79. № 3. P. 349–354.

## Atrophic Cystourethritis as One of the Facets of Genitourinary Syndrome

E.A. Gorbunova<sup>1</sup>, I.A. Apolikhina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena Alekseyevna Gorbunova, fiestagor@gmail.com

*Here we describe disorders of urination occurring in postmenopausal women. At present, physiological and anatomical changes developing in external sex organs, perineum, vagina, urethra and bladder in females deficient in estrogens and other sex hormones were united as 'genitourinary syndrome of postmenopause'. A new terminology approved by the International Gynecology Societies was determined in detail including terms traditionally used by urologists considering modern amendments issued by the international scientific societies. Symptoms, diagnostics and treatment of atrophic cystourethritis as one of manifestations of genitourinary syndrome of postmenopause were sequentially described. A need and importance of using estrogens in treating disorders of urination in postmenopausal females were justified.*

**Key words:** genitourinary syndrome, atrophic cystourethritis, estriol, estrogen, menopause, urinary incontinence, terminology, cystalgia, urothelium

# Овестин®

счастье зрелой жизни!

Эстриол



Реклама

**Овестин помогает устранить симптомы, вызванные дефицитом эстрогенов в период менопаузы:**



Сухость



Жжение



Недержание

крем и свечи



ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва,  
Пресненская наб. 6, стр.2,  
Бизнес-Центр «Империя Тауэр», 31 этаж

1 Инструкция по медицинскому применению Овестин свечи и крем  
Свидетельство о регистрации:  
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Хэлс» 22.07.2014  
01-2015-OVE-01-2017-RUS-058-SS

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера

*Ведущие российские эксперты в области акушерства, гинекологии, дерматовенерологии, молекулярной диагностики и клинической фармакологии обсудили проблему инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. В рамках междисциплинарного симпозиума были рассмотрены современные методы профилактики, диагностики и лечения вагинальных инфекций вне и во время беременности. Особое внимание было уделено вопросам снижения риска развития антибиотикорезистентности.*

## **Вагинальные выделения и генитальные инфекции. Мнение гинеколога, дерматовенеролога и акушера-гинеколога**

**А**ктуальные вопросы лечения вагинальных инфекций осветили в своем совместном выступлении ведущие российские эксперты – президент Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ», профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ Михаил Александрович ГОМБЕРГ, врач акушер-гинеколог высшей категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН Ольга Анатольевна ПУСТОТИНА и профессор кафедры акушерства и гинекологии РМАПО, вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии Светлана Ивановна РОГОВСКАЯ.

Как отметила профессор С.И. Роговская, выделения из влагалища, дискомфорт и зуд в половых органах могут быть обусловлены

заболеваниями как самого влагалища (вагинитами), так и непосредственно шейки матки (цервицитами). Однако причинами выделений и дискомфорта также могут быть кожные соматические заболевания (склероатрофический лихен, псориаз) и целый ряд других причин (неспецифический вагинит, контактный дерматит).

**Эпидемиология.** По данным, которые привел профессор М.А. Гомберг, наиболее распространенной ИППП у женщин репродуктивного возраста является хламидиоз (6%), реже обнаруживаются трихомониаз (3%), генитальный герпес (2%), гонорея (1%), сифилис (0,3%). Очень часто (по данным современной литературы, от 7 до 72%) этиологический фактор установить не удается.

**Диагностика.** Стратегия ведения пациенток с вагинальными ин-

фекциями базируется на данных доказательной медицины. Следует начинать с тщательного сбора анамнеза. Необходимо выяснить, когда появились симптомы, проходила ли пациентка обследование раньше, использует ли она спринцевание, тампоны, барьерные контрацептивы. Важно установить ритмичность появления симптомов, объем и консистенцию выделений, наличие лихорадки и боли, диспареунии, аллергических заболеваний и факт беременности.

Дифференциальная диагностика вагинальных выделений нередко вызывает затруднения у практикующего врача, поскольку урогенитальные инфекции зачастую не имеют специфических клинических симптомов, а на вагинальную флору влияет множество факторов (прием медикаментов, изменение иммунных механизмов, вагинальная концентрация эстрогенов и др.). Прерогатива клинициста – на основании жалоб,



### III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

правильно собранного анамнеза и осмотра поставить клинический диагноз, который этиологически будет подтвержден или опровергнут при проведении комплексного лабораторного обследования. По мнению профессора О.А. Пустотиной, многое зависит от опыта практикующего врача, его знаний и умений.

При выборе методов диагностики и лечения вагинальных инфекций, в том числе и ИППП, практикующий врач должен руководствоваться наиболее авторитетными профессиональными рекомендациями. Среди них – международные руководства по ИППП, подготовленные экспертами Всемирной организации здравоохранения, Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC 2010, 2014), национальные рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) и др. Своевременным для акушерско-гинекологической и дерматовенерологической служб стал выход в свет в 2014 г. нового руководства для практикующего врача «Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция» под редакцией профессоров С.И. Роговской и Е.В. Липовой.

**Хламидийная инфекция.** Урогенитальная хламидийная инфекция очень часто (до 90% случаев) протекает бессимптомно и может стать причиной цервицита, уретрита, воспалительных заболеваний органов малого таза. В Европейском руководстве по ведению больных инфекциями, вызванными *Chlamydia trachomatis*, для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза рекомендуется один из следующих антибиотиков:

- доксициклин 100 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней или
- азитромицин 1 г внутрь однократно.

В качестве альтернативы указан курс лечения джозамицином (Вильпрафен) в дозе 500–1000 мг внутрь два раза в сутки в течение семи дней или другим макролидом в соответствующей дозе.

По мнению экспертов, доксициклин – надежный, дешевый и поэтому наиболее популярный среди врачей препарат. Клинические данные подтверждают результаты метаанализа, которые свидетельствуют о сопоставимой эффективности доксициклина и азитромицина в лечении хламидийной инфекции<sup>1</sup>.

Во всех международных и национальных рекомендациях указывается, что доксициклин лучше назначать в форме моногидрата, которая характеризуется более высокой безопасностью и переносимостью, чем гидрохлорид. Наиболее известным представителем доксициклина моногидрата является препарат Юнидокс Солютаб. В форме Солютаб активное вещество заключено в микросфере. Это принципиальное отличие позволяет защитить действующее вещество от неблагоприятного воздействия желудочных кислоты и ферментов. Таким образом достигаются высокая биодоступность, удобство приема и дозирования препарата.

Хламидийная инфекция встречается у 10% беременных, способствуя повышению риска преждевременных родов, а при наличии хламидий в цервикальном канале риск инфицирования плода достигает 70%. Большинство препаратов для лечения хламидийной инфекции (доксициклин, фторхинолоны, хинолоны, кларитромицин, рокситромицин,

эритромицин) беременным противопоказаны. Согласно рекомендациям Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections) 2012 г. и рекомендациям РОАГ 2014 г., для лечения хламидийной инфекции у беременных целесообразно применять азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно. К альтернативным препаратам отнесены:

- джозамицин в дозе 500–1000 мг/сут в течение семи дней;
- амоксициллин в дозе 500 мг четыре раза в сутки в течение семи дней.

**Микоплазменная инфекция.** Микоплазменная инфекция вызывает схожие с хламидийной клинические проявления. Так, *Mycoplasma genitalium* в 13 раз увеличивает вероятность развития воспалительных заболеваний малого таза. В соответствии с международными рекомендациями *Mycoplasma genitalium* – это облигатный возбудитель, который требует обязательной эрадикации независимо от симптомов, лечение также должны пройти половые партнеры пациентов. При этом *Mycoplasma genitalium* плохо поддается лечению используемыми при воспалительных заболеваниях малого таза препаратами – цефокситином и доксициклином. Доказано, что и одномоментный прием 1,0 г азитромицина при *Mycoplasma genitalium* малoeffективен<sup>2</sup>.

В целом же наиболее эффективными препаратами для элиминации генитальных микоплазм считаются доксициклин и джозамицин. Результаты российского открытого многоцентрового несравнительного исследования продемонстрировали высокую эффективность джозамицина (Вильпрафена) при лечении уро-

ГИНЕКОЛОГИЯ

<sup>1</sup> Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Transm. Dis. 2002. Vol. 29. № 9. P. 497–502.

<sup>2</sup> Weinstein S.A., Stiles B.G. A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of *Mycoplasma genitalium* // Sex. Health. 2011. Vol. 8. № 2. P. 143–158.

генитальных инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*<sup>3</sup>. Назначение джозамицина (Вильпрафена) в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней способствовало излечению пациентов в 96% случаев.

Следует отметить, что джозамицин разрешен в качестве препарата выбора для лечения микоплазменной инфекции у беременных. **Гонококковая инфекция.** Наличие гонококковой инфекции у пациентов, которая зачастую протекает малосимптомно, должно подтверждаться выявлением возбудителя – *Neisseria gonorrhoeae*. С этой целью рекомендуется использовать молекулярно-биологические методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

Выбор антибиотика весьма затруднителен в связи с выявленной в нашей стране высокой устойчивостью *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам<sup>4</sup>. Единственный класс антибиотиков, который рекомендуется для лечения гонореи, – цефалоспорины. Однако из-за роста резистентности гонококка к цефалоспоринам неосложненную гонорею следует лечить комбинацией цефтриаксона (500 мг в/м) и азитромицина (2,0 г внутрь)<sup>5</sup>.

Беременным лечение назначается на любом сроке гестации по схеме: цефалоспорины внутрь или в/м однократно + азитромицин 1–2 г внутрь однократно, а при непереносимости цефалоспоринов – цефтриаксон 500 мг в/м + азитромицин 2,0 г внутрь однократно.

**Цервицит.** Цервициты также относятся к частым причинам вагинальных выделений и отличаются сложной диагностикой. Согласно результатам современных исследований, в каждом втором случае цервициты инициируются двумя

возбудителями – хламидией и гонореей. Рекомендованная схема лечения цервицитов хламидийной, гонорейной и микоплазменной этиологии аналогична схеме лечения неосложненного урогенитального хламидиоза.

Однако зачастую на практике приходится иметь дело с острыми или хроническими цервицитами неустраненной этиологии, для лечения которых оптимальный препарат должен включать наиболее частых возбудителей вероятных инфекций. Таким препаратом является амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб), который активен в отношении анаэробов и аэробов, а также стафилококков, гонококков, гемофильной и кишечной палочки и имеет широкий спектр действия за счет грамотрицательных бактерий (*Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*). Во всех международных рекомендациях при цервицитах неустраненной этиологии показаны ингибиторозащищенные пенициллины, в частности амоксициллин/клавуланат. Тактика антибактериальной терапии цервицита неустраненной этиологии предусматривает использование следующей комбинации препаратов:

- амоксициллин (Флемоклав Солютаб) – 1000 мг два раза в сутки в течение десяти дней;
- джозамицин (Вильпрафен) – 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней;
- доксициклин (Юнидокс Солютаб) – 200 мг в один-два приема в первый день лечения, затем по 100 мг ежедневно.

**Смешанные бактериальные и грибковые инфекции.** Аномальные вагинальные выделения зачастую бывают вызваны смешанными бактериальными

и грибковыми инфекциями, что предполагает использование препарата с широким спектром действия – антибактериальным, противопаразитарным и фунгицидным эффектом. По мнению экспертов, к таким комбинированным лекарственным средствам относятся препараты семейства Нео-Пенотран, в состав которого входят метронидазол, оказывающий антибактериальное и противопаразитарное действие, и миконазол, обладающий противогрибковым эффектом. Метронидазол активен в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, анаэробных бактерий, включая анаэробный стафилококк. Миконазола нитрат обладает широким спектром активности, особенно в отношении патогенных грибов и грамположительных бактерий.

Препараты семейства Нео-Пенотран (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л) отличаются дозировкой и составом.

Нео-Пенотран (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) назначают два раза в сутки в течение 7–14 дней для лечения бактериального вагиноза и хронических рецидивирующих вагинитов различной этиологии. Это возможно благодаря высокой суточной дозировке метронидазола и миконазола.

Нео-Пенотран Форте (метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг) используют для лечения бактериального вагиноза и острых вагинитов различной и смешанной этиологии. Препарат принимают один раз в день в течение семи дней. Режим приема один раз в день увеличивает комплаенс (приверженность пациенток лечению и соблюдение схемы).

<sup>3</sup> Гомберг М.А., Гуцин А.Е., Бурцев О.А. Клинические особенности течения и лечение уретрита у мужчин, вызванного *Mycoplasma genitalium* // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 5. С. 72–76.

<sup>4</sup> Соломка В.С. Динамика чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Российской Федерации в 2010–2013 гг., к антимикробным препаратам, применяемым для лечения гонококковой инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 93–99.

<sup>5</sup> Bignell C., Uneto M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults // Int. J. STD AIDS. 2013. Vol. 24. № 2. P. 85–92.

## III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

Нео-Пенотран Форте Л помимо метронидазола 750 мг и миконазола 200 мг содержит анестетик лидокаин. Лидокаин обеспечивает моментальный обезболивающий эффект, что особенно востребовано при ярко выраженной симптоматике зуда, жжения и боли. Препарат показан для лечения бактериального вагиноза и острых вагинитов различной, в том числе смешанной, этиологии (один раз в сутки в течение семи дней). Нео-Пенотран Форте Л можно также применять перед хирургическим вмешательством для профилактической санации и местного обезболивания.

Эксперты назвали весьма перспективным новый препарат Гайномакс (тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг) в качестве эффективного средства для лечения кандидоза и трихомониаза. Согласно клиническим исследованиям, терапия Гайномаксом способствует элиминации возбудителя в 93% случаев. Еще одно достоинство препарата – экспресс-лечение (курс лечения – три дня, по одному вагинальному суппозиторию утром и на ночь). Как уже отмечалось, к основным заболеваниям, сопровождающимся вагинальными выделениями, относятся цервициты, кандидозный вульвовагинит, трихомонадный вагинит и бактериальный вагиноз.

**Трихомонадный вагинит.** Трихомонадный вагинит, вызываемый *Trichomonas vaginalis*, считается одной из самых распространенных ИППП. Для диагностики трихомониаза применяются микроскопия, культуральный метод и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Европейское руководство по ведению больных с выделениями из влагалища (2011) рекомендует при трихомонадном вагините использовать следующую схему лечения:

- метронидазол по 400–500 мг внутрь два раза в сутки в течение пяти – семи дней или
- метронидазол 2 г внутрь однократно или

- тинидазол 2 г внутрь однократно.

Лечить трихомониаз у беременных необходимо начиная со второго триместра беременности. Прием препаратов перорально или внутривенно противопоказан. Беременным назначают метронидазол по 500 мг вагинально в течение семи дней.

**Бактериальный вагиноз.** Бактериальный вагиноз развивается вследствие дисбаланса микрофлоры влагалища, когда *Lactobacillus* spp. замещаются условно-патогенными микроорганизмами (например, *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp.). При бактериальном вагинозе повышается риск развития генитальных инфекций у женщин и осложнений беременности. Доказано, что бактериальный вагиноз служит кофактором развития папилломавирусной инфекции.

Из диагностических методов определения бактериального вагиноза наиболее предпочтительны четыре критерия Амселя – патологические выделения из половых путей, повышение pH > 4,5, положительный тест с КОН и присутствие «ключевых» клеток в вагинальном мазке при микроскопическом исследовании. Наличие двух и более критериев позволяет установить нарушение вагинального микробиоценоза.

Лечение проводится при наличии клинической симптоматики, перед хирургическим вмешательством и во время беременности. Препаратом выбора является метронидазол.

Далее эксперты рассмотрели наиболее оптимальные подходы к лечению бактериального вагиноза у беременных, который является одной из основных причин осложненного течения беременности, значимым фактором риска угрозы прерывания беременности, преждевременных родов. Согласно рекомендациям CDC (2010), всех беременных с клинической симптоматикой, а также бере-

менных высокого риска с бактериальным вагинозом без симптомов следует лечить системно с использованием метронидазола, клиндамицина местно или перорально.

Российские рекомендации ограничивают применение метронидазола и клиндамицина в первом триместре беременности, заменяя их на антисептики. Назначать же метронидазол и клиндамицин рекомендуется только местно и со второго триместра беременности. Беременные часто переносят несколько инфекций: бактериальный вагиноз с кандидозом или трихомониазом, поэтому, по мнению экспертов, препаратами первой линии при сочетанной инфекции являются препараты семейства Нео-Пенотран и Гайномакс. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность семейства Нео-Пенотран для лечения вагинальных инфекций у женщин, в том числе во втором и третьем триместрах беременности.

**Рецидивирующие инфекции.** Согласно американскому и европейскому руководству по ведению больных ИППП, при рецидивировании симптомов бактериального вагиноза и трихомониаза следует или поменять терапию (метронидазол/клиндамицин), или провести повторный курс стандартной терапии, или увеличить дозу препаратов. Безусловно, первоочередной задачей практикующего врача становится выявление и устранение факторов риска рецидивов.

В заключение эксперты подчеркнули, что показанием к лечению половых партнеров пациенток с вагинальными выделениями является наличие хламидийной, трихомонадной или гонорейной инфекции. При наличии бактериального вагиноза и кандидоза лечение партнеров проводится только по показаниям и на рецидивы этих заболеваний у женщин не влияет.

Гинекология

**Современные подходы к диагностике урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста**

Заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции Центрального НИИ эпидемиологии, к.б.н. Александр Евгеньевич ГУЩИН еще раз подчеркнул роль лабораторных методов в диагностике урогенитальных инфекций. С одной стороны, симптомы и клинические признаки не специфичны и не позволяют поставить диагноз, кроме того, в 30% случаев имеет место микст-инфекция. С другой стороны, инфекции могут протекать бессимптомно вплоть до развития осложнений. Синдром патологических влагалищных выделений сопутствует не только ИППП (5–10%), но и бактериальному вагинозу (30–40%), вульвовагинальному кандидозу (20–30%) и аэробному вагиниту (20–30%), который пока не состоялся как самостоятельная нозологическая форма. Наиболее распространенные ИППП, к которым относятся гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*), хламидиоз (*Chlamydia trachomatis*), урогенитальный трихомониаз (*Trichomonas vaginalis*), микоплазмоз (*Mycoplasma genitalium*), имеют сходные симптомы, клинические проявления и осложнения. Кроме того, эти заболевания локализованы в одном цервиковагинальном био-топе и имеют общие факторы риска заражения. Отличает их то, что

лечение проводится препаратами разных фармакологических групп. Методы лабораторной диагностики ИППП разнообразны (микроскопия, культуральный посев, молекулярно-биологический метод и др.), их важной характеристикой является диагностическая чувствительность и специфичность. На сегодняшний день установлено, что для уропатогенов вышеобозначенных ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) самые высокие показатели чувствительности и специфичности дают молекулярно-биологические методы. Среди них одними из самых результативных считаются ПЦР в реальном времени и NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), с помощью которых выявляются ДНК/РНК возбудителей.

Далее докладчик рассмотрел современные методы лабораторной диагностики кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза и аэробного вагинита, акцентировав внимание участников симпозиума на возможностях теста «Флороценоз» в количественной оценке условно-патогенных микроорганизмов.

Вульвовагинальный кандидоз – это воспаление вульвы и влагалища, вызванное инвазией грибов рода *Candida*. По мнению А.Е. Гущина, клинические признаки вульвовагинального кандидоза, за исключением гиперемии слизистой влагалища, имеют низкую диагностическую чувствительность. Ключевым фактором является лабораторная диагностика, которая включает микроскопию мазка, культуральный метод и ПЦР.

Диагностическая чувствительность микроскопической диагностики достигает лишь 70%. Культуральная диагностика считается золотым стандартом, поскольку обладает высокой чувствительностью, способностью определять

вид гриба и чувствительность к антимикотическим препаратам. При этом культуральная диагностика – это длительная процедура, особенно с использованием таких дополнительных компонентов, как видовое определение и идентификация чувствительности к препаратам. Метод ПЦР-диагностики отличается от культурального исследования быстрым конечным результатом, хотя при этом отсутствует возможность оценивать концентрацию грибов и кандидоносительство от манифестной формы. Благодаря разработанному тесту «Флороценоз» появилась возможность выявлять основные виды грибов рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*) в количественном формате. Предел обнаружения составляет  $10^2$  КОЭ/мл. Отсутствие клинической картины при  $10^2$  КОЭ/мл свидетельствует о кандидоносительстве. Наличие только клинической картины дает основание врачу искать иную этиологию вагинита. Тест имеет 100%-ную диагностическую чувствительность и 90%-ную диагностическую специфичность.

Бактериальный вагиноз – это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии в результате полной или частичной замены лактобактерий анаэробными микроорганизмами. Стандартная диагностика бактериального вагиноза основывается на клинических критериях Амсея и лабораторных критериях Ньюджента (система оценки препарата, окрашенного по Граму). Однако, как показывают данные анкетирования практикующих гинекологов за рубежом, оба критерия используют лишь 6% специалистов, а в России метод Ньюджента освоен лишь в единичных лабораториях.

Поскольку разные штаммы гарднереллы характеризуются разным патогенетическим процессом, *Gardnerella vaginalis* может выделяться у 30–60% женщин с нормальной микрофлорой, а следовательно, качественное ПЦР-исследование

гинекология

Значительная часть инфекций влагалища представлена микст-инфекцией, в связи с чем проведение отдельных диагностических тестов недостаточно. И данные литературы, и собственный практический опыт подтверждают необходимость комплексного характера диагностики и лечения



### III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

на выявление *Gardnerella vaginalis* будет неинформативно. Диагностический тест «Флороценоз» позволяет определить количество ДНК гарднерелл и атопобиума, а также соотношение концентрации гарднерелл и атопобиума относительно лактобактерий. Возбудителями аэробного вагинита выступают энтеробактерии, стафилококки и стрептококки. Аэробный вагинит характеризуется мик-

роскопическими показателями, и классическая диагностика аэробного вагинита основана на микроскопии нативного препарата, которая в нашей стране не делается. Диагностика аэробного вагинита с помощью теста «Флороценоз» позволяет в количественном формате выявить и определить соотношение анаэробов относительно лактобактерий. Обязательна оценка с клинической симптоматикой.

Завершая выступление, А.Е. Гущин отметил, что значительная часть инфекций влагалища (до 30%) представлена микст-инфекцией, в связи с чем отдельные «классические» диагностические тесты не позволяют диагностировать несколько заболеваний<sup>6</sup>. И данные литературы, и собственный практический опыт подтверждают необходимость комплексного характера диагностики и лечения.

#### Проблема резистентности, рациональные подходы к фармакотерапии вагинальных инфекций. Взгляд клинического фармаколога

Рост резистентности патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам вызывает все больше опасений и представляет собой серьезную угрозу. При этом лечащий врач рассматривает проблему резистентности к антибактериальной терапии с точки зрения длительности лечения, повышенного риска развития осложнений и рецидивов. Для микробиолога резистентность к антибактериальной терапии ассоциируется с обнаружением в генетическом материале маркерных генов, которые определяют резистентность к антибиотикам, и с увеличением минимальной подавляющей концентрации. Для фармаколога эта проблема имеет особое значение в связи с изменением фармакодинамического индекса, то есть с необходимостью корректировать дозу, схему и режим применения антибиотика. Профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александр Сергеевич ДУХАНИН напомнил, что для лечения вагинальных инфекций применяется несколько групп топических препаратов. Первая группа представлена антианаэробными препаратами – метронидазолом, тинидазолом, тернидазолом. Это синтетические препараты, резистентность к кото-

рым развивается гораздо медленнее, чем к антибиотикам. Еще одна их немаловажная особенность заключается в отсутствии перекрестной резистентности с каким-либо другим классом антибиотиков. Вторая группа – это антибиотики с антианаэробным действием (например, клиндамицин). Третья группа представлена антибиотиками, активными в отношении аэробной грамотрицательной флоры, – неомицином, полимиксином В. Из системных антибиотиков для лечения вагинальной инфекции используются ингибиторозащищенные пенициллины, доксициклины, макролиды.

Антимикробный препарат имеет свою мишень действия, и его антибактериальный эффект пропорционален числу распознанных и связанных с антибиотиком мишеней, которые находятся внутри бактериальной клетки. Идеальный антибиотик находит и связывается только со своей мишенью и воздействует только на бактериальную клетку, не влияя на функционирование человеческой клетки. Однако антибиотики не смогли пока стать идеальными лекарственными средствами, и тому есть три причины.

Первая связана с развитием аллергической реакции. Необычная мишень требует необычного строения молекулы лекарственного

вещества. Взаимодействие мишени с лекарственным веществом описывается как «ключ – замок». Необычная форма лекарственного средства распознается иммунной системой как антиген, что вызывает аллергические реакции немедленного типа. Аллергические реакции, например, характерны для бета-лактамов. В этом отношении наиболее безопасны макролиды. «Джозамицин имеет уникальную структуру, но при этом он способен находить только свою единственную мишень и потому не распознается как антиген», – пояснил профессор А.С. Духанин.

Вторая причина обусловлена тем, что антибиотики угнетают рост и размножение микроорганизмов не только в очаге инфекций, но и в других местах, где растет микрофлора. Наиболее характерный побочный эффект – это антибиотик-ассоциированная диарея. Избежать этого побочного эффекта можно путем применения топических интравагинальных форм. Антибиотикорезистентность стала третьей причиной, приводящей к тому, что эффективность антибактериальной терапии с годами снижается. Механизмы резистентности антимикробного препарата заключаются в модификации мишени действия, снижении концентрации антимикробного препарата внутри бактериальной клетки и формировании биопленки. Биопленка представляет собой своеобразный диффузный барьер, который мешает проникновению

гинекология

<sup>6</sup> Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. 2013. Vol. 15. № 2. P. 104–108.

антибиотиков<sup>7</sup>. Для зрелой биопленки также характерно снижение метаболизма<sup>8</sup>. Биопленки отличаются гетерогенностью. Это микробное сообщество, которое способно обмениваться генетическим материалом, отвечающим за резистентность<sup>9</sup>.

Пути преодоления резистентности предусматривают:

- двухэтапную терапию – антимикробный препарат + аскорбиновая кислота;
- увеличение дозы и кратности приема антибиотика;
- смену антимикробного препарата;
- комбинированную терапию.

Метронидазол – эталонный антианаэробный синтетический препарат, выпускающийся в разных лекарственных формах. Доказано, что за 35 лет существования таблетированного метронидазола на фармрынке у патогенных микроорганизмов выработалась определенная резистентность к таблеткам метронидазола. Поскольку метронидазол относится к дозозависимым антибиотикам, для преодоления резистентности к нему следует повышать дозу препарата и сокращать кратность приема. Высокие дозы метронидазола в таблетках плохо переносятся, что сказывается на снижении приверженности пациенток терапии. Можно назначать препарат интравагинально в дозах 500 мг два раза в сутки или 750 мг один раз в сутки. Однако уменьшить кратность приема, не снижая при этом эффективность терапии, нельзя, поскольку для полноценной эрадикации возбудителей с помощью метронидазола требуется семь дней.

Для снижения риска развития антибиотикорезистентности с помощью уменьшения курса терапии предлагается использовать интравагинально препарат тинидазол. Особенность тинидазола заклю-

Наиболее эффективны в отношении урогенитальной хламидийной инфекции у небеременных пациенток доксициклина моногидрат, джозамицин, азитромицин, генитальных микоплазм – доксициклина моногидрат и джозамицин. При сочетании бактериального вагиноза и вагинального кандидоза/трихомониаза целесообразно применение вагинальных суппозиториях семейства Нео-Пенотран, а также нового препарата Гайномакс

чается в коротком курсе применения, который составляет три дня. Пути преодоления резистентности предполагают проведение комбинированной терапии – антибиотик с антимикробиком. Наиболее рациональной комбинацией считается сочетание метронидазола с миконазола нитратом и тинидазола с тиоконазолом. По словам профессора А.С. Духанина, целесообразно назначать вагиналь-

ные суппозитории Нео-Пенотран Форте (метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг) один раз в сутки в течение семи дней или вагинальные суппозитории Гайномакс (тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг) два раза в сутки в течение трех дней. «Нео-Пенотран Форте и Гайномакс являются препаратами выбора для снижения риска резистентности», – констатировал докладчик, завершая выступление.

### Заключение

**И**нфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта являются одной из основных причин снижения качества жизни и нарушения репродуктивной функции женщин. На настоящий момент, согласно российским и зарубежным профессиональным руководствам, наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения урогенитальной хламидийной инфекции у небеременных пациенток считаются азитромицин, доксициклина моногидрат и джозамицин. Для антибактериальной терапии цервицита неустановленной этиологии предусматривается также использование амоксициллина/клавуланата. Наиболее эффективными препарата-

ми для элиминации генитальных микоплазм признаны доксициклина моногидрат и джозамицин. Джозамицин является препаратом выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекций у беременных.

В случаях сочетания бактериального вагиноза с вагинальным кандидозом или трихомониазом целесообразно применение вагинальных суппозиториях семейства Нео-Пенотран (Нео-Пенотран, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л), а также нового препарата Гайномакс. Короткий трехдневный курс лечения вагинальными суппозиториями Гайномакс (тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг два раза в сутки) способствует повышению приверженности лечению пациенток и снижению риска развития антибиотикорезистентности. ❧

<sup>7</sup> Bjarnsholt T., Ciofu O., Molin S. et al. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed? // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12. № 10. P. 791–808.

<sup>8</sup> Nguyen D., Joshi-Datar A., Lepine F. et al. Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria // Science. 2011. Vol. 334. № 6058. P. 982–986.

<sup>9</sup> Del Pozo J.L., Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections // Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 82. № 2. P. 204–209.



# Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ  
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>2,3</sup>



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

100 мг ЛИДОКАИН

Все вопросы по обращению препарата Нео-Пенотран® Форте Л на территории РФ следует направлять в ООО «Кофарм», Россия, 127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, дом 4, офис 6  
Тел.: +7 495 502 92 47

## Гайномакс (Тиоконазол + Тинидазол)



*Если вы цените время  
в лечении  
вагинальных инфекций*

НОВАЯ  
КОМБИНАЦИЯ



100 мг ТИОКОНАЗОЛ

150 мг ТИНИДАЗОЛ

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс (ЛП-00007)

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препаратов Нео-Пенотран® Форте Л (РУ ЛП-000486)

<sup>3</sup> По данным государственного реестра лекарственных средств от 2015 года.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препаратов Гайномакс и Нео-Пенотран® Форте Л  
Все вопросы по обращению препарата Гайномакс на территории РФ следует направлять в ООО «РАЙФАРМ», Россия, 127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, дом 4, офис 8. Тел.: +7 495 937 56 08



ООО «Ацино Рус». Россия, 127055, Москва, ул. Палиха, д. 10  
Тел.: +7 495 502 9247. [www.acino-pharma.com](http://www.acino-pharma.com)



# МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

16–17 ноября 2015 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Специализированная помощь в работе врача-педиатра

### Организаторы:

- Правительство г. Москвы
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

### В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

#### Технический организатор

Организационно-технические вопросы,  
участие в выставочной экспозиции  
ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70  
Электронная почта: mail@interforum.pro

#### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе  
Петряйкина Елена Ефимовна  
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9  
Административный корпус, кабинет 3  
Телефон: +7-903-170-23-69  
Электронная почта: lepet\_morozko@mail.ru

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

# ВАГИФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол  
СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ



## ЛЕЧЕНИЕ

- ✓ бактериального вагиноза
- ✓ бактериальных (неспецифических) вагинитов
- ✓ вагинитов, вызванных смешанной инфекцией (трихомонады, гарднереллы, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, микопlasма, уреapлазма)



Рег. уд. ЛП-001339

Реклама



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРМ М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)

Инструкция по медицинскому применению препарата Вагиферон®  
утверждена Минздравсоцразвития РФ (ЛП 001339-081211)



Отпуск по рецепту  
Информация для специалистов

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с текстом инструкции по медицинскому применению.

# Инъекционная эффективность в таблетках\*

при вагините,  
цервиците<sup>2,3</sup>



№1 в назначениях  
антибиотиков<sup>1</sup>

## Флемоклав Солютаб®

амокциллин / клавуланат

## Вильпрафен®

джозамицин

Флемоклав Солютаб® — активность  
в отношении 100% устойчивых  
к метронидазолу анаэробов<sup>4</sup>

Вильпрафен® — активность в отношении  
96-100% атипичных возбудителей<sup>5,6</sup>



ЛСР-000392/09 от 26.01.2009

\* С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача, №6, 2014г., стр. 4-6

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П № 012028-231013). (информация доступна на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)) 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб® (П N016067/01). (информация доступна на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)) 4. Puapermpoonsiri S., et al. In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis-associated anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997, 41: 2297-2299 5. Khamaganova IV et al Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2011 Jan-Feb; (1): 90-3. 6. Галкин и соавт. Клин микробиол антимикроб терап 2006 ; 8 (№4): 298-313.

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва.

РЕКЛАМА

109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7 (495) 737-07-55. Факс +7 (495) 737-07-53.

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях RUS/FLV/WLP/1/06.2015/Kashtanov/576

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ