

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2012

*акушерство и  
гинекология*

## Доказательная медицина

Клинические рекомендации  
по гиперпролактинемии

## Репродуктивное здоровье

Бесплодный брак:  
принципы диагностики и лечения

Современный подход к микронутриентной  
коррекции у беременных

## Инфекции

Эффективность противовирусной терапии  
при рецидивирующем простом герпесе

Алгоритмы ведения пациенток с ВПЧ-  
ассоциированными заболеваниями шейки матки

## Гормональная терапия

Препараты для лечения дисфункциональных  
маточных кровотечений

Роль ЗГТ в профилактике  
сердечно-сосудистых заболеваний

*femibion*<sup>®</sup>  
Забота о женском здоровье

**NATALCARE**

**Уникальный  
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности  
до 12-й недели



**Метафолин – активная форма  
фолиевой кислоты со 100% биодоступностью**

с 13-й недели беременности  
до конца периода лактации



**+ ДГК незаменима  
для развития мозга и зрения ребенка**

Реклама. Вексельшанс интернет-магазин. Не является лекарством. Товар, изготовленный из натуральных ингредиентов, не имеет срока годности.

Рег. уд. № 77.99.11.003.Е.000886.09.10 от 10.09.2010  
Рег. уд. № 77.99.23.3.У.994.2.09 от 06.02.2009

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1. Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908

www.drreddys.ru

# Достинекс®

НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ  
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ И  
ПОДАВЛЕНИИ ЛАКТАЦИИ



**Достинекс®** — клинически доказанная высокая степень эффективности и безопасности в лечении синдрома гиперпролактинемии<sup>1</sup>

**Достинекс®** — всего 2 таблетки на курс быстро и эффективно подавляют лактацию у большинства женщин<sup>2</sup>

**Достинекс®** — оригинальный каберголин с более чем 10-летним опытом успешного применения в России<sup>2</sup>

## Краткая информация по препарату Достинекс®

**Достинекс® (каберголин) таблетки.**

**Состав и форма выпуска:** каберголин 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке.

**Фармакологические свойства:** каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием.

**Показания к применению:** предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи; детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

**С осторожностью назначать при:** артериальной гипертензии, развившейся на фоне беременности; тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме Рейно; пептической язве, желудочно-кишечных кровотечениях; тяжелой печеночной недостаточности; тяжелых психотических или когнитивных нарушениях (в т.ч. в анамнезе); симптомах нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений (в т.ч. в анамнезе); одновременном применении с препаратами, оказывающими гипотензивное действие.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, во время еды. Предотвращение лактации: 1 мг однократно в первый день после родов. Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг два раза в сутки через каждые 12 часов в течение 2-х дней. Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю или в два приема. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

**Побочные действия:** наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются незначительными или среднетяжелыми.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией<sup>3</sup>

## Список литературы:

1. Webster J. et al. A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. The New England Journal of Medicine 331:904-909, Oct. 1994.
2. Доскин В.А., Лещенко М.В. и соавт. Карманный справочник участкового педиатра. Изд-во Литтерра, 2010 г.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01.

123317, Россия, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: (495) 287 50 00, факс: (495) 287 53 00

[www.prolactin-info.ru](http://www.prolactin-info.ru)



**Достинекс®**  
(КАБЕРГОЛИН)

DOS-11-27



18-20 апреля 2012

г. Самара, МВК им. П. Алабина

7-й региональный научный форум

# ДИТЯ И МАМА САМАРА 2012

Организаторы



Москва Тел.: +7 (495) 921 44 07 | E-mail: md@rte-expo.ru  
Самара Тел.: +7 (846) 270 41 00 | E-mail: md@rte-samara.ru

[www.md.rte-expo.ru](http://www.md.rte-expo.ru)

Эффективная  
фармакотерапия.  
Акушерство и гинекология.  
1/2012

**Генеральный директор  
издательского дома  
Группы компаний «Медфорум»**  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

**Руководитель проекта**  
Е. КОНЕВА  
(kakoneva@yandex.ru)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**  
С.А. ЛЕВАКОВ, научный консультант  
Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,  
Н.В. ВАРТАПЕТОВА, И.Ю. ДЕМИДОВА,  
И.О. МАКАРОВ, Л.Е. МУРАШКО,  
О.А. МЫНБАЕВ, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА,  
В.Ф. ОРДЫНСКИЙ,  
А.К. РАГОЗИН, И.С. СИДОРОВА,  
Е.В. УВАРОВА, А.Л. УНАНЯН

**РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА**

**Шеф-редактор**  
О. ПАРПАРА

**Медицинский редактор**  
Л. ГОЛОВИНА

**Журналисты**  
С. ЕВСТАФЬЕВА, И. СМИРНОВ  
**Дизайнер**

Т. АФОНЬКИН  
**Фотосъемка**

И. ЛУКЬЯНЕНКО  
**Корректор**

Е. САМОЙЛОВА  
**Подписка и распространение**  
Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом  
Группы компаний «Медфорум»:**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 тыс. экз.

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.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Владислав КОРСАК:  
«Сегодня существуют технологии, позволяющие вылечить бесплодие» 4

## Лечение бесплодия

Т.В. ОВСЯННИКОВА, И.О. МАКАРОВ, Д.П. КАМИЛОВА  
Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения 7

А.А. ФЕОКТИСТОВ, Т.В. ОВСЯННИКОВА, Д.П. КАМИЛОВА  
Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия 10

## Коррекция нутритивного статуса беременных

О.А. ГРОМОВА  
Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных 14

Л.И. МАЛЬЦЕВА  
Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса  
беременных и кормящих женщин 20

## Гинекологическая эндокринология

Л.К. ДЗЕРАНОВА, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ  
Диагностика и лечение гиперпролактинемии:  
клинические рекомендации Международного эндокринологического  
общества и взгляд российских экспертов 28

## Терапия эндометриоза

М.В. АНТОНЕНКО, О.А. САПРЫКИНА  
Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов  
в терапии эндометриоза 34

## Инфекции

А.Е. ШУЛЬЖЕНКО, И.Н. ЗУЙКОВА  
Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем  
простом герпесе 36

*XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»  
Круглый стол компании «Гедеон Рихтер»*  
Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему 44

## Гормональная терапия

*XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»  
Семинар компании «Байер»*  
Гормоны на страже женского сердца 52

*Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии  
и менопаузе с международным участием  
Симпозиум компании «Эбботт»*  
Роль заместительной гормонотерапии в сохранении красоты  
и здоровья женщин зрелого возраста 58

*Симпозиум компании «Байер»*  
Лечение гинекологических заболеваний с позиции доказательной медицины 64

**Литература** 74

# Владислав КОРСАК: «Сегодня существуют технологии, позволяющие вылечить бесплодие»

*Согласно статистике, порядка 16–17% российских семей страдают бесплодием. О том, какую роль играют в решении этой проблемы вспомогательные репродуктивные технологии, насколько они эффективны и востребованы, с нашим корреспондентом беседует генеральный директор Международного центра репродуктивной медицины (МЦРМ), президент Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), доктор медицинских наук, профессор Владислав Станиславович КОРСАК.*



## **– Каков уровень современной репродуктивной медицины в России?**

– Уровень достаточно высокий, не уступает среднеевропейскому. Мое утверждение базируется на реальных фактах, ведь РАРЧ в течение 15 лет собирает сведения и ежегодно публикует отчеты о результатах работы российских центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сегодня в России есть все, что представлено и в зарубежных центрах, – квалифицированные специалисты, современное оборудование, доступны все расходные лабораторные материалы и среды для культивирования эмбрионов, необходимые лекарства. В последнее время в нашей стране стремительно растет число центров ВРТ, а по количеству лечебных циклов ВРТ Россия вот уже несколько лет входит в десятку лидеров среди европейских стран, занимая 7-е место. Однако наличие большого

количества выполняемых циклов не означает, что потребности наших граждан в данном виде медицинской помощи удовлетворены. Информативным показателем является число циклов ВРТ в расчете на 1 миллион населения. В среднем в Европе этот показатель составляет порядка 1000 циклов, в Финляндии – более 1700, в Бельгии и Дании – около 2500. Согласно данным РАРЧ, в 2009 г. в России было выполнено 288,7 циклов ВРТ. Этого недостаточно, необходимо выполнять как минимум в 4 раза больше лечебных процедур. Так что потребность в этом виде лечения у российских граждан по-прежнему очень высокая.

## **– Доступны ли данные процедуры все слоям населения?**

– Сегодня практически во всех российских регионах существуют специализированные центры и клиники ВРТ. Абсолютное большинство из них являются

## Актуальное интервью

негосударственными. Клиники, а всего их насчитывается более 100, имеют государственную лицензию, в них на высоком профессиональном и технологическом уровне проводится более 70% всех лечебных циклов. При этом возможности многих работающих центров ВРТ используются не в полном объеме. К сожалению, лечение с помощью ВРТ в нашей стране доступно еще далеко не всем нуждающимся. Одной из основных причин является стоимость лечения. Начиная с 2007 г. руководители государства в своих выступлениях неоднократно подчеркивали важность обеспечения нуждающихся россиян возможностью доступного лечения бесплодия с помощью ВРТ. В последнее время государственная поддержка борьбы с бесплодием возросла, например, в 2011 г. были выделены средства федерального бюджета на проведение почти 10 тысяч лечебных циклов. Эти денежные средства, в соответствии с законом о бюджетном финансировании, направлены в 14 центров федерального подчинения, 9 из которых находятся в Москве и Санкт-Петербурге, остальные – в Иванове, Екатеринбурге, Волгограде, Ростове-на-Дону. Примечательно, что 4 центра работают меньше года, а один только что открылся. Сложилась ситуация, при которой высококвалифицированные специализированные медицинские услуги можно получить фактически лишь в нескольких клиниках. Например, пациенты из Владивостока, где есть 2 центра, вынуждены лететь в Москву, минуя Благовещенск и еще десяток городов, где также есть центры ВРТ.

Отмечу и еще один социально-экономический аспект. Всем понятно, что зачать ребенка без участия мужчины невозможно. Но официальное освобождение от работы (больничный лист, справка о лечении) предоставляется только женщине, даже в слу-

чаях, когда причиной бесплодия является болезнь мужа. Супруги вынуждены во время лечения жить далеко от дома и не меньше месяца снимать жилье. Общие расходы граждан на такое лечение по федеральной квоте существенно превышают стоимость всего лечения в негосударственном центре, например, для жителей Дальнего Востока и Сибири эти расходы в 2–4 раза превышают стоимость лечения по месту жительства. В связи с этим пациенты часто вынуждены отказываться от выделенной квоты. В то же время они не могут воспользоваться государственной поддержкой для обращения в клинику по месту жительства, к врачам, которых они знают и квалификации которых доверяют.

**– В чем заключаются основные причины женского и мужского бесплодия?**

– ВОЗ выделяет 22 причины женского и 16 причин мужского бесплодия, включая так называемое «неустановленное», или «необъяснимое», бесплодие – этот диагноз ставится, когда никакой патологии доступными сегодня методами выявить не удалось, супруги считаются здоровыми, а беременность не наступает. Бесплодие – сложная проблема, до конца еще не изученная. Нередки ситуации, когда проблема есть у обоих супругов, и не одна. Разных комбинаций встречается очень много, поэтому точную диагностику причин провести трудно, а иногда и невозможно –

всегда есть вероятность того, что за выявленными заболеваниями скрывается еще и «неустановленная» причина.

**– Какие диагностические методы позволяют определять ту или иную форму бесплодия?**

– Для мужчин самым информативным является исследование спермы – спермограмма. Специалисты имеют возможность оценивать состояние клеток, от которых непосредственно зависит оплодотворение. Получить материал просто, а результаты анализа сразу указывают направление поиска причин, которые тоже не очень сложно установить. С женским бесплодием сложнее. Для получения ответа необходимо исследовать гормоны, регулирующие репродуктивную функцию, что нужно делать в определенные дни менструального цикла. Для оценки состояния органов женской половой сферы необходимы так называемые инвазивные вмешательства – диагностические операции, такие, например, как гистероскопия, лапароскопия. Чрезвычайно важно не «растягивать» во времени обследование – все исследования должны быть выполнены в течение 3 месяцев. Следует отметить, что сегодня существуют универсальные технологии, позволяющие преодолеть практически любое бесплодие, – это вспомогательные репродуктивные технологии, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются

Сегодня в России есть все, что представлено и в зарубежных центрах, – квалифицированные специалисты, современное оборудование, доступны все расходные лабораторные материалы и среды для культивирования эмбрионов, нужные лекарства. Необходимо, чтобы эти технологии были доступны всем бесплодным парам.

акушерство

## Лечение бесплодия

вне организма женщины. Подчеркну: необходимо, чтобы эти технологии были доступны всем бесплодным парам.

### – Какие методики ВРТ сегодня используются в центрах, какова их эффективность?

– Вспомогательные репродуктивные технологии включают экстракорпоральное оплодотворение, инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), рассечение оболочки эмбриона (хетчинг), донорство спермы и донорство ооцитов, донорство эмбрионов, суррогатное материнство, криоконсервацию гамет, эмбрионов, ткани яичника, преимплантационную генетическую диагностику (ПГД), операции для получения сперматозоидов из яичка, искусственную инсеминацию. По данным РАРЧ, частота наступления беременности в циклах ВРТ практически остается неизменной с 2006 г., снижение и подъем этого показателя наблюдаются в пределах 1–1,5%. В целом с помощью методов ВРТ ежегодно в стране рождается порядка 14 тысяч желанных детей.

### – Вы с сотрудниками центра ведете большую научно-исследовательскую и просве-

### дительскую работу. Насколько она была плодотворной в прошедшем году?

– За годы работы нашей небольшой группой написано и опубликовано более 200 статей, несколько книг, адресованных как коллегам, так и пациентам. У нас прошли обучение и подготовку более 40 специалистов из разных регионов страны. Наша группа участвовала в создании отделения ВРТ в новом Федеральном специализированном перинатальном центре, который был открыт в конце 2010 г. в Санкт-Петербурге, много времени было уделено подготовке специалистов. В течение всего года мы курировали и непосредственно участвовали в проведении лечебных циклов ВРТ по федеральным квотам. 928-я супружеская пара вступила в цикл в декабре 2011 г. Мы выполнили задание Минздрава России в срок и удовлетворены его результатами. В прошлом году нами было выпущено руководство по клинической эмбриологии, в котором рассказывается о работе нашей эмбриологической лаборатории. Когда мы работали над этой книгой, некоторые коллеги спрашивали: «Зачем вы раскрываете свои секреты?» Во-первых,

на наш взгляд, передача опыта – это то, что позволяет улучшить качество помощи больным людям, а бесплодие, несомненно, является болезнью, так что это наша миссия. Во-вторых, успех ЭКО зависит от точности соблюдения всех нюансов технологии, а для этого нужны не только способности, но и обучение, работа вместе с опытными специалистами. Таким образом, мы открыты и для коллег, и для пациентов.

### – Каким был прошедший год для возглавляемой Вами Российской ассоциации репродукции человека?

– В прошлом году наше профессиональное сообщество отметило несколько знаменательных дат: 25-летие ЭКО в России, 20-летие РАРЧ, 15-ю годовщину создания Регистра центров ВРТ РАРЧ. Празднование этих событий происходило во время XXI ежегодной конференции Российской ассоциации репродукции человека. В ней приняла участие Е. Донцова – первый советский «ребенок из пробирки». Она приехала с сыном – замечательным мальчуганом, который появился на свет обычным путем. В конференции участвовали около 1000 специалистов со всех уголков страны, а также из стран ближнего и дальнего зарубежья.

### – Что самое важное в решении проблемы бесплодия?

– Как я уже говорил, бесплодие – это болезнь, которую в ближайшее время вряд ли удастся окончательно победить. Но с ней можно и нужно бороться. Для преодоления бесплодия очень важно, как сказал в своем выступлении на Экономическом форуме в Красноярске президент страны Д.А. Медведев, чтобы «наши граждане имели возможность выбора врача и лечебного учреждения вне зависимости от его формы собственности и места нахождения».

*Беседовала С. Евстафьева*

# NB

Национальный регистр центров ВРТ РАРЧ располагает данными о 41 тысяче циклов, проведенных в России в 2009 г., известно о наступлении 13 220 беременностей. В программе ЭКО (данные 2009 г.) частота наступления беременности в расчете на цикл составила 33%, в расчете на пункцию – 34,4%, на перенос эмбрионов – 37,5%. В программе ИКСИ данные показатели составили соответственно 32,6%, 33,4% и 35,9%. Частота наступления беременности в программе «Донорство ооцитов» в расчете на цикл отмечалась в 43,2%, на перенос эмбрионов – в 45,8%. Эти же показатели в программе переноса размороженных эмбрионов равнялись в расчете на цикл 24,9%, на перенос эмбрионов – 26,6%. В программе ПГД частота наступления беременности в расчете на цикл составила 29%, на пункцию – 29,3%, а на перенос эмбрионов – 33,3%. В 2009 г. в 44 центрах ВРТ в результате 524 циклов с участием суррогатных матерей наступило 216 беременностей.

# Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения

Д. м. н., проф. Т.В. ОВСЯННИКОВА<sup>1, 2</sup>, д. м. н., проф. И.О. МАКАРОВ<sup>2</sup>,  
к. м. н. Д.П. КАМИЛОВА<sup>1</sup>

**Б**есплодный брак, значительно влияя на демографические показатели, приобретает не только медико-биологическое, но и социальное значение. Характер изменения демографических показателей ставит проблему бесплодного брака в ряд наиболее важных в современной медицине практически во всех регионах РФ.

Бесплодный брак – отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение одного года регулярной половой жизни без применения каких-либо методов контрацепции.

Снижение эффективности лечения бесплодия в РФ зависит от следующих факторов:

- отсутствие у врачей, занимающихся проблемой бесплодного брака, достаточной информации о программах и современных методах лечения;
- недостаточное количество квалифицированных специалистов;
- отсутствие взаимодействия между врачами женских консультаций, центров планирования семьи и гинекологических стационаров, занимающихся лечением бесплодия, – с одной стороны, и специалистами центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – с другой.

Кроме того, важными параметрами, влияющими на эффективность лечения бесплодия, являются возраст женщины и продолжительность бесплодного брака [2]. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования убедительно свидетельствуют о том, что репродуктивный возраст женщины ограничен. Так, если в популяции у женщин до 30 лет в течение одного года регулярной половой жизни без предохранения спонтанная беременность наступает в 80% случаев, до 40 лет – в 25%, то после 40 лет – не более чем в 10% случаев [1, 5].

*Актуальность проблемы бесплодного брака объясняется высокой частотой этой патологии среди супружеских пар репродуктивного возраста. Частота бесплодных браков, согласно данным зарубежных и отечественных авторов, составляет 8–17% и не имеет тенденции к снижению. Ежегодно в мире регистрируется 2–2,5 млн новых случаев мужского и женского бесплодия [1, 3, 5]. В статье предлагаются алгоритмы обследования и лечения бесплодных супружеских пар.*

В группы риска в отношении возможного бесплодия входят:

- пациентки старше 35 лет;
- супружеские пары при длительности бесплодия в этом и предыдущих браках более 5 лет;
- женщины с невынашиванием беременности в анамнезе;
- контингент женщин с нейроэндокринными нарушениями менструального цикла;
- пациентки с воспалительными заболеваниями женских половых органов, перенесенными до брака и в текущем браке;
- женщины с подтвержденным генитальным эндометриозом;
- пациентки после оперативных вмешательств на женских половых органах, особенно проведенных лапаротомическим

доступом и/или в экстренном порядке.

Данный контингент пациенток нуждается в углубленном обследовании, даже если при обращении в лечебное учреждение еще не стоит вопрос о лечении бесплодия. Такое обследование представляет собой программу активного выявления потенциально бесплодных супружеских пар.

Проводя обследование и лечение бесплодной супружеской пары, следует учитывать следующие основные положения стандартных протоколов:

- при соблюдении алгоритма диагностики бесплодия (ВОЗ, 1998) причины бесплодия следует устанавливать в течение 3–4 месяцев с момента обращения супружеской пары;
- гинеколог и уролог-андролог работают в тесном контакте, проводя одновременное обследование обоих супругов и постоянно сравнивая результаты обследования;
- после уточнения диагноза длительность непрерывного лечения

бесплодия до применения ВРТ не должна превышать 1–1,5 лет;

- в зависимости от причины бесплодия в браке средняя частота наступления беременности при применении традиционных методов терапии (без использования ВРТ) составляет 30–35% и зависит от причин бесплодного брака;
- в случае неэффективности проводимой традиционной терапии в течение 1–1,5 лет решается вопрос о направлении супружеской пары в клинику ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение).

## Алгоритм обследования женщин, состоящих в бесплодном браке

1. *Анамнез:* сведения о количестве браков, характере бесплодия (первичное/вторичное), длительности бесплодия, количестве беременностей в браках, их исходах и осложнениях. Особенности менструальной функции, нарушения менструального цикла, вероятные причины и длительность. Анализ предыдущего обследования и лечения, применения противозачаточных средств и лекарственных препаратов, влияющих на фертильность. Экстрагенитальные заболевания и оперативные вмешательства, в том числе гинекологические; воспалительные заболевания женских половых органов. Особенности сексуальной жизни. Влияние факторов окружающей среды, профессиональных вредностей, вредные привычки (алкоголь, наркотики).

2. *Клиническое обследование:* определение ИМТ (индекс массы тела); наличие гирсутизма; степень развития молочных желез и выделения из них; состояние щитовидной железы, кожных покровов и слизистых; оценка общего состояния, гинекологический статус.

3. *Инфекционный скрининг:* исследование на наличие хламидии, микоплазмы генитальной, гонореи, трихомонад, уреаплазмы, бактериологический посев из половых органов – исследование флоры и определение ее чувствительности к антибиотикам, мазок на степень чистоты.

4. *TORCH-комплекс:* определение антител IgG и IgM к краснухе, ток-

соплазмозу, ВПГ (вирус простого герпеса) 1 и 2 типов, ЦМВ (цитомегаловирус).

5. *Гормональный скрининг:* определение уровней Прл (пролактин), ЛГ (лютеинизирующий гормон), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), эстрадиола, тестостерона, кортизола, 17-ОП (17-оксипрогестерон), ДЭАС (дегидроэпиандростерон-сульфат), ТТГ (тиреотропный гормон), Т4 своб. (свободный тироксин), АТ-ТГ (антитела к тиреоглобулину) и АТ-ПО (антитела к тиреоидной пероксидазе) проводится на 3-й день цикла при регулярных менструациях и на любой день – при нарушениях менструального цикла. АМГ (антимюллеров гормон) определяется по показаниям [3].

6. *Ультразвуковое исследование* органов малого таза, молочных желез у женщин до 45 лет и, при наличии показаний, щитовидной железы.

7. *Рентгенологические методы:* краниограмма, КТ (компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография), маммография (женщинам старше 40 лет). ГСГ (гистеросальпингография) проводится однократно для определения состояния полости матки и маточных труб.

8. *Гидросонография* не является информативным методом для пациенток с бесплодием при первичном обследовании и заменяет ГСГ!

9. *Иммунологические методы* определения антител IgC, IgM, IgA в цервикальной слизи и МАР-тест при исследовании спермы мужа.

10. *Эндоскопические методы* обследования: лапароскопия и гистероскопия с последующим раздельным диагностическим выскабливанием и гистологическим исследованием соскобов являются обязательными при обследовании пациенток с бесплодием. Без проведения данного обследования у 45–70% женщин диагноз остается неуточненным, а лечение – неэффективным!

В случае невыполнения всей программы обследования диагноз бесплодия окончательно не может быть установлен и лечение начинать не рекомендуется, так как оно заведомо будет безуспешным.

## Алгоритм обследования мужчин, состоящих в бесплодном браке

1. *Анамнез:* количество браков; первичное/вторичное бесплодие; длительность бесплодия; предыдущее обследование и лечение по поводу бесплодия; системные заболевания (сахарный диабет, нервные и психические заболевания, туберкулез); лекарственные и другие методы терапии, влияющие на фертильность. Уточняются оперативные вмешательства на органах урогенитального тракта; ИППП (инфекции, передаваемые половым путем); врожденная и приобретенная патология репродуктивной системы; сексуальная и эякуляторная дисфункция; экологические факторы, профессиональные вредности и вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики).

2. *Клиническое обследование:* измерение роста и веса; определение наличия признаков гипогонадизма, гинекомастии; андрологическое обследование гениталий, паховой области и предстательной железы.

3. *Инфекционный скрининг:* см. алгоритм обследования женщин.

4. *Другие лабораторные методы:* исследование эякулята (развернутая спермограмма), МАР-тест, клинические анализы крови и мочи (по показаниям), анализ секрета простаты.

5. *Дополнительные методы исследования:* определение уровней Прл, ФСГ, тестостерона; термография мошонки; краниограмма и КГ (при подозрении на аденому гипофиза); тестикулярная биопсия.

В результате комплексного обследования бесплодной супружеской пары установлено, что женское бесплодие составляет 70–75%, мужское – 35–40%.

Сочетание женского и мужского бесплодия встречается у 30–35% супружеских пар.

## Этапы терапии бесплодного брака в зависимости от факторов бесплодия

Трубно-перитонеальный фактор  
Консервативному лечению в течение 6–12 месяцев подлежат

акушерство



пациентки после лапароскопической коррекции выявленной патологии: сальпингооовариолизиса, сальпингостомии, фимбриопластики при спаечном процессе I–II степени. В случае отсутствия беременности повторное оперативное лечение не показано и супружеская пара направляется в клинику ЭКО [4].

Пациентки с III–IV степенью спаечного процесса и патологией маточных труб после уточнения диагноза сразу направляются в клинику ЭКО.

#### Генитальный эндометриоз

После лапароскопического удаления очагов эндометриоза, эндометриодных кист яичников и сальпингооовариолизиса (в случае наличия спаечного процесса в малом тазу) в течение 3–6 циклов в зависимости от стадии эндометриоза проводится терапия агонистами гонадотропного релизинг-гормона (аГнРГ), Даноном, Неместрапом, эстрогенгестагенными препаратами. Наиболее эффективно применение при генитальном эндометриозе препаратов аГнРГ – Диферелина в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц или 11,25 мг 1 раз в 3 месяца. Длительность терапии колеблется от 3 до 6 месяцев. В случае отсутствия беременности в течение 12 и более месяцев после завершения комплексной терапии решается вопрос о направлении супружеской пары в клинику ЭКО.

Пациентки с генитальным эндометриозом при III–IV степени спаечного процесса с нарушением проходимости маточных труб направляются в клинику ЭКО на фоне проводимой медикаментозной терапии или сразу после ее окончания после консультации с гинекологом клиники вспомогательных репродуктивных технологий [1].

#### Миома матки и доброкачественные кисты яичников

Лапароскопическая миомэктомия (с/без подготовки аГнРГ) и при необходимости – стимуляция овуляции. Наблюдение не более 1–1,5 лет.

При проведении миомэктомии с помощью лапаротомии при отсутствии патологии маточных труб и спаечного процесса – наблюдение и стимуляция овуляции в течение 1–1,5 лет и последующая терапия методом ЭКО.

После удаления кист яичников при отсутствии патологии маточных труб – наблюдение и стимуляция овуляции по показаниям не более 1–1,5 лет.

#### Мужской и иммунный факторы бесплодия

В зависимости от показателей спермограммы и результатов обследования мужа возможно проведение ИСМ (инсеминация спермой мужа) или ИСД (инсеминация спермой донора) в течение 3–6 циклов. При неэффективной терапии показано ЭКО, причем в подавляющем проценте случаев – проведение процедуры ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) [5].

При сочетании женского и мужского бесплодия, учитывая длительное и безуспешное лечение, а также возраст женщины старше 35 лет, после уточнения факторов бесплодия супружеской паре рекомендуется лечение в клинике ЭКО.

#### Эндокринные формы бесплодия [5]

При отсутствии патологии маточных труб и спаечного процесса в малом тазу, учитывая характер гормональных нарушений (классификация ановуляции ВОЗ, 1998), при гиперпролактинемии показана терапия агонистами дофамина (бромэргокриптин, Достинекс), а при нормопролактинемии – стимуляция овуляции по стандартным протоколам в течение 1–1,5 лет. В случае отсутствия адекватного ответа на стимуляцию овуляции в течение 3–6 циклов и при подозрении на снижение фолликулярного запаса яичников пациентка направляется в клинику ЭКО.

При сочетании эндокринных форм бесплодия с трубно-перитонеальным фактором вопрос о терапии решается в зависимости от характера органической патологии.

**В клинику ЭКО без обследования по предложенным алгоритмам рекомендуется направлять супружеские пары:**

- после хирургического удаления обеих маточных труб;
- при нарушениях проходимости маточных труб по данным ГСГ;
- при синдроме резистентных или истощенных яичников (СРЯ, СИЯ);
- при мужском и иммунном факторах бесплодия;
- пациенток старше 35 лет, независимо от выявленной патологии;
- при длительности бесплодного брака более 5 лет и неэффективной ранее проводимой терапии;
- при настоятельном желании пациентки лечиться методами ВРТ.

В этих случаях гинеколог назначает следующее предварительное обследование, необходимое для первичной консультации в клинике ЭКО.

#### Женщины:

- инфекционный скрининг (см. алгоритм обследования женщины);
- мазок на онкоцитологию;
- TORCH-комплекс (см. алгоритм обследования женщины);
- гормональный скрининг: Прл, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, кортизол, ДЭАС, 17-ОП, АМГ, ТТГ, Т4 своб., АТ-ТГ, АТ-ПО на 2–3-й день менструального цикла при регулярном ритме или на любой день при нарушениях менструального цикла, прогестерон на 21–23-й день менструального цикла;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ молочных желез или маммография (в зависимости от возраста пациентки);
- ГСГ (по показаниям);
- кровь на СПИД, реакцию Васермана, гепатит В и С;
- группа крови и резус-фактор.

#### Мужчины:

- кровь на СПИД, реакцию Васермана, гепатит В и С;
- группа крови и резус-фактор;
- спермограмма, МАР-тест.

Супружеская пара предупреждается о возможном дополнительном обследовании после консультации специалиста клиники ЭКО, которое может быть проведено по месту жительства или в клинике. ☺

акушерство

# Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия

К. м. н. А.А. ФЕОКТИСТОВ, д. м. н., проф. Т.В. ОВСЯННИКОВА,  
к. м. н. Д.П. КАМИЛОВА

*Наиболее частой причиной неудачных попыток процедуры ЭКО является высокая частота патологии эндометрия. Результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 117 пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия подтвердили наличие хронического эндометрита у 72,4% пациенток. Рекомендовано у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия проводить детальное обследование состояния эндометрия, включающее гистероскопию с патоморфологическим и микробиологическим исследованием биоптатов. Перед процедурой ЭКО рекомендуется провести комплексное лечение – антибактериальную и иммуномодулирующую терапию, использование физических методов воздействия, а также несколько циклов гормональной терапии.*

**Х**ронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из важных причин бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и невынашивания беременности. На фоне воспалительных процессов женских половых органов развивается нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия. Длительная и нередко бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при наступлении бере-

менности приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной имплантации и плацентации [1–3].

Согласно данным литературы, воспалительные изменения в эндометрии у больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия диагностируются с частотой от 15 до 76% [1, 4, 5]. У пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе частота бессимптомного морфологически верифицированного хронического эндометрита достигает 64% [4]. В случаях, когда

прерывание беременности протекает с явлениями воспаления, бессимптомное персистирование условно-патогенных микроорганизмов наблюдается у 68% женщин [4].

Наиболее информативным методом диагностики хронического эндометрита – «золотым стандартом» – является патоморфологический метод исследования. Однако гистологическая оценка состояния эндометрия возможна уже на первом этапе обследования – при проведении гистероскопии. Выполнение этой инвазивной процедуры проводится, как правило, по строгим показаниям, учитывая определенный риск развития достаточно серьезных осложнений. Тем не менее у пациенток, которые готовятся к программе ЭКО, гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание должны проводиться обязательно. Это обусловлено высокой частотой трубно-перитонеального бесплодия среди пациенток, обращающихся в клиники ЭКО (70%), и, соответственно, высокой частотой патологии эндометрия, что и является наиболее частой причиной неудачных попыток данной процедуры [1, 6, 7].



Таблица 1. Результаты гистероскопического исследования эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО

Данные гистероскопического исследования	Число пациенток (n = 117)	
	Абсолютное число	%
Патологические изменения не выявлены	45	38,5
Критерии хронического эндометрита, из них:	72	61,5
▪ гиперемия слизистой	31	26,4
▪ неравномерная толщина эндометрия	22	18,8
▪ выраженный сосудистый рисунок	12	10,2
▪ небольшие железисто-фиброзные или фиброзные полипы эндометрия	7	5,9
Итого	117	100

Целью настоящего исследования является изучение частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

#### Материалы и методы исследования

Основу данной работы составляют результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 117 пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия, которые обратились в клинику «Мать и дитя» после 2–10 неудачных попыток ЭКО в других клиниках.

Возраст обследованных женщин колебался от 20 до 45 лет, составляя в среднем  $33,6 \pm 2,1$  года. Длительность бесплодия варьировала от 1 года до 17 лет. Первичное бесплодие отмечено у 41 пациентки (35,1%), вторичное – у 76 (64,9%). Менструальный цикл был регулярным у всех 117 женщин.

Согласно данным лапароскопии, выполненной до обращения в клинику, I степень распространения спаечного процесса (по классификации J.F. Hulka) выявлена у 21 (17,9%) больной, II степень – у 28 (23,9%), III степень – у 15 (12,9%) и IV степень – у 53 (45,3%).

Таким образом, трубно-перитонеальный фактор бесплодия был подтвержден у всех обследованных пациенток, однако ранее ЭКО проводилось без уточнения состояния эндометрия.

В клинике «Мать и дитя» всем 117 пациенткам была выполнена гистероскопия и произведена биопсия эндометрия с последующим патоморфологическим исследованием биоптата. Гистероскопия проводилась в первую фазу менструального цикла – на 7–10-й день. Результаты гистероскопии представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, после проведения гистероскопии нормальное состояние эндометрия было диагностировано только у 45 женщин (38,5%). Гистероскопические признаки (кри-

терии) хронического эндометрита обнаружены у 72 больных (61,5%) с трубно-перитонеальным бесплодием. Гиперемия слизистой отмечена у 31 женщины (26,4%), неравномерная толщина эндометрия – у 22 (26,4%), выраженный сосудистый рисунок – у 12 (10,2%). Мелкие железистые или железисто-фиброзные полипы эндометрия были обнаружены у 7 пациенток (5,9%) исследуемой группы.

Результаты патоморфологического исследования эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО представлены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, у 33 больных (27,6%) по данным гистологического исследования биоптатов состояние эндометрия не отличалось от нормы. Хронический эндометрит был верифицирован у 84 пациенток (72,4%). Среди морфологических критериев хронического эндометрита наиболее часто встречалась очаговая или диффузная лимфоидная

Таблица 2. Результаты патоморфологического исследования эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО

Данные патоморфологического исследования	Число пациенток (n = 117)	
	Абсолютное число	%
Патологические изменения не выявлены (слизистая в стадии пролиферации)	33	27,6
Патоморфологические критерии хронического эндометрита, из них:	84	72,4
▪ очаговая или диффузная лимфоидная инфильтрация	52	44,6
▪ фиброз стромы	12	10,3
▪ очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия	5	4,5
▪ плазмцитоклеточная инфильтрация	4	3,4
▪ полный патоморфологический вариант хронического эндометрита (включающий в себя пункты выше)	11	9,6
Итого	117	100,0

Таблица 3. Сравнительный анализ данных гистероскопического и патоморфологического исследований биоптатов эндометрия

Данные	Число пациенток (n = 117)			
	Данные гистероскопического исследования		Данные патоморфологического исследования	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Патологические изменения не выявлены	45	38,5	33	27,6
Хронический эндометрит	72	61,5	84	72,4

инфильтрация эндометрия, которая в гистологическом заключении была выявлена у 52 женщин (44,6%). Фиброз стромы был отмечен в патоморфологическом заключении у 12 пациенток (10,3%), очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия – у 5 больных (4,5%). У 11 женщин (9,6%) в патоморфологическом заключении было отмечено несколько признаков хронического эндометрита.

Для клиницистов, занимающихся проблемами бесплодия и невынашивания беременности, представляет интерес сравнительная характеристика результатов гистероскопического и патоморфологического исследований биоптатов эндометрия у больных исследуемой группы (табл. 3). Согласно данным, представленным в таблице 3, при проведении гистероскопии патологические изменения эндометрия по типу хронического эндометрита выявлены у 72 пациенток (61,5%), в то время как в результате патоморфологического исследования хронический эндометрит был диагностирован у 84 больных (72,4%).

Из этого следует, что даже при отсутствии выраженных признаков хронического воспалительного процесса в полости матки необходимо в обязательном порядке проводить раздельное диагностическое выскабливание эндометрия, особенно у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза и трубноперитонеальным фактором бесплодия.

Микробиологическое исследование биоптатов эндометрия проведено всем пациенткам исследуемой группы. В связи с тем что при взятии биопсийного материала из полости матки и прохождении инструментов через цервикальный канал возможно появление в материале влажной микрофлоры, непосредственно перед проведением гистероскопии проводился забор материала из цервикального канала для бактериологического исследования (с целью учета таких случаев). Результаты микробиологического исследования биоптатов эндометрия приведены в таблице 4.

Как свидетельствуют данные таблицы 4, при комплексном микробиологическом исследовании биоптатов эндометрия рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов был отмечен у 12,4% пациенток без патологических изменений эндометрия и у 20,3% больных с хроническим эндометритом.

Среди пациенток с гистологически верифицированным диагнозом хронического эндометрита рост возбудителей, вызывающих ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*), отмечен в 13,1% случаев и другой бактериальной флоры – в 7,2%, составляя в итоге 20,3%.

В то же время в группе пациенток, у которых при гистероскопии и морфологическом исследовании воспалительных изменений эндометрия выявлено не было, рост патологической микрофлоры, в том числе и хламидийной инфекции, не выявленной при исходной ПЦР-диагностике, составлял 12,4%.

По результатам микробиологического исследования биоптатов

Таблица 4. Результаты микробиологического исследования биоптатов эндометрия у пациенток с трубноперитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО

Параметры	Число пациенток (n = 117)			
	Хронический эндометрит (n = 84)		Эндометрий в стадии пролиферации (патологии не выявлено) (n = 33)	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Рост не обнаружен	67	79,7	29	87,6
Рост выявлен:	17	20,3	4	12,4
▪ <i>Chlamydia trachomatis</i>	8	9,5	2	6,2
▪ <i>Mycoplasma hominis</i>	2	2,4	–	–
▪ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	1	1,2	–	–
▪ <i>Escherichia coli</i>	2	2,4	–	–
▪ <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,2	1	3,1
▪ <i>Streptococcus B</i>	1	1,2	–	–
▪ <i>Lactobacillus spp.</i>	2	2,4	1	3,1



эндометрия и данным гистологического исследования эндометрия было проведено комплексное лечение, которое включало в себя антибактериальную и иммуномодулирующую терапию, использование физических методов воздействия, а также несколько циклов циклической гормональной терапии.

Комплексное лечение хронического эндометрита проведено у 84 пациенток, и после проведения программы ЭКО беременность наступила у 52,3% из них.

### Обсуждение результатов

Проблеме маточного фактора бесплодия посвящены многие исследования. Матка является важнейшим органом-мишенью репродуктивной системы, и поэтому любые патологические влияния, в том числе инфекционные, приводят к нарушению ее анатомо-функционального состояния, способствуя нарушению процессов имплантации.

Одним из наиболее часто встречающихся патологических изменений эндометрия является хронический эндометрит. В нашем исследовании хронический эндометрит был подтвержден у 72,4% пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия. Ранее в исследованиях И.Е. Корнеевой отмечалось, что распространенность хронического эндометрита у женщин с бесплодием составляет 22%, а у пациенток с трубным фактором – 70% [1]. Согласно данным F. Polissenì и соавт. (2003) и M. Fatemi и соавт. (2009), частота эндометрита у пациенток с бесплодием в общем по группе составляет 12% и 15% соответственно. В последнем исследовании показано, что процент наступления беременности в группе пациенток с/без эндометрита составлял 11% и 58% соответственно [8]. По данным M. Hinckley и соавт. (2003), первое ранговое место в структуре патологических изменений матки и эндометрия при бесплодии занимают полипы эндометрия, а второе – хронический эндометрит [7].

Чем обусловлена такая большая вариабельность данных? По нашему мнению, с одной стороны, это связано с различной структурой бесплодного брака в нашей стране и в развитых странах Европы [1]. С другой стороны, это может быть обусловлено ранним выявлением и лечением воспалительных процессов женских половых органов при проведении профилактического обследования. Кроме того, существуют различия в трактовке морфологических результатов исследования. Гистологическими критериями хронического эндометрита являются плазмцитоклеточная и лимфоцитоклеточная инфильтрация стромы, гиперплазия базального слоя эндометрия, фиброз стромы, склероз стенок спиральных артерий эндометрия [9]. Во многих зарубежных исследованиях единственным критерием хронического эндометрита является наличие плазмцитоклеточной инфильтрации [2, 3]. При проведении исследования по уточнению морфологической структуры хронического эндометрита только у 11 (9,6%) пациенток нами выявлен так называемый полный патоморфологический вариант, включающий все типичные гистологические критерии хронического эндометрита: плазмцитоклеточную и лимфоцитоклеточную инфильтрацию стромы, гиперплазию базального слоя эндометрия, склероз стенок спиральных артерий, фиброз стромы. Наиболее часто в гистологическом заключении выявляли рассеянную диффузную или очаговую лимфоидную инфильтрацию – почти у половины (44,6%) исследуемых женщин. Наличие плазмцитоклеточной инфильтрации отмечено лишь у 4 (3,4%) пациенток. Наши данные аналогичны результатам других исследований. Так, в работах А.В. Шуршалиной (2004) показано, что наиболее часто встречающимся критерием хронического эндометрита является лимфоцитарная инфильтрация стромы, отмеченная в 74% случаев [4].

У подавляющего числа пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО диагностируется поражение эндометрия в виде хронического эндометрита. Данный факт требует более детального обследования состояния эндометрия, включающего в себя гистероскопию с патоморфологическим и микробиологическим исследованием биоптатов перед проведением сложного и практически последнего этапа лечения бесплодного брака – ЭКО.

Согласно полученным нами данным, при уточнении микробиологической структуры хронического эндометрита в результате бактериологического и бактериоскопического исследования биоптатов эндометрия рост микроорганизмов выявлен лишь у каждой пятой больной (17,4%). В работе, проведенной группой ученых (E. Cicinelli и соавт., 2008), показано, что рост микроорганизмов отмечен в 73,1% биоптатов эндометрия, причем в 58% случаев выявлены условно-патогенные микроорганизмы, в 10% – *Ureaplasma urealyticum*, лишь в 2,7% – *Chlamydia trachomatis* [5].

В заключение следует отметить, что у подавляющего числа пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками ЭКО диагностируется поражение эндометрия в виде хронического эндометрита. Данный факт требует более детального обследования состояния эндометрия, включающего в себя гистероскопию с патоморфологическим и микробиологическим исследованием биоптатов перед проведением сложного и практически последнего этапа лечения бесплодного брака – ЭКО. ☺

*Литература*  
→ С. 74

РСЦ Института  
микроэлементов  
ЮНЕСКО, Москва

ГБОУ ВПО  
«Ивановская  
государственная  
медицинская  
академия»  
Минздравсоц-  
развития  
России, кафедра  
фармакологии  
и клинической  
фармакологии,  
г. Иваново

# Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных

Д. м. н., проф. О.А. ГРОМОВА

*Витаминная недостаточность у новорожденных является следствием субнормальной обеспеченности витаминами организма матери, причинами которой являются нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей. У кормящих матерей, не получающих дополнительной поддержки витаминно-минеральными комплексами, содержание микронутриентов в молоке снижено, что приводит к развитию выраженного полигиповитаминоза и полигипоэлементоза у детей на грудном вскармливании. В период подготовки к беременности оптимальным является физиологический подход к коррекции дефицита витаминов, например, использование комплекса Прегнакеа или других безопасных комплексов для беременных, сбалансированных по составу и дозировкам микронутриентов.*

Исследования последних десяти лет, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о широкой распространенности дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошем уровне обеспеченности витаминами А и Е. Наиболее часто отмечается дефицит железа, йода, кальция, цинка, хрома, фолиевой кислоты, биотина, витаминов А, D, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> [1, 2]. Чаще всего витаминная недостаточность у новорожденных является следствием субнормальной

обеспеченности витаминами организма матери, причинами которой являются нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей. У кормящих матерей, не получающих дополнительной поддержки витаминно-минеральными комплексами, содержание микронутриентов в молоке снижено, что приводит к развитию выраженного полигиповитаминоза и полигипоэлементоза у детей на грудном вскармливании. Таким образом, вследствие дефицита железа, меди и марганца у женщины в период беременности и кормления грудью у ребенка развивается дефицит тех же микронутриентов.

В настоящее время можно говорить о двух подходах к микронутриентной коррекции у беременных.

Первый подход предполагает прием какого-то определенного витамина, например, только фолиевой кислоты (монотерапевтический подход был предложен для России, стран Африки и Латинской Америки во время первой волны экономического кризиса 2007–2009 гг.). Приверженцы монотерапевтического направления обосновывают такой подход необходимостью борьбы с полипрагмазией и экономией финансирования. Риск тератогенеза действительно снижается даже при дотации одной только фолиевой кислоты в прекоцепции и в I триместре. Но при дотации всех эссенциальных микронутриентов риск тератогенеза дополнительно снижается еще на 20%. Это доказано профессором Эндрю Цейцелем (Andrew E. Czeizel) в долговременном наблюдении за беременными и новорожденными в Венгрии. При назначении витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь риск пороков развития снижался на 20% по сравнению с использованием только фолиевой кислоты [3, 4].  
Негативные последствия монотерапевтического подхода к нутрициальной коррекции подробно рассмотрены в многочисленных статьях и монографиях [5–11].  
Второй подход – комплексное использование витаминов и микронутриентов – применяется, например, в Англии (Прегнакеа и др.), в Германии (Фембион) и в ряде других стран. Эффективность



приема витаминов отчетливо проявляется при гипо- и авитаминозах у беременных. Например, дотация пиридоксина в дозах, покрывающих 50–100% от физиологической потребности, способна купировать тошноту в I триместре, обусловленную гиповитаминозом витамина В<sub>6</sub>.

Рассмотрим более подробно несколько убедительных примеров коррекции витаминов при беременности.

### Витамин А

Бета-каротин – это смесь натуральных каротиноидов, предшественник витамина А. Витамин А необходим уже на начальных стадиях формирования сердца, системы кровообращения и мозгового пузыря эмбриона. Недостаток витамина А в этот критический период развития эмбриона приводит к тяжелым формам врожденных пороков развития (ВПР) или ранней смерти [12]. В экспериментах на животных показано, что нарастающий дефицит витамина А приводит к дозозависимому сокращению заднего мозга эмбриона у крыс [13], нарушениям развития гортани крыс [14], к высокой перинатальной смертности, тяжелой атаксии, затруднению сосания и слепоте у телят [15]. Пограничная недостаточность витамина А приводит к врожденной патологии почек у крыс (дефицит нефронов) [16].

Наблюдения у 22 новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и 34 здоровых новорожденных показали, что новорожденные с данным ВПР имели значительно более низкие уровни ретинола (0,60 и 0,76 ммоль/л;  $p = 0,003$ ) и ретинол-связывающего белка (РСБ) (5,42 против 7,11 мг/л;  $p = 0,02$ ), чем здоровые новорожденные. Отношение шансов (ОШ) для уровня ретинола менее 0,61 ммоль/л составило 11,1 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,54–48,66;  $p = 0,001$ ); для РСБ < 4,5 мг/л – 4,0 (95% ДИ 1,00–15,99;  $p = 0,05$ ) [17]. Исследование «случай – контроль», проводившееся в Дании в течение 4 лет, показало, что более высокие уровни витамина А, потребляемого с пищей

и поливитаминами, соответствовали снижению риска «заячьей губы» [18].

У новорожденных запасы витамина А в печени крайне малы, их формирование происходит за счет витамина А, получаемого из грудного молока.

Общепринято биологическую активность витаминов выражать в так называемых международных единицах (МЕ). 1 МЕ витамина А соответствует биологической активности 0,3 мкг ретинола или ретинола, 0,344 мкг ретинолацетата, 0,55 мкг ретинилпальмитата, 1,8 мкг бета-каротина. Кроме того, используются «ретиноловые эквиваленты» (РЭ): 1 РЭ соответствует 1 мкг ретинола, 1,15 мкг ретинолацетата, 1,82 мкг ретинилпальмитата, 6 мкг бета-каротина. Например, в Прегнакеа витамин А включен в виде бета-каротина (4,2 мг).

Тератогенные свойства сверхвысоких доз витамина А (более 8000–10000 МЕ) известны с начала 50-х гг. прошлого века. Более 40 лет назад ВОЗ определила суточную норму витамина А 3300 МЕ, учитывая, что этот витамин имеет длительный период полужизни (до 21 дня) и, следовательно, обладает кумулятивным эффектом [19]. Тератогенные свойства избытка ретиноидов доказаны в экспериментах на животных, сведения о них включены в учебник фармакологии для студентов 2–3-го курса медицинских вузов [20].

Высокая тератогенная активность ретиноидов была подтверждена и в исследованиях на людях. Например, в исследовании 22 748 беременных, проведенном в 1986–1994 гг. в США, беременные получали более 10000–15000 МЕ витамина А. Результаты исследования показали 5-кратное повышение риска тератогенеза плода у женщин, употреблявших более 10 000 МЕ/сут витамина А [21]. В другом исследовании беременным давали еще большие дозы витамина А – 25000–50000 МЕ/сут, причем авторы были удивлены (!) тем фактом, что риск врожденных дефектов увеличивается уже при дозе 25000 МЕ/сут, которую исследователи не считали высокой [22].

### Витамин Е

В 1936 г. впервые было установлено, что витамин Е является диетарным фактором фертильности крыс [23], в связи с чем он был назван токоферолом (от греч. τόκος – деторождение и φέρειν – приносить). Следует подчеркнуть, что любой эссенциальный микроэлемент является фактором фертильности. Например, витамин С, открытый в свое время как антицинготный фактор [24]; витамин В<sub>1</sub>, открытый как фактор профилактики неврологического расстройства бери-бери, также является фактором фертильности: при значительном дефиците витамина В<sub>1</sub> в организме беременность не развивается [25]. Дотации витамина Е значительно уменьшают риск развития таких пороков у крыс, как низкая посадка ушных раковин, малые размеры щитовидной и вилочковой желез, отсутствие парашитовидных желез, смещение аорты, дефекты межжелудочковой перегородки сердца [26]. В исследовании 206 матерей, родивших ребенка с расщелиной верхнего неба, и 203 матерей в группе контроля потребление растительных белков, клетчатки, бета-каротина, аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола, железа и магния было значительно ниже у матерей, родивших детей с данным врожденным пороком [27]. В исследовании 55 случаев гастрошизиса (врожденный дефект брюшной стенки) и 182 человек в контрольной группе низкое потребление альфа-каротина (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,2–9,5), бета-каротина (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6–6,0); витамина С (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,5–7,8) и витамина Е (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,2–4,4) соответствовало повышенному риску гастрошизиса [28].

В настоящее время дозы витамина Е измеряются в международных единицах (МЕ); 1 МЕ соответствует 0,67 мг токоферола или 1 мг токоферола ацетата. Минимальная суточная потребность в витамине Е составляет для грудных детей – 3–4 МЕ (обычно полностью получают с молоком матери); для детей дошкольного возраста – 6–7 МЕ; для школьников – 7–8 МЕ; для муж-

чин – 10 МЕ; для женщин – 8 МЕ; для беременных и кормящих женщин – 10–15 МЕ. Препарат Прегнакеа содержит физиологическую дозу витамина Е (20 мг) в виде D-α-токоферола сукцината (21 мг).

## Фолиевая кислота

Период внутриутробного развития характеризуется очень высоким темпом деления клеток, что требует адекватной обеспеченности факторами роста, в том числе фолатами. У беременных дефицит фолиевой кислоты и фолатов увеличивает риск развития невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта, мертворождения, развития врожденных пороков и гипотрофии плода, послеродового кровотечения. Положительный эффект умеренных доз фолиевой кислоты (до 400 мкг/сут) в отношении профилактики врожденных дефектов подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [29–32] (так, в препарат Прегнакеа включено 400 мкг фолиевой кислоты).

Взаимосвязь между дефицитом фолатов и риском пороков развития, а также вопросы дозировки фолатов – одна из наиболее изученных в современном акушерстве тем. Здесь следует упомянуть о так называемой фортификации продуктов питания. Некоторые страны (например, США) стремятся решить проблему дефицита фолатов путем добавления фолиевой кислоты к наиболее широко употребляемым продуктам, таким как хлеб и макароны, в количестве 100–300 мкг на 100 г продукта. Это называется фортификацией продуктов посредством фолиевой кислоты. В самом деле, съев два сэндвича и порцию макарон, обычная американская женщина получит физиологически необходимую дозу фолатов (300–500 мкг/сут). Однако следует учесть, что средний американец потребляет около 4000 ккал/сут, из которых 46% приходится именно на углеводы. Таким образом, реальное употребление фолатов в этом случае может превысить рекомендованный уровень (400 мкг/сут) в 5–10 раз.

Следует еще раз предупредить об опасности искусственной фолиевой фортификации повсеместно используемых пищевых продуктов. В США фортификация проводится уже более 10 лет, при этом учитываются только позитивные результаты профилактики дефекта нервной трубки (ДНТ) (снижение частоты рождения детей с ДНТ от 4–5 случаев на 1000 новорожденных до 1:1000), а долговременные побочные эффекты такого рода экспериментов в масштабе населения целой страны полностью игнорируются.

Европейские страны (особенно Франция, Финляндия, Великобритания, Швейцария) намного осторожнее в этом вопросе. Важным аргументом для длительной отсрочки введения фортификации, например, в Великобритании стала оценка соотношения эффективности и безопасности фортификации продуктов в масштабах страны. Проведенное экспертами (A.D. Smith и соавт., 2008) прогнозирование результатов введения в Великобритании фортификации на основе уже имеющихся данных десятилетнего американского эксперимента указывает на гигантскую диспропорцию между эффективностью и безопасностью [33]. В самом деле, введение фортификации может обеспечить профилактику 80–160 случаев рождения детей с ДНТ в год. В то же время от 400 000 до 800 000 англичан получают дозу фолиевой кислоты, превышающую физиологическую норму в 2–3 раза. Таким образом, повсеместная фортификация продуктов неизбежно будет приводить к гиперпотреблению фолиевой кислоты. Гораздо более рациональным, эффективным и безопасным представляется персонализированное использование высококачественных фармацевтических препаратов фолиевой кислоты и фолатов.

## Аскорбиновая кислота

Витамин С важен для роста и восстановления клеток, тканей десен, кровеносных сосудов, костей и зубов, способствует усвоению

железа, способствует сокращению времени выздоровления при респираторно-вирусных инфекциях. В то же время передозировка витамина С у беременных недопустима (в витаминно-минеральном комплексе Прегнакеа используется безопасная доза витамина С – 70 мг). В недавнем плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в штате Цинциннати, США, с участием 753 женщин, изучалась эффективность и безопасность назначения витаминов в следующих дозировках: 1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е [34], которые в 4–10 раз превышают установленные нормы по этим витаминам. В исследовании принимали участие пациентки с возможной патологией почек – перенесшие гестозы, с высоким артериальным давлением, ряд пациенток пережили эпизоды эклампсии. Удивительно, но данное исследование было одобрено Национальным институтом здоровья детей (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD, USA) и этическим комитетом штата Цинциннати, США. В результате исследования было установлено, что высокие дозы витаминов, получаемые пациентками, «вопреки всем ожиданиям» (цит. авт.), приводили к увеличению риска преждевременного разрыва плодного пузыря.

## Железо

Сульфат железа и другие неорганические формы железа могут приводить к увеличению риска развития пороков сердца. Сульфат железа может вызывать желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею, что заставляет женщин отказываться от их приема. Более того, нет никаких доказательств, что профилактическое лечение препаратами железа имеет сколько-нибудь значимый эффект [35]. Важно отметить, что в Прегнакеа и практически во всех зарегистрированных на сегодняшний день в России витаминно-минеральных комплексах для беременных железо содержится в форме fumarата железа (20 мг), что несомненно лучше.



## Йод

Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния женщины: во время беременности и лактации она повышается. У женщин в первом триместре беременности и у новорожденных исключительно важным является определение концентрации  $T_4$ , поскольку именно уровень  $T_4$ , а не  $T_3$  влияет на процессы созревания мозга [36]. Кроме достаточной дозы йода – 140 мкг – Прегнакеа содержит цинк, медь и магний – важные синергисты йода [37].

## Витамин D<sub>3</sub>

В настоящее время в медицинской среде наиболее широко обсуждается значение витамина D. По данным современных исследований, витамин D является фактором, существенно снижающим риск не только рахита и остеопороза, но и целого ряда других хронических заболеваний: ожирения, диабета, онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных (прежде всего туберкулеза), аутоиммунных и др. Маргинальный дефицит витамина D встречается достаточно часто у беременных (5–50%) и у новорожденных (10–56%) [38]. Обеспеченность населения России витамином D является очень низкой, особенно в северных регионах, зонах мегаполисов и экологически неблагоприятных районах. Дефицит витамина D<sub>3</sub> у беременных чаще всего обусловлен недостаточной инсоляцией, потреблением преимущественно углеводистой пищи, несбалансированной по минеральному и витаминному составу. Предложенное профессором Е.В. Мозговой и соавт. (2011, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург) использование витамина D<sub>3</sub>, магния, цинка и других структурообразующих микронутриентов на фоне УФО области промежуточности в практике ведения беременных с дефицитом соединительной ткани способствовало существенному снижению риска пролапса тазового дна у беременных, повышению усвояемости магния и кальция, нормализации гормонального фона [39].

Итак, в акушерстве и педиатрии в настоящее время витамин D не рассматривается как витамин, применяемый исключительно «от рахита», витамин «для костей и зубов». Показано, что пренатальный дефицит витамина D приводит к изменению морфологии мозга новорожденных, снижению плотности клеток и уровня нейротрофинов. Даже кратковременный дефицит витамина D (несколько дней) у беременных крыс оказывает негативное влияние на плод, вызывая избыточную двигательную активность и расторможенность у потомства [40].

Дефицит витамина D у матери приводит не только к неонатальной гипокальциемии и рахиту [41, 42], но и к формированию врожденной катаракты [43]. Недостаточные уровни витамина D в организме матери негативно сказываются на функционировании плаценты [44]. Кроме того, витамин D является важным компонентом поливитаминной профилактики дефектов нервной трубки [45].

Говоря о витамине D в акушерстве, следует отметить, что к 2012 г. опубликовано более 1630 научно-исследовательских статей (более 1000 в период 2005–2012 гг.), указывающих на взаимосвязь между потреблением витамина D (по опроснику диеты, дневнику питания), уровнями витамина в плазме, активностью молекулярных каскадов и риском глюкозолерантности и сахарного диабета (СД), в том числе гестационного диабета и повышенной прибавки массы тела при беременности в сочетании с глюкозолерантностью у беременных.

Рассмотрим наиболее интересное для акушеров-гинекологов исследование. В рамках крупномасштабного «Исследования здоровья медсестер» (Nurses' Health Study, США) было проведено сравнение группы из 608 женщин с впервые выявленным СД 2 типа и контрольной группы из 559 женщин без диабета. После корректировки с учетом других факторов риска более высокие уровни 25(ОН)D в плазме крови были ассоции-

рованы с более низким риском СД 2 типа. В подгруппе с самыми высокими уровнями 25(ОН)D (более 33 нг/мл) риск СД 2 типа снижался почти в 2 раза (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,33–0,83) по сравнению с подгруппой с самыми низкими уровнями 25(ОН)D (менее 14 нг/мл) [46]. Анализ когорты из 953 беременных женщин показал, что у 57 женщин, у которых развился гестационный диабет, уровни витамина D были значительно ниже среднего в данной когорте (24 против 30 нг/мл;  $p = 0,001$ ). Дефицит витамина D был ассоциирован с 3-кратным риском диабета (ОШ 2,7; 95% ДИ 1–7) [47].

В исследовании 292 женщин 50–79 лет установлена корреляция между сниженными уровнями 25(ОН)D сыворотки и увеличением показателей ожирения: ИМТ ( $p = 0,0002$ ); окружением талии ( $p < 0,0001$ ); отношением объема талии и бедер ( $p < 0,0001$ ); уровнем триглицеридов ( $p < 0,0001$ ). Риск метаболического синдрома при высоком (52 нмоль/л) уровне 25(ОН)D в сыворотке крови по сравнению с самым низким уровнем ( $< 35$  нмоль/л) снижался в 3 раза (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,14–0,56) [48].

Следует также отметить потенциальный вклад дефицита витамина D в патофизиологию диабета у беременных. В группе 147 женщин с гестационным возрастом  $35 \pm 2$  недели недостаточные уровни 25(ОН)D (менее 50 нмоль/л) соответствовали повышенным уровням HbA1c ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ) [49]. В группе из 307 беременных были проанализированы уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, которые оказались обратно пропорциональны уровням паратормона ( $r = -0,24$ ), уровням глюкозы в плазме крови натощак ( $r = -0,20$ ), инсулина натощак ( $r = -0,20$ ) и резистентности к инсулину [50].

В период изучения витаминов, последовавший за их открытием, появилось огромное количество фактов, свидетельствующих о влиянии одних витаминов на другие. Пальма первенства в исследованиях синергистов, к примеру, витамина D принадлежит российским ученым. В НИИ питания РАМН

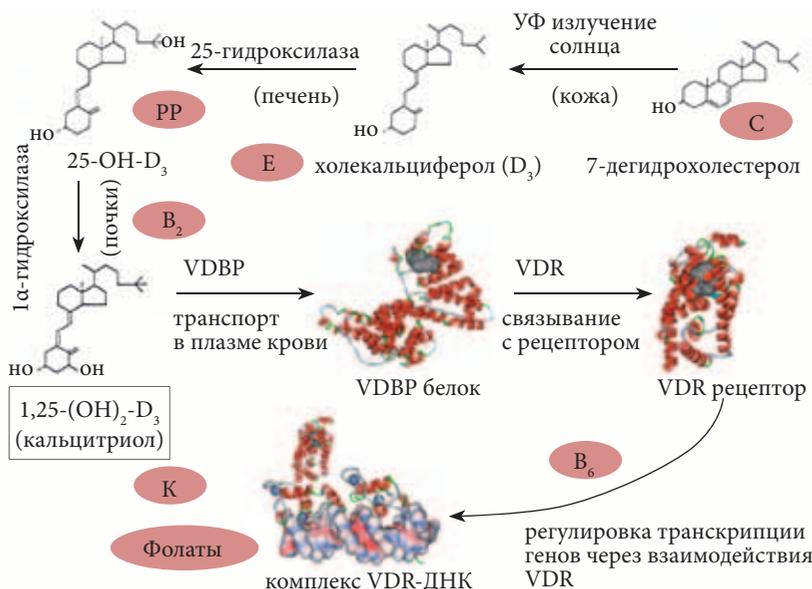


Рис. 1. Метаболизм и биологические эффекты витамина D во взаимодействии с другими витаминами

еще в 1991 г. И.Н. Сергеевым и В.Б. Спиричевым проведены исследования, которые показали, что и биосинтез витамина D, и реализация его специфических функций, и образование гормонально активных форм витамина D зависят по крайней мере от обеспеченности 7 витаминами [51] (рис. 1). Так, аскорбиновая кислота необходима для синтеза важнейшего предшественника витамина D – холестерина. Коферментные формы витамина B<sub>2</sub> (рибофлавина) входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Коферментная форма витамина B<sub>6</sub> – пиридоксальфосфат – играет важную роль в опосредовании модификаций структуры белков-рецепторов стероидных гормонов, в том числе рецепторов гормонально активной формы витамина D. Никотинамидные коферменты (производные никотинамида – витамина PP) являются источником восстановительных эквивалентов в упомянутых выше процессах гидроксилирования с образованием 1,25(OH)<sub>2</sub> витамина D. Фолиевая кислота необходима для поддержания пролифе-

ративной способности клеток, в том числе клеток костной ткани в процессах ее роста и обновления. На фоне дефицита фолиевой кислоты влияние витамина D на костную ткань снижено. Витамин K участвует в посттрансляционной модификации кальций-связывающих белков, в том числе белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D. В современных ВМК для беременных зарегистрированные в России дозы витамина D невелики. Но при совместном поступлении с синергистами (витамины С, К, PP, фолиевая кислота, витамины B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> и E) даже небольшие и, заметим, совершенно безопасные дозы витамина D будут значительно более эффективно работать по своему назначению.

В последнее время появились не выдерживающие никакой критики призывы о необходимости резкого увеличения дозы витамина D у беременных. Отечественная педиатрия заплатила слишком высокую цену за так называемую ударную профилактику рахита, в соответствии с которой суммарная годовая доза витамина D, равная 400 000 (!) МЕ, вводилась новорожденному за один прием. Примером последствий приема таких «удар-

ных» доз витамина D во время беременности является задержка психического развития и стеноз аорты у новорожденных [35].

## Заключение

Таким образом, в период подготовки к беременности оптимальным является физиологический подход к коррекции дефицита витаминов, например, использование таких комплексов, как Прегнакеа, Элевит, Мадонна, или других, сбалансированных по составу и дозировкам микронутриентов комплексов для беременных. Например, женщинам, которые до беременности получали эстрогенсодержащие контрацептивы (резко снижают содержание всех витаминов группы В, включая фолаты), желательно применять такие комплексы длительными курсами. После рождения ребенка в период кормления грудью физиологическое восполнение микронутриентов еще более актуально, так как восполняет истощенные запасы микроэлементов в организме женщины и обеспечивает повышенные (даже при беременности) потребности в витаминах и микроэлементах. Как образно отметил Паисий Святогорец, «питаясь от груди, младенцы выпивают в себя не только молоко: они выпивают любовь, нежность, утешение, безопасность и таким образом становятся людьми с сильным характером» [52].

**P.S.** В 2003 г. в Узбекистане я обратила внимание на слушательницу в первом ряду, которая ловила каждое слово лекции и была явно чем-то обеспокоена. Оказалось, что она занимала важный пост в министерстве здравоохранения Узбекистана по помощи женщинам и детям. После лекции она рассказала о том, что в Узбекистане по-прежнему практикуется ударная витаминизация витамином А (в отдаленных поселках месячная доза витаминов давалась женщинам за один прием). Такая практика витаминотерапии в Узбекистане в настоящее время прекращена, и подход к витаминотерапии изменился в лучшую сторону. ☺



# Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин

Одним из крупнейших событий прошедшего года стал XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Научный форум и выставку посетили более 4 тысяч специалистов. 1000 из них прослушали организованные компанией «Доктор Редди'с Лабораторис Лтд» доклады, посвященные таким важным проблемам, как фолатный статус беременных и гестозы.

Предлагаем вашему вниманию выступление профессора кафедры акушерства и гинекологии 1-го ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», д. м. н. Ларисы Ивановны МАЛЬЦЕВОЙ «Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин».



## Физиологическая беременность и питание

Оценка роли питания беременных в формировании здоровья ребенка в перинатальном периоде и младенчестве радикально изменилась в последние несколько десятилетий. Полноценное питание во время беременности имеет колоссальное значение, поскольку не только обеспечивает энергетические потребности организма матери, но и является субстратом для развития новых тканей плода, а также создает энергетический резерв для лактации. Важно помнить, что качество питания зависит от адекватной обеспеченности микронутриентами – витаминами, микроэлементами, полиненасы-

щенными жирными кислотами, поскольку плод может получить их только от матери. Именно дефицит микронутриентов является одной из причин дефектов развития в антенатальном периоде: от легкой степени гипотрофии до тяжелых соматических пороков плода. В настоящее время накоплены обширные и убедительные данные, демонстрирующие достоверное снижение частоты врожденных пороков развития нервной трубки, мочевой, сердечно-сосудистой системы у детей, матери которых получали витамины во время беременности в виде витаминно-минеральных комплексов.

- Организм матери в период беременности – единственный источник всех нутриентов для плода
- Полноценное питание беременных и женщин в период прекоцепции – основной фактор, определяющий здоровье женщины и формирующий оптимальную программу развития плода
- Недостаток нутриентов во время внутриутробного развития может проявляться различными нарушениями: от легкой степени гипотрофии до аномалий развития и антенатальной гибели

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

### Обеспеченность витаминами беременных женщин в России

Вместе с тем дискуссии о том, нужно ли назначать витамины при беременности, продолжаются в течение многих лет. В то же время, согласно данным профессора В.Б. Спиричева (Институт питания РАМН), проблема неполноценного питания год от года в нашей стране усугубляется, гиповитаминоз и гипопоэлементоз выявляются у 20–60% беременных. Наименьшим оказался дефицит витамина Е, он составляет всего 3,6% от суточной потребности, наибольшим – дефицит витаминов С, В<sub>2</sub> и фолиевой кислоты – 61–59,5%\*. Эти данные были подтверждены другими исследователями, показавшими зависимость обеспеченности организма женщин витаминами от курения (резко утяжеляет полигиповитаминоз), особенностей питания в зимнее время и других факторов. Важно отметить, что все авторы подчеркивают сочетанный характер дефицита витаминов у беременных.

\* Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обеспеченность витаминами беременных женщин // Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2005. С. 151–158.

### Причины дефицита микронутриентов во время беременности

Причины дефицита микронутриентов во время беременности хорошо изучены. Основными, безусловно, являются нерациональное несбалансированное питание и низкое содержание микронутриентов в продуктах. Дополнительными факторами являются курение, хронические стресс, болезни, а также осложнения беременности, прежде всего ранний токсикоз.

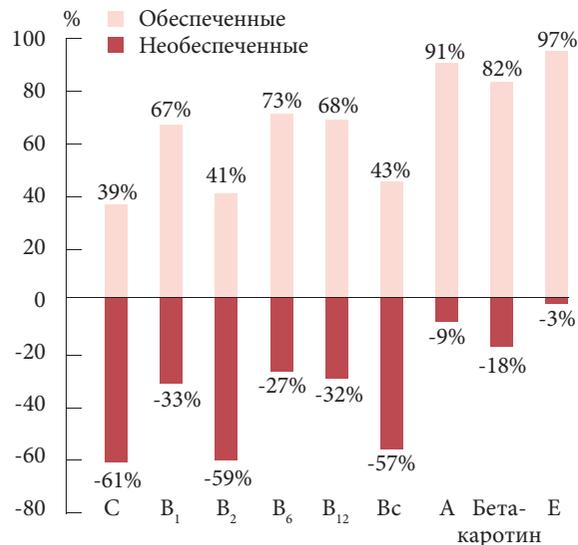
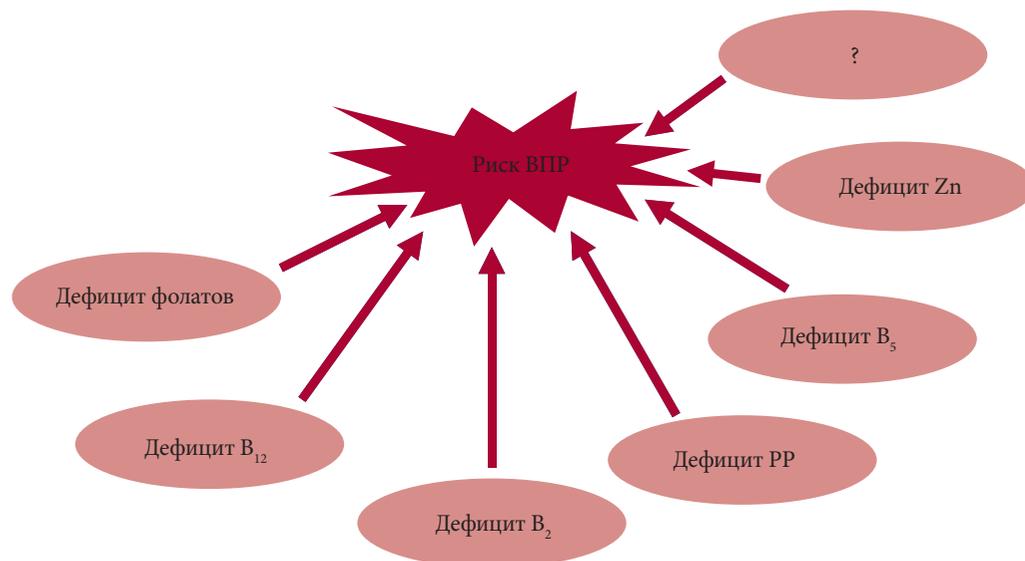
- Увеличение объема внеклеточной жидкости, циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации
- Ранний токсикоз
- Нерациональное несбалансированное питание
- Низкое содержание микронутриентов в продуктах

#### Дополнительные факторы:

- курение
- хронические заболевания
- стрессы

### Дефицит микронутриентов и врожденные пороки развития

Роль фолатов для нормального развития плода является абсолютно доказанной. В течение последних 10 лет проведены крупные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования в различных странах Европы, которые показали, что использование фолиевой кислоты в составе витаминных комплексов или в виде монопрепарата снижает частоту развития пороков нервной трубки в 2–2,5 раза по сравнению с плацебо, а также частоту пороков других органов и систем – мочевой, сердечно-сосудистой, конечностей, желудочно-кишечного тракта. Эти данные подтверждены и российскими исследованиями.



### Фолиевая кислота и фолаты

#### Физиологическая роль фолиевой кислоты

Значение фолиевой кислоты в организме переоценить невозможно, поскольку основная функция этого жизненно важного витамина – синтез ДНК и клеточная репликация. Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, дофамин). Именно с недостатком фолиевой кислоты связывают развитие депрессий у немолодых людей, прежде всего женщин в мено- и пост-

менопаузе. Чрезвычайно важна роль фолатов в формировании новых кровеносных сосудов маточно-плацентарного ложа. Дефицит фолиевой кислоты является причиной различных осложнений беременности (помимо дефекта нервной трубки), таких как самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты. Основой этой патологии является приобретенная гипергомоцистеинемия, сопровождающая дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты.

- Участвует в синтезе аминокислот (в том числе глицина, метионина, гистидина), нуклеиновых кислот, пуринов, в обмене холина, синтезе эссенциальных фосфолипидов и нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин)
- Участвует в процессах кроветворения
- Играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке

#### Последствия дефицита фолиевой кислоты

- Самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты
- Врожденные внутриутробные пороки развития (ВПР) сердечно-сосудистой и нервной системы плода, а также пороки развития конечностей, органов зрения
- Риск гипотрофии и недоношенности
- Анемия, тромбоцитопения

Оказалось, что дополнительный прием фолиевой кислоты в количестве 400 мкг в день в течение 4 недель до зачатия и 12 недель беременности снижает риск развития врожденных пороков сердца на 26%, а дефектов сердечной перегородки – на 40%\*.

\* Van Beynum I.M. 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.

#### Рекомендуемое потребление фолатов

- Для взрослых – 200 мкг/сут
- Для беременных женщин – 400 мкг в день (+ 100% от нормы)
- Для кормящих женщин – 300 мкг в день (+ 50% от нормы)

■ 800 г  
свежего салата



■ 200 г  
сырой печени



■ 500 г  
вареной печени



■ 500 г  
свежей петрушки



Основным источником фолатов являются зеленые листовые овощи, цельные злаковые зерна, сушеные бобы, фасоль, огурцы, помидоры и печень. Но даже хорошее питание не обеспечивает необходимого количества этого

микронутриента – для этого необходимо съесть 800 г свежего салата, или 500 г свежей петрушки, или 500 г вареной печени. Рекомендуемое количество фолатов для небеременных женщин составляет 200 мкг, беременных –

400 мкг, кормящих – 300 мкг. В 1998 г. в США было проведено обогащение фолиевой кислотой различных зерновых. Это привело к снижению частоты дефектов нервной трубки среди новорожденных на 25%.

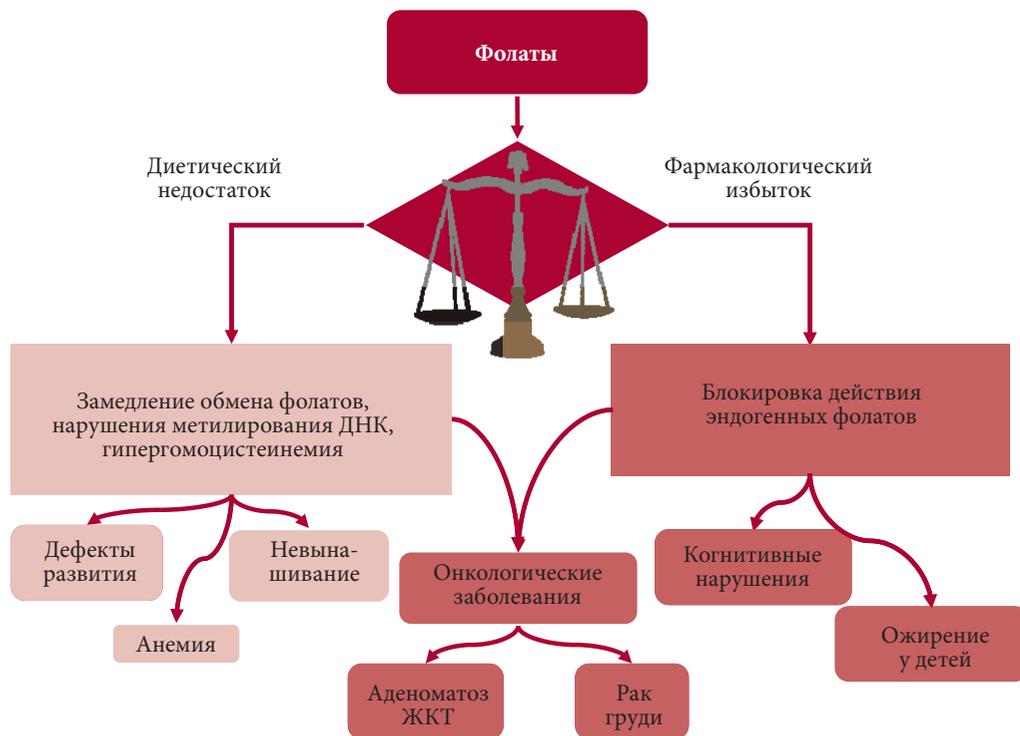
акушерство

ХII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

Избыток фолиевой кислоты

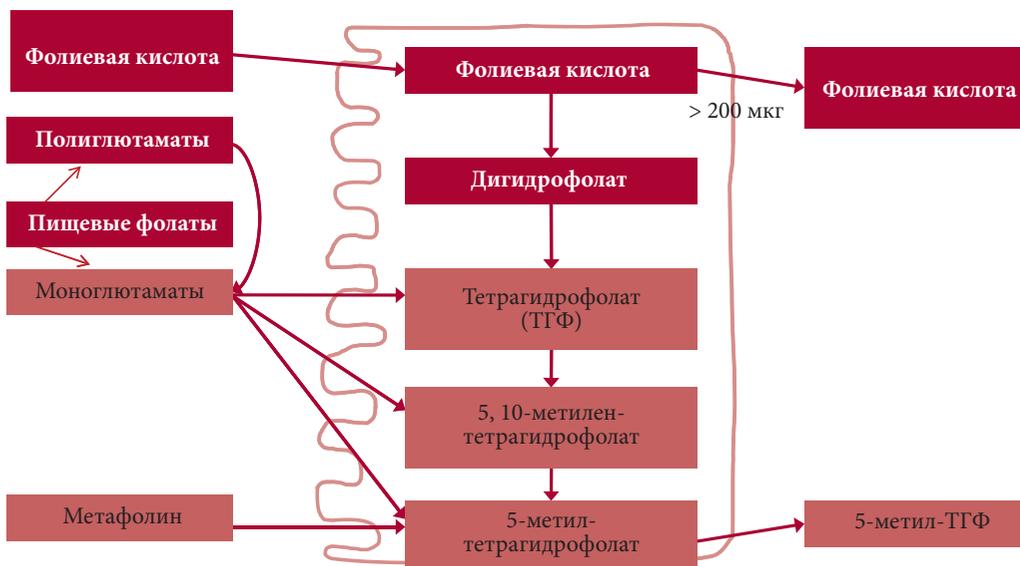
Вместе с тем избыток фолиевой кислоты так же опасен, как и дефицит. Описан «фолиевый парадокс» – избыток фолиевой кислоты приводит к снижению содержания эндогенных фолатов. Кроме того, чрезмерное потребление во время беременности фолиевой кислоты в дозе выше 1000 мкг в сутки способствует появлению избыточной массы тела у новорожденных, развитию ожирения у детей. У взрослых установлена связь избытка фолиевой кислоты с онкологической патологией и когнитивными нарушениями.

- «Фолиевый парадокс»: избыток фолиевой кислоты приводит к вытеснению эндогенных фолатов
- Применение во время беременности фолиевой кислоты в дозе, превышающей 1000 мкг/сутки, создает риск рождения ребенка с избыточной массой тела



Всасывание различных форм фолатов в желудочно-кишечном тракте

Субстратом фолатного цикла являются поступающие с пищей фолаты, которые в печени восстанавливаются до тетрагидрофолата, производным которого является 5,10-метилтетрагидрофолат. Он участвует в биосинтезе нуклеотидов, необходимых для образования ДНК и РНК. Основным фолатным метаболитом является 5-метилтетрагидрофолат, который представляет собой источник метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Благодаря 5-метилтетрагидрофолату происходит утилизация избыточного гомоцистеина и восстановление его в метионин. При дефиците фолатов или нарушении их обмена накопление гомоцистеина приводит к развитию эндотелиопатии, гиперкоагуляции, тромбозу и развитию тяжелых акушерских осложнений\*.



- Фолиевая кислота после всасывания в процессе метаболизма превращается в биологически активные метаболиты фолатов
- В природе соединения фолатов встречаются в пищевых продуктах и в организме человека

\* Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. № 8. P. 535-548.

### ■ 10–12% – гомозиготный вариант MTHFR-T677T:

- активность фермента снижена на 65–70%
- уровень 5-МТГФ значительно уменьшается
- уровень гомоцистеина увеличивается
- увеличивается количество осложнений в период беременности

### ■ 40% – гетерозиготный вариант MTHFR-C677T:

- активность ферментов снижена примерно на 30%
- уровень 5-МТГФ уменьшается
- уровень гомоцистеина увеличивается
- увеличивается количество осложнений в период беременности

### Полиморфизм генов в процессе метаболизма фолатов

Для превращения фолатов в активные формы и утилизации гомоцистеина необходим фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Полноценная работа этого фермента зависит не только от достаточного количества кофакторов, но и от полноценности генов, кодирующих этот фермент. К настоящему времени обнаружено более 40 точечных мутаций генов, снижающих эффективность процессов метаболизма одноуглеродных соединений. Наиболее изученным является вариант мутации гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, при котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен

тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 223) в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм обозначается как MTHFR-C677T. Если индивид является гомозиготным носителем описанной мутации и имеет генотип MTHFR-T677T, эффективность работы фермента MTHFR снижается до 35% от нормы. Известно, что 10–12% общей популяции являются носителями генотипа MTHFR-T677T, а около 40% популяции являются гетерозиготными носителями мутантного аллеля, активность фермента у них снижается на 30%. Последствием гомозиготного носительства является дефицит фолатов и возможный риск ВПР плода.

### Мутации гена MTHFR у женщин группы риска развития гестоза

Проведенные нами исследования у 60 женщин группы высокого риска развития преэклампсии (ожирение и гипертензивный синдром – 20 пациенток, хронический пиелонефрит – 40) показали, что гомозиготные мутации MTHFR-T677T при ожирении и гипертоническом синдроме наблюдаются у 50% женщин, полиморфизм гена MTHFR-C677T установлен у 35%. У больных с пиелонефри-

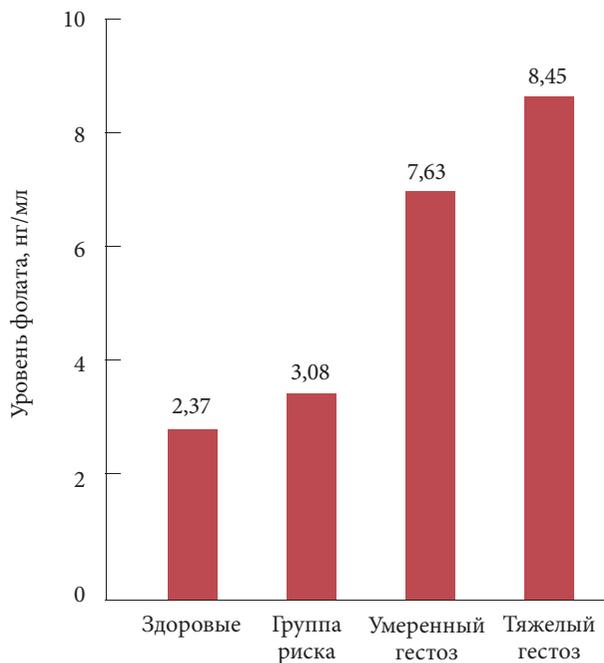
том выявлен полиморфизм гена MTHFR-C677T в 56% случаев. Эти изменения сочетались с 20-процентным дефицитом 5-метилтетрагидрофолата, несмотря на то что беременные принимали витаминно-минеральные комплексы, содержащие необходимую дозу фолиевой кислоты. При развитии гестоза умеренной степени тяжести дефицит фолата достигал 65%, при тяжелом гестозе – 80%. Дефицит фолатов коррелировал со степенью тяжести гестоза и генетическими дефектами.

### ■ Ожирение и гипертензивный синдром:

- мутация MTHFR-T677T – 50%
- полиморфный вариант MTHFR-C677T – 35%

### ■ Пиелонефрит:

- полиморфизм MTHFR-C677T – 56%



### Метафолин

Патология беременности в виде преэклампсии на фоне ожирения, гипертензивного синдрома или пиелонефрита непосредственно связана с дефицитом фолиевой кислоты. Возможное решение данной проблемы – еще на

этапе прегравидарной подготовки таких женщин использовать препараты фолиевой кислоты (метафолин – соединение кальция и 5-метилтетрагидрофолата), которые метаболизируются без участия фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. В 2006 г. на одном

из акушерских форумов профессор Боннского университета Клаус Пьетржик (Klaus Pietrzik) подчеркнул, что для оптимального обеспечения организма беременной женщины фолатами рекомендуется частично заменить препараты фолиевой кислоты метафолином.

## ХII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»



Метафолин® обладает более высокой биологической активностью, чем фолиевая кислота. Оптимального содержания фолата в организме женщины не только в период беременности, но и в период кормления грудью можно достигнуть при помощи частичной замены фолиевой кислоты этим соединением.

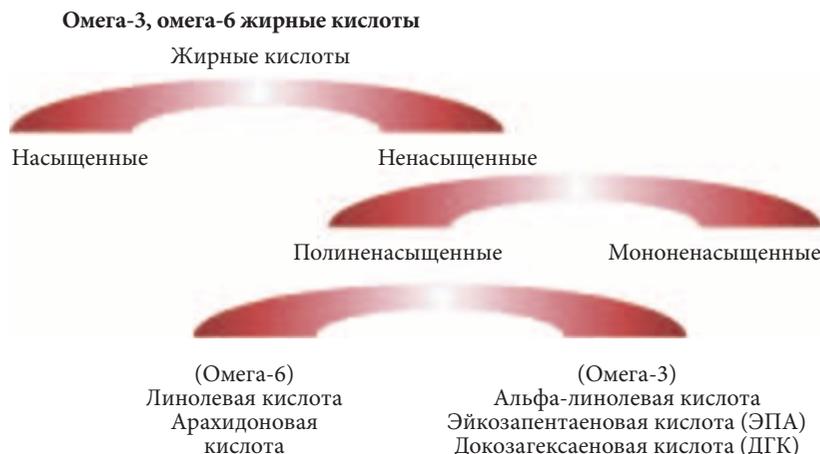
### Докозагексаеновая кислота

Еще одним очень важным компонентом, необходимым для питания беременных и нормальной жизнедеятельности ребенка, является докозагексаеновая кислота (ДГК).

ДГК является длинноцепочечной полиненасыщенной жирной кислотой, принадлежащей к семейству омега-3 жирных кислот. ДГК, наряду с арахидоновой кислотой, является основным строительным материалом клеточных мембран головного мозга и зрительного анализатора плода и новорожденного.

**Значение ДГК для развития мозга**  
Установлено, что ДГК составляет 15–20% от общего содержания жирных кислот в фосфолипидах головного мозга. Это полиненасыщенная жирная кислота, которая играет важнейшую роль в проведении импульсов в ЦНС и формировании органа зрения. ДГК откладывается в тканях мозга плода начиная с III триме-

**Значение ДГК для зрения**  
Были проведены специальные исследования, посвященные влиянию ДГК на нервно-психическое развитие и зрение детей раннего возраста. Значение ДГК для развития остроты зрения было показано в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном Э. Бирч (Eileen Birch) и соавт. в Юго-Западной медицинской школе Университета Техаса (Даллас, США). Его результаты



стра беременности и в течение первых месяцев после рождения. ДГК накапливается в жировой ткани матери, мобилизуется и передается через плаценту плоду. Установлено, что в последний триместр беременности происходит усиленный избирательный захват и перенос арахидоновой и докозагексаеновой кислоты через плаценту к плоду.

продемонстрировали значительное улучшение развития у младенцев, получавших дополнительно ДГК и арахидоновую кислоту (Е.Е. Birch, 2007). Аналогичные данные получены в Канаде: было установлено, что потребление младенцами ДГК с грудным молоком в течение 2 месяцев после рождения положительно коррелировало с развитием остроты зрения до достижения возраста 1 года (И.М. Шилин, 2010).

ДГК имеет исключительно важное значение для роста и развития мозга плода и новорожденных.

#### Мыслительная деятельность:

- понимание
- восприятие
- решение задач

ДГК накапливается в мембране нейронов мозга ребенка, особенно в последний триместр беременности и в течение первых нескольких месяцев после рождения

ДГК является важным веществом, необходимым для развития/созревания светочувствительных клеток.

#### Зрительное восприятие:

- новорожденные дети не обладают полноценным зрением
- зрительное восприятие быстро развивается в течение 4–5 месяцев
- только в возрасте 2 лет ребенок обретает полноценное зрение

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

- Организм матери является единственным источником ДГК для ребенка
- Количество ДГК, поступающей к ребенку от матери, зависит не только от уровня потребления ДГК с пищей, но и в значительной степени от запасов кислоты в организме матери, сформировавшихся во время беременности и даже до зачатия
- Для оптимального обеспечения организма ребенка ДГК рекомендуется принимать ДГК уже на ранней стадии беременности

На конгрессе ISSFAL (Австралия, 2006) был достигнут международный консенсус в отношении дополнительного приема ДГК, согласно которому для обеспечения нормального нервно-психического развития и остроты зрения у ребенка рекомендован прием ДГК в период беременности и кормления грудью не менее 200 мг в день.

### Источники ДГК для ребенка в период беременности и лактации

Совершенно очевидно, что единственным источником ДГК для ребенка является организм матери. Важно, что основное количество ДГК поступает в грудное молоко из запасов, сформировавшихся в организме матери во время беременности или даже до зачатия.

Таким образом, для адекватного обеспечения организма ребенка ДГК длительное наличие нутриента в рационе матери является обязательным.

Именно поэтому новые международные рекомендации по приему ДГК в период беременности и кормления грудью предусматривают потребление ее не менее 200 мг в день, что способствует нормальному умственному развитию и формированию хорошего зрения у ребенка. Отличным пищевым источником ДГК является жирная рыба (лосось, сельдь, скумбрия), но ее количество должно быть значительным, чтобы восполнить необходимые запасы этого важного нутриента. Более целесообразным является использование препаратов ДГК.



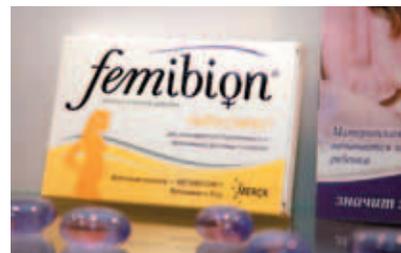
### Фемибион – новое поколение витаминов для беременных и кормящих женщин

На фармацевтическом рынке России появился новый витаминно-минеральный комплекс Фемибион® Наталкер I и II, содержащий легкоусвояемую форму фолиевой кислоты (200 мкг метафолина) и ДГК в виде мягкой желатиновой капсулы. Фемибион I рекомендуется для прегравидарной подготовки в течение 12 недель до зачатия и в первые 13 недель беременности. С 13 не-

дель применяется тот же комплекс + ДГК (Фемибион II). В настоящее время получены результаты исследований\*, которые подтверждают, что использование (хотя бы частичное) фолиевой кислоты в виде метафолина и прием докозагексаеновой кислоты обеспечивают профилактику пороков развития плода и способствуют рождению здорового ребенка. ☺

\* Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. № 1. P. 156–161.

- **Состав таблетки:**
  - витамин С (аскорбиновая кислота)
  - витамин РР (никотинамид)
  - витамин Е
  - витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>
  - биотин
  - фолаты (фолиевая кислота, метафолин)
  - йод
  - вспомогательные вещества
- **Состав мягкой капсулы:**
  - докозагексаеновая кислота (ДГК)
  - витамин Е
  - вспомогательные вещества





# VI Международный конгресс по репродуктивной медицине

**17–20 января 2012 года**



Москва, ул. Ак. Опарина, д.4

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗСР РФ.



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова»
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Ивент»

**В программе Конгресса** будут широко представлены вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи от зачатия до старости, новейшие достижения в гинекологии, акушерстве, перинатологии, фетальной медицине, эмбриологии, генетике, детской андрогинекологии, андрологии, гинекологической эндокринологии, репродуктивной хирургии, планировании семьи, сексологии, бесплодии, вспомогательных репродуктивных технологиях, а также междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья.

Слушатели Конгресса получают диплом-сертификат на русском и английском языках.

**Присоединяйтесь к обсуждению и решению** самых актуальных вопросов репродуктивной медицины!

Для участия в Конгрессе зарегистрируйтесь на сайте **[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)**



**МЕДИ Экспо**

Тел.: +7 (495) 721-88-66

<sup>1</sup> ФГБУ  
«Эндокринологический научный центр», Москва

<sup>2</sup> ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

# Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов

Д. м. н., проф. Л.К. ДЗЕРАНОВА<sup>1</sup>, к. м. н. И.А. ИЛОВАЙСКАЯ<sup>2</sup>

*Распространенность заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, в том числе и гиперпролактинемии, возникающей вследствие пролактинсекретирующей опухоли гипофиза, ниже, чем заболеваний щитовидной железы или сахарного диабета. Однако это не значит, что диагностика и лечение пролактином – легкая задача. Помимо опухолей гипофиза, повышение уровня пролактина может быть следствием и других разнообразных патологических процессов. Именно поэтому для врача-эндокринолога интерпретация результата исследования уровня пролактина может вызвать затруднения. Для того чтобы оптимизировать практическую деятельность врачей-эндокринологов, не имеющих специальной подготовки в области нейроэндокринологии, создаются практические клинические рекомендации.*

Первые клинические рекомендации, касающиеся вопросов диагностики и лечения пролактином, были разработаны Экспертным комитетом Общества по гипофизарным заболеваниям в июне 2005 г. в ходе 9-го Международного кон-

гресса по гипофизарным заболеваниям. Эти рекомендации были опубликованы в журнале *Clinical Endocrinology* в 2006 г. [1] и обсуждались ведущими российскими экспертами в области диагностики и лечения гиперпролактинемии в отечественной печати [2]. Однако

эти рекомендации касались только гиперпролактинемии опухолевого генеза и не имели уровня доказательности. По этой причине Подкомитет по разработке клинических руководств Эндокринологического общества (США) определил вопросы диагностики и лечения гиперпролактинемии как приоритетную клиническую проблему, требующую создания практического руководства, и назначил Рабочую группу для разработки такого руководства и формулировки рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Рабочая группа придерживалась подхода, рекомендованного Международной экспертной группой по разработке и практической реализации клинических руководств и основанного на системе классификации рекомендаций, исследований, разработок и оценок (GRADE system) [3]. Детальное описание этой системы было представлено



в ряде публикаций [4]. Все рекомендации условно разделены на «настоятельные рекомендации», которые начинаются фразой: «Мы рекомендуем...» и обозначены цифрой «1», и на «условные рекомендации», которые начинаются фразой «Мы предлагаем...» и обозначаются цифрой «2». Кроме того, указан уровень доказательности (очень низкий, низкий, средний и высокий уровни доказательности). В тексте руководства каждую рекомендацию сопровождает описание уровня доказательств; в некоторых разделах имеются также комментарии, в которых дополнительно рекомендуются те или иные лечебно-диагностические мероприятия, применимые к данной типичной клинической ситуации. Обсуждение некоторых основополагающих разделов этих Рекомендаций представляется вниманию читателей. Цитируемые Рекомендации выделены жирным шрифтом, далее предложены наши комментарии и приведены мнения ведущих российских экспертов по данной теме.

### Диагностика гиперпролактинемии

**1. Для установления диагноза гиперпролактинемии мы рекомендуем однократное определение пролактина в сыворотке; уровень пролактина выше верхней границы референсного интервала подтверждает диагноз при условии, что венопункция произведена без излишнего стресса для пациента. Мы не рекомендуем динамическое исследование секреции пролактина для диагностики гиперпролактинемии (1; высокий уровень доказательности).**

Определение пролактина сыворотки обычно производят с помощью современных методов, дающих точные результаты. Еще в Рекомендациях 2006 г. было показано, что динамическое тестирование секреции пролактина с использованием ТРГ, L-дофа, номифензина и домперидона не имеет диагностических преимуществ перед однократным определением пролактина в сыворотке [1]. В комментариях к данному

пункту говорится о том, что первоначальное определение пролактина сыворотки нужно проводить без чрезмерного стресса при венопункции в любое время суток. При наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15–20-минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [1]. Учитывая влияние на уровень пролактина различных физиологических факторов, включающих, помимо стресса, прием белковой пищи, физические нагрузки, курение и прочие эффекты, российские эксперты рекомендуют проводить забор крови для исследования утром, натощак, у женщин – в первые дни менструального цикла, причем проводить исследование дважды для исключения ложноположительных результатов [5].

**2. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией мы предлагаем определять макропролактин (2; низкий уровень доказательности).**

Циркулирующий пролактин представлен в виде мономера с молекулярной массой 23,5 кДа (основная биологически активная форма), ковалентно связанного димера «большого пролактина» с молекулярной массой 50 кДа, и полимерной формы – макропролактина, или «большого-большого пролактина». Макропролактин – изоформа молекулы пролактина с высокой молекулярной массой (более 100 кДа), обладающая более низкой биологической активностью. Значимое повышение содержания пролактина в сыворотке крови за счет преобладания макропролактина в циркулирующей крови (так называемый феномен макропролактинемии) не приводит к симптомам гиперпролактинемического гипогонадизма, так как в таком случае содержание низкомолекулярного биологически активного пролактина остается в физиологических пределах. Именно поэтому при отсутствии типичных симптомов гиперпролактинемии можно заподозрить макропролактинемия [6]. С другой стороны, поскольку истинную гиперпролакти-

Российские эксперты рекомендуют проводить забор крови для исследования уровня пролактина утром, натощак, у женщин – в первые дни менструального цикла, причем проводить исследование дважды для исключения ложноположительных результатов.

немию и макропролактинемия по клиническим признакам надежно различить невозможно, рекомендуется проводить скрининг на макропролактин во всех случаях бессимптомной гиперпролактинемии. Частота феномена макропролактинемии составляет от 15 до 40% [7, 8], что не противоречит результатам исследования частоты феномена макропролактинемии в российской популяции [9]. Существуют более расширенные рекомендации – Европейская ассоциация по нейроэндокринологии рекомендует тестировать образцы крови на макропролактин во всех случаях выявления гиперпролактинемии [10], так как феномен макропролактинемии может встречаться у лиц как с нормальной, так и с повышенной секрецией биоактивного пролактина [9]. Многие коммерческие реактивы не определяют макропролактин. Недорогим методом обнаружения макропролактина в сыворотке служит метод преципитации с полиэтиленгликолем. Рутинный скрининг на макропролактин позволяет избежать напрасных диагностических мероприятий и неправильной тактики лечения [11, 12].

Европейская ассоциация по нейроэндокринологии рекомендует тестировать образцы крови на макропролактин во всех случаях выявления гиперпролактинемии.

**3. При несоответствии между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением уровня пролактина мы рекомендуем производить серийное разведение образцов, чтобы элиминировать артефакты, которые могут встречаться при проведении некоторых иммунорадиологических анализов и давать ложные значения уровня пролактина (эффект искажения, или «хук-эффект») (1; высокий уровень доказательности).**

Содержание пролактина более 250 нг/мл (7000 мЕд/л) служит патогномичным признаком наличия пролактинсекретирующей опухоли гипофиза. Более того, уровень пролактина в сыворотке обычно коррелирует с размерами опухоли гипофиза, и самые высокие концентрации пролактина в сыворотке крови наблюдаются у больных с макропролактиномами размерами более 3 см. У пациентов с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза из-за снижения уровня дофамина вследствие дисфункции гипофизарной ножки также может развиваться гиперпролактинемия, однако показатели уровня пролактина в большинстве случаев не превышают 70–75 нг/мл (2000 мЕд/л) [13]. Уровень пролактина в таких случаях служит дифференциально-диагностическим маркером, отличающим пролактинсекретирующую опухоль от гормонально неактивной. Однако в ряде случаев при опухолях больших размеров (более 2,5–3 см) и, соответственно, очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 3000 нг/мл, или 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина – так называемый «хук-эффект». Для того чтобы в таких случаях исключить потенциальный «хук-эффект», а также дифференцировать пролактиному от гормонально неактивной макроаденомы гипофиза, у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза и нормальный или

слегка повышенный уровень пролактина, строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100 [14, 15].

области уровень пролактина обычно не превышает 70–75 нг/мл (2000 мЕд/л) [13]. Лечение агонистами дофамина снижает уровень пролактина и улучшает симптома-

У пациентов, имеющих макроаденому гипофиза и нормальный или слегка повышенный уровень пролактина, строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100.

**Причины гиперпролактинемии**  
Мы рекомендуем исключить у пациентов с симптоматической патологической гиперпролактинемией медикаментозные причины, почечную недостаточность, гипотиреоз, другие опухоли хиазмально-селлярной области (1; высокий уровень доказательности).

Как было отмечено выше, физиологическое повышение уровня пролактина могут вызывать разнообразные состояния, такие как беременность, кормление грудью, стресс, физическая нагрузка, сон. Кроме того, повышение уровня пролактина возникает при приеме ряда медикаментов [5]. Умеренную гиперпролактинемия, вызванную нарушением клиренса пролактина и расстройством центральной регуляции уровня пролактина, наблюдают также у некоторых пациентов с почечной недостаточностью [16, 17], гипотиреозом, нефункционирующими опухолями гипофиза больших размеров, краниофарингиомами или гранулематозной инфильтрацией гипоталамуса [18, 19]. Длительная декомпенсация первичного гипотиреоза может вызвать гиперплазию гипофиза, имитирующую опухоль, и при своевременном назначении препаратов L-тироксина эти изменения могут быть обратимыми [20]. При компрессии гипофизарной ножки или повреждении дофаминергических нейронов объемным образованием хиазмально-селлярной

тику у пациентов с компрессией гипофизарной ножки, но не является методом выбора лечения в таких случаях, так как речь не идет о пролактинсекретирующих объемных образованиях.

### Лечение пролактиномы

**1. Мы рекомендуем проводить терапию агонистами дофаминовых рецепторов для снижения уровня пролактина, уменьшения размеров опухоли, восстановления гонадной функции у пациентов с симптоматическими пролактинсекретирующими микроаденомами или макроаденомами (1; высокий уровень доказательности).**

Мы рекомендуем отдавать предпочтение каберголину (оригинальный препарат Достинекс) из-за его высокой эффективности в отношении нормализации уровня пролактина, а также более частых случаев уменьшения размера опухоли (1; высокий уровень доказательности).

Для оценки терапевтической эффективности агонистов дофамина у пациентов с гиперпролактинемией экспертами-авторами последних Рекомендаций А. Wang, R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Hazem, F. Coto-Iglsias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad и V.M. Montori был проведен систематический обзор литературы (неопубликованные данные). В этом обзоре убедительно продемонстрированы



преимущества каберголина (оригинальный препарат Достинекс) в отношении основных клинических исходов, а также суррогатных критериев (среднее; диапазон) в виде уменьшения размеров опухоли (62%; 20–100%), коррекции дефектов полей зрения (67%; 33–100%), восстановления менструального цикла (78%; 40–100%), лечения бесплодия (53%; 10–100%), улучшения сексуальной функции (67%; 6–100%), исчезновения галактореи (86%; 33–100%) и нормализации уровня пролактина (68%; 40–100%).

По данным многих исследований, каберголин оказался более эффективным, чем бромокриптин. Возможно, это происходит за счет того, что каберголин имеет большее сродство к дофаминовым рецепторам. В основном для достижения нормопролактинемии достаточными являются дозы каберголина от 0,5 до 3,0 мг/нед, однако некоторым пациентам требуются дозы до 11 мг/нед [21]. Поскольку частота неблагоприятных побочных эффектов у каберголина меньше, комплаенс у этого препарата выше, чем у других агонистов дофамина [22]. Клинических исследований по прямому сравнению опухоль-редуцирующего эффекта различных агонистов

Наблюдение за пациентами, получающими терапию агонистами дофамина, должно включать:

- периодическое определение уровня пролактина с 1 месяца после начала лечения для контроля уровня пролактина и динамики обратного развития гипогонадизма;
- МРТ 1 раз в год (или 1 раз в 3 месяца у пациентов с макропролактиномой, если уровень пролактина продолжает расти, несмотря на проводимую дофаминергическую терапию, или если появились новые симптомы: галакторея, нарушения зрения, головные боли, другие гормональные расстройства);
- исследование полей зрения у пациентов с макроаденомами и риском сдавления хиазмы;
- оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний и осложнений, а именно потерю костной массы, обусловленную снижением уровня половых стероидов; персистирующую галакторею на фоне нормализованного уровня пролактина; содержания тропных гормонов гипофиза.

Эти данные полностью соответствуют заключению российских экспертов по лечению пролактином [24, 25].

**вызванной микроаденомой (2; очень низкий уровень доказательности).**

Микроаденомы редко растут, безопасность динамического наблюдения за пациентками с микроаденомами гипофиза и умеренным повышением уровня пролактина подтверждена в ряде исследований, в том числе и российских [26, 27, 28].

По мнению авторов Рекомендаций, женщины с микропролактиномами и гипогонадизмом, не желающие забеременеть, вместо агонистов дофамина могут получать лечение комбинированными оральными контрацептивами (КОК), так как КОК дешевле и имеют меньше побочных эффектов. Поскольку это мнение экспертов, оно имеет низкий уровень доказательности и не является обязательным руководством к действию. Необходимо учесть, что для выполнения этой рекомендации существует ряд ограничений. Во-первых, сравнительных контролируемых исследований по этим методам лечения не проводилось. Во-вторых, у пациенток, получающих КОК, аменорея не может являться клиническим маркером рецидива гиперпролактинемии. Кроме того, эстрогены могут спровоцировать развитие гиперпролактинемии и/или рост пролактиномы, и такие случаи описаны в литературе [29, 30]. И, наконец, противопоказания ко многим комбинированным оральным контрацептивам включают наличие опухоли гипофиза [31]. Есть данные, что у пациенток, не менее двух лет получавших оральные контрацептивы или эстроген-гестагенную заместительную терапию, не было отмечено увеличения размеров опухолей [32, 33]. Однако эти данные малочисленны и обладают очень низким уровнем доказательности. Рекомендации ведущих российских экспертов свидетельствуют о возможности применения эстроген-гестагенной терапии у женщин перименопаузального возраста с синдромом гиперпролактинемии, однако такое лечение назначается при наличии показаний и вместе (а не «вместо»)

Рекомендации ведущих российских экспертов свидетельствуют о возможности применения эстроген-гестагенной терапии у женщин перименопаузального возраста с синдромом гиперпролактинемии, однако такое лечение назначается при наличии показаний и вместе (а не «вместо») с приемом агонистов дофаминовых рецепторов.

дофамина не проводилось. Тем не менее результаты различных исследований свидетельствуют, что у двух третей пациентов размеры опухоли гипофиза уменьшались на фоне приема бромокриптина на 50% и более, в то время как на фоне приема каберголина – на 90% [23].

**2. Мы предлагаем не лечить дофаминомиметиками пациентов с бессимптомными микропролактиномами (2; очень низкий уровень доказательности).**

**Мы предлагаем лечить агонистами дофаминовых рецепторов или оральными контрацептивами пациенток с аменореей,**

После отмены дофаминомиметиков показано длительное наблюдение, а в случае рецидива заболевания – возобновление лечения.

с приемом агонистов дофаминовых рецепторов [34].

**3. Мы считаем, что при тщательном клиническом и биохимическом контроле терапия агонистами дофаминовых рецепторов может быть постепенно сокращена и даже отменена у пациентов, получавших такое лечение на протяжении не менее 2 лет, у которых сохраняется нормальный уровень пролактина, а на МРТ нет видимых остатков опухоли (2; очень низкий уровень доказательности).**

Четыре недавних исследования [35, 36, 37, 38] показали, что у определенной части пациентов агонисты дофамина можно безопасно отменить после 2 лет использования, если достигнута стойкая нормопролактинемия и размеры опухоли значительно сократились.

Риск рецидива гиперпролактинемии после отмены дофаминомиметиков варьировал от 26 до 69% [38] и во всех исследованиях зависел от уровня пролактина в момент установления диагноза и от размеров опухоли. Интересно, что в одном исследовании было подсчитано: риск рецидива составлял 18% на каждый миллиметр опухоли [38]. Прямых доказательств связи дальнейшего роста опухоли гипофиза и отмены терапии не установлено, но у 28% больных может вновь развиваться гиперпролактинемический гипогонадизм [38]. Именно поэтому после отмены дофаминомиметиков показано длительное наблюдение, а в случае рецидива заболевания – возобновление лечения.

Для пациентов, у которых после 2 лет терапии достигнут нормальный уровень пролактина и нет видимой на МРТ остаточной ткани опухоли и у которых терапия агонистами дофамина была сокращена или отменена, рекомендуется следующий режим наблюдения: 1) измерение уровня сывороточного пролактина каждые 3 месяца в первый год, затем ежегодно; 2) МРТ при повышении уровня пролактина выше нормы [36, 39].

У женщин с микропролактиномами возможно отменить дофаминергическую терапию при наступлении менопаузы. Периодически следует следить за размером опухоли гипофиза.

**4. Мы рекомендуем прекращать терапию агонистами дофаминовых рецепторов у женщин с пролактиномами после подтверждения наступления беременности (1; низкий уровень доказательности).**

Учитывая, что бромокриптин и каберголин проникают через плаценту, на момент установления

опыт применения накоплен также и для каберголина (оригинальный препарат Достинекс). На настоящее время описано более 600 беременностей, наступивших на фоне терапии каберголином. В одном из последних проспективных исследований с участием 85 женщин с пролактиномами, 80 из которых получали каберголин, препарат отменяли на 5-й неделе гестации [42]. По данным результатов исследования, все дети родились здоровыми, и ни у одной матери не отмечалось роста опухоли [42].

### Заключение

Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии являются документом, суммирующим многолетний международный опыт ведущих специалистов в этой области эндокринологии. Целью создания любых практических

Накоплен достаточно большой опыт применения каберголина (оригинальный препарат Достинекс) для использования при планировании беременности.

беременности препарат оказывает воздействие на плод, как правило, в течение первых 4 недель после зачатия, то есть в критический период раннего органогенеза.

Накоплен значительный международный опыт наблюдения за женщинами, у которых беременность наступала на фоне приема бромокриптина и в дальнейшем препарат был отменен, а также за женщинами, которые во время беременности в течение длительного времени принимали данный препарат. На настоящее время известно более чем о 6000 случаев беременностей, наступивших на фоне терапии бромокриптином, при этом повышения частоты врожденных аномалий развития или абортот отмечено не было [40, 41]. Несмотря на то что бромокриптин имеет наибольшую доказательную базу по безопасности для использования при планировании беременности, достаточно большой

рекомендаций является помощь практическим врачам в выборе методов диагностики и лечения. Авторы настоящих клинических практических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии убеждены, что эффективность медицинской помощи, оказанной в соответствии с «настоятельными» рекомендациями, будет в среднем выше, чем без соблюдения этих рекомендаций. Однако нельзя сказать, что получены ответы на все возможные вопросы. Ситуации, по поводу которых даны «условные» рекомендации (предложения, советы), требуют более тщательной оценки индивидуальных особенностей пациента и результатов обследования для выработки оптимальной тактики ведения больного. Это значит, что научно-исследовательская работа, касающаяся вопросов диагностики и лечения гиперпролактинемии, продолжается. ☺

# 20–22 сентября 2012 г. в Москве по инициативе Европейской ассоциации по болезням молочной железы (EURAMA) пройдет II Евроазиатский конгресс по раку молочной железы

В рамках конгресса планируется проведение программных научно-практических и междисциплинарных симпозиумов врачей: маммологов, акушеров-гинекологов, гинекологов-онкологов, радиологов, химиотерапевтов, диагностов, а также врачей других специальностей, практическая деятельность которых посвящена медицине молочной железы. Скрининг и профилактика заболеваний молочной железы, хирургия, фотодинамическая терапия, вакцинопрофилактика, таргетная медикаментозная терапия, гормонотерапия, вспомогательная терапия при РМЖ, междисциплинарные подходы к управлению качеством жизни современной женщины – вот основные направления медицинских симпозиумов конгресса. Последний день конгресса посвящен конференции по хирургии молочной железы; конференции медицинских сестер по проблематике медико-санитарного просвещения и профессиональной работе с пациентами и их родственниками; конференции для женщин с диагнозом «рак молочной железы».

## Организаторы конгресса:

- Европейский институт онкологии
- Европейская ассоциация по болезням молочной железы (EURAMA)
- Министерство здравоохранения и социального развития России
- РОНЦ им. Н.Н. Блохина
- Министерство иностранных дел Италии
- Фонд Умберто Веронезе
- ГК «Медфорум»

## Оргкомитет:

- Владимир Николаевич БОГАТЫРЕВ (РФ)
- Игорь Константинович ВОРОТНИКОВ (РФ)
- Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН (РФ)
- Нино Валерьяновна ЧХИКВАДЗЕ (РФ)
- Стефано ЗУРРИДА (Италия)
- Джузеппе ГУРИЛЬЯНО (Италия);
- Мария Грация ВИЛЛАРДИТА (Италия)
- Мадхи РЕЗАИ (Германия)
- Жак БЕРНЬЕ (Швейцария)
- Сидхартх САХНИ (Индия)
- Нина ТАЛАХАДЗЕ (Швейцария)

## Президент конгресса:

Умберто ВЕРОНЕЗЕ, директор Европейского института онкологии

## В научной программе конференции заявлены доклады:

«Эпидемиология рака молочной железы в странах Европы и Азии» – Паоло БОФФЕТТА (Лион);  
«Роль молекулярной медицины в лечении рака молочной железы» – Михаил Иванович ДАВЫДОВ (РФ);  
«Эволюция хирургии молочной железы: от Халстеда до Веронезе» – Стефано ЗУРРИДА (Италия);  
«Хирургия рака молочной железы в Российской Федерации: обзор» – Игорь Константинович ВОРОТНИКОВ (РФ);  
«Адьювантная гормональная терапия медроксипрогестерона ацетатом» – Раджендра А. БАДВЕ (Индия);  
«Метромная терапия распространенного рака молочной железы» – Джузеппе ГУРИЛЬЯНО (Италия);  
«Новые препараты для лечения рака молочной железы» – ВАТАНАБЕ (Япония);  
«Химиопрофилактика рака молочной железы: настоящее и будущее» – Бернардо БОНАННИ (Италия);  
«Скрининговые программы в Европе и Азии» – Сальваторе ПЕЧЕ (Италия);  
«МикроРНК: произойдет ли революция в ранней диагностике» – Пьер Паоло ди ФЬОРЕ (Италия);  
«Терапия рака молочной железы: пути развития» – Умберто ВЕРОНЕЗЕ (Италия) и др.

## Адрес и контактные телефоны оргкомитета:

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Каширское шоссе, д. 24; +7 (495) 324 9894,  
Нино Валерьяновна Чхиквадзе: [ninochkhi@mail.ru](mailto:ninochkhi@mail.ru); +7 (903) 122 3718  
Ирина Сергеевна Графенкова [regconf@webmed.ru](mailto:regconf@webmed.ru); +7 (916) 283 14 24

## Технический координатор конгресса

ГК «Медфорум»: 127422, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3; тел.: +7 (495) 234 0734

# Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометриоза

М.В. АНТОНЕНКО, к. м. н. О.А. САПРЫКИНА

*В статье отражены современные представления о патогенезе эндометриоза. Приведено патогенетическое обоснование использования препарата Бусерелин-лонг ФС, обеспечивающего влияние на механизмы развития эндометриоза, с целью фармакологической коррекции данной патологии.*

Эндометриоз – полиэтиологическое заболевание, которое следует рассматривать как патологический процесс с хроническим, рецидивирующим течением. Известно, что эндометриоз формируется и развивается на фоне нарушенных иммунных, молекулярно-генетических и гормональных взаимоотношений в женском организме [1], однако патогенез данного заболевания до сих пор не до конца изучен [2].

Эндометриоз чаще всего развивается при дефиците прогестерона, на фоне относительной и/или абсолютной гиперэстрогении [3]. В этой связи патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, то есть уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [4]. Кроме того, целью лечения эндометриоза является удаление патологических очагов, купирование клинической симптоматики, восстановление репродуктивной функции [5].

Первые сообщения о выключении функции яичников были опубликованы в 1928 г., когда Н. Alberht использовал для лечения эндометриоза рентгеновское облучение. Однако большое число осложнений

не позволило внедрить этот метод. Широкое внедрение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения механизмов действия препаратов этой группы. Для лечения эндометриоза аГнРГ используются с начала 80-х гг. XX века [4, 6]. В настоящее время аГнРГ признаны препаратами первой линии при лечении тазовых болей, обусловленных эндометриозом [7]. Препараты данной группы отличаются выраженной молекулярной специфичностью и взаимодействуют с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза.

Механизм действия аГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе, возникающих у больных с миомой и эндометриозом, и заключается в следующем: после связывания аГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и, опосредованно, увеличение синтеза эстрадиола в яичниках. Продолжительное, в течение не-

скольких часов, воздействие аГнРГ на гипофиз приводит к десенситизации клеток гипофиза и быстрому уменьшению интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В таком десенситизированном состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие высоких доз агонистов ГнРГ на гипофиз [8].

Этот феномен называют «медикаментозная кастрация». Угнетение стероидогенеза, вызываемое агонистами ГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы. Блокада является обратимой, после отмены аГнРГ полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [9, 10].

Помимо гипофиза рецепторы к аГнРГ обнаружены в яичниках, эндометрии, раковых клетках злокачественных опухолей яичников и молочных желез и других тканях, что послужило поводом для широкого использования данной группы препаратов в лечении гормонозависимых заболеваний.

В заключении Международного консенсуса по лечению эндометриоза (Зальцбург, 2005) эксперты, основываясь на данных рандомизированных исследований, квалифицировали аГнРГ как более эффективную группу препаратов для подавления эндометриодных очагов, чем прогестины и оральные контрацептивы [6].

Бусерелин-лонг ФС (компания ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – агонист ГнРГ, рекомендованный при всех видах гормонозависимых пролифератив-



ных процессов матки. Препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект при внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозировке 3,75 мг. Возможно эндоназальное использование препарата Бусерелин ФСинтез (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) по 300 мкг 3–4 раза в сутки. Рекомендованная длительность лечения – до 6 месяцев. Необходимо отметить, что пролонгированные формы являются наиболее удобными для обеспечения длительного поступления препарата [11].

В препарате Бусерелин-лонг ФС активное вещество заключено в микросферы размерами от 30 до 150 и различным временем рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение аГнРГ с поверхности микросфер, что в течение нескольких первых суток приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аГнРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот.

Бусерелин-лонг ФС рекомендован для терапии распространенных форм эндометриоза, при эндометриозе и бесплодии, при наличии клинической симптоматики и др. Терапия проводится в течение 6 месяцев (Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сутки интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сутки или Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней). В репродуктивном возрасте после отмены Бусерелина нормальный менструальный цикл восстанавливается через 2–3 месяца [12]. При комбинированной терапии эндометриоза на первом этапе проводится курс лечения

препаратом аГнРГ в течение 3 месяцев (по одной инсуффляции препаратом Бусерелин ФСинтез 150 мкг в каждый носовой ход 3–4 раза в день или одна суспензия Бусерелин-лонг 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней), затем выполняется хирургическое лечение, дальнейшая терапия аГнРГ продолжается в течение 3 менструальных циклов (в прежнем режиме) [13]. Альтернативный вариант – выполнение хирургического лечения на первом этапе, в дальнейшем – послеоперационная терапия препаратом аГнРГ в течение 6 месяцев (Бусерелин ФСинтез интраназально – в носовые ходы после их предварительного очищения – 2 полных нажатия помпы (0,3 мг) 3–4 раза в сутки через 6–8 часов или Бусерелин-лонг ФС внутримышечно 1 раз в 28 дней).

Предоперационная подготовка Бусерелином снижает интенсивность симптомов заболевания, уменьшает эндометриоидные очаги, облегчает проведение оперативного вмешательства.

Состояние медикаментозной псевдоменопаузы в сочетании с активацией апоптоза и блокированием ряда ростовых факторов в гетеротропных имплантатах при эндометриозе способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% больных [10].

Необходимость гормонального лечения при эндометриозе яичников в пред- и послеоперационном периодах обусловлена высоким процентом рецидива заболевания даже после радикальной операции [4]. По мнению В.П. Баскакова и соавт., поскольку на данный момент нет метода, который бы обеспечил точную оценку радикальности хирургического удаления эндометриоидного образования во время операции, отсутствие рецидива не может быть гарантировано. Есть вероятность рецидива и при применении только медикаментозной терапии, что обусловлено ролью системных нарушений (изменение иммунитета, генетическая предрасположенность) в патогенезе эндометриоза яичников. При рассмотрении эндометриоза как

доброкачественной опухоли все случаи рецидивирования следует расценивать либо как не диагностированный ранее эндометриоз яичников, либо как неполное удаление эндометриоидной ткани из яичника.

Появление в клинической практике аГнРГ позволило сохранить репродуктивную функцию у больных эндометриозом, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии.

Несмотря на описанные выше преимущества аГнРГ, широкое применение этой группы препаратов ограничено развитием эстрогендефицитных симптомов. Выраженность побочных эффектов, в частности снижение минеральной плотности костной ткани, накладывает определенные ограничения на продолжительность лечения. С целью уменьшения тяжести сопутствующих явлений при приеме аГнРГ рекомендуют назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Обоснованием данного подхода служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой концентрация эстрогенов в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего действия на рост эндометриоидных имплантатов. ЗГТ рекомендуется проводить с началом курса лечения аГнРГ не менее 6 месяцев [14].

Гормональная терапия эндометриоза многообразна и сложна, требует индивидуального подхода с учетом возраста, соматического статуса и характера выявленных нарушений. Наряду с хирургическим вмешательством медикаментозная терапия имеет важное значение в лечении этой социально значимой патологии. Уточнение патогенетических аспектов развития заболевания позволяет внедрять новые методы терапии. Дальнейшее изучение этиологических и патогенетических особенностей эндометриоза позволит разработать новые консервативные методы его лечения [15].

гинекология



<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦ  
«Институт  
иммунологии»  
ФМБА России»

<sup>2</sup> МГМСУ, Москва

# Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе

Д. м. н., проф. А.Е. ШУЛЬЖЕНКО<sup>1, 2</sup>, И.Н. ЗУЙКОВА<sup>1</sup>

*Авторы описывают результаты исследования эффективности терапии препаратом Аллокин-альфа (аллоферон) в сравнении с Ацикловиром у 60 пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции (ХРГВИ). Исследование показало, что у пациентов с высокой частотой рецидивов простого герпеса противовирусная терапия Аллокином-альфа более эффективна, чем стандартная терапия. Лечение Аллокином-альфа приводило к уменьшению клинических проявлений ХРГВИ в фазе обострения, сокращению продолжительности рецидивов и заметному снижению их частоты в отдаленном периоде. На основании результатов исследования предложен алгоритм обследования и лечения больных рецидивирующим простым герпесом.*

Герпесвирусная инфекция широко распространена в человеческой популяции, поскольку вирусы этой группы пантропны и способны поражать многие системы и органы человека. Восприимчивость человека к вирусам герпеса высока. Около 90% всего населения планеты инфицированы одним или несколькими серотипами семейства герпесвирусов. По данным разных исследователей, от 12 до 25% носителей страдают рецидивирующими формами герпесвирусной инфекции, у 30% из них обнаруживается атипичная

или бессимптомная форма заболевания [1, 2, 3].

Анализ ежегодной заболеваемости в России показал: 15% населения страдают герпетическим поражением кожи и слизистых, при этом у 10% встречается генитальная форма заболевания. Герпетические инфекции как этиологический фактор выявляются в 60–65% при поражении роговицы глаза, в 10% случаев – при заболеваниях нервной системы (менингиты, энцефалиты). По данным некоторых исследователей, в России ежегодно различными формами герпес-

вирусной инфекции заболевают около 20 млн человек [4, 5].

Одной из распространенных форм простого герпеса является генитальный герпес, частота которого достигает 6–10% среди взрослого населения [1, 6], а в целом по России – до 20% [4]. Показатель заболеваемости генитальным герпесом в Москве увеличился в 6 раз, в Московской области – в 2 раза (по сравнению с 2000 г.). Эти данные являются приблизительными, поскольку отсутствует обязательная регистрация случаев заболеваемости простым герпесом.

Исследование патогенеза простого герпеса показало, что инфекция включает острый или субклинический первый эпизод, установление латентного состояния вируса и последующую реактивацию. Вирус простого герпеса (ВПГ) попадает в организм через кожу или слизистые оболочки путем прямого контакта с биологическими жидкостями или поверхностью слизистой оболочки зараженного человека. Показано, что заражение может происходить от инфицированного пациента как при наличии симптомов заболевания, так и при их отсутствии. Вирус простого герпеса распространяется в тканях из-за способности зара-



жать соседние клетки напрямую через клеточные контакты [7], что позволяет ему избежать воздействия внеклеточных факторов, включающих антитела и систему комплемента. Такой способ инфицирования, характерный для эпителиальных тканей, предполагает наличие гликопротеинов gE и gI [8]. Во время рецидива герпесвирусной инфекции в материале из очагов поражения находят зрелые вирионы с дополнительными мембранными слоями, а у больных со спокойным клиническим течением заболевания чаще всего выявляются незрелые формы (капсиды и нуклеокапсиды).

Взаимодействие между вирусом и организмом человека является решающим этапом в развитии герпесвирусной инфекции. Для подавления иммунной защиты вирус использует различные механизмы. Первой линией защиты являются факторы естественного иммунного ответа (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, естественные киллеры). Эта система защиты вступает в действие с первых дней контакта с вирусными антигенами. Естественные киллеры (NK-клетки) относятся к важным факторам естественной врожденной резистентности. Для реализации цитотоксической реакции NK-клеткам не требуется распознавать специфические антигены. Это одно из преимуществ быстрого цитолиза, осуществляемого NK-клетками по отношению к ВПГ-инфицированным мишеням. Кроме того, продукция альфа- и бета-интерферонов приводит чувствительные клетки в состояние резистентности к ВПГ, под их влиянием усиливается функция макрофагов и естественных киллеров, в результате разрушаются вирус-инфицированные клетки. В ходе эволюции вирус выработал различные механизмы модуляции активности NK-клеток: блокирование лигандов (NKG2D) для активирующих рецепторов, синтез гомологов цитокинов человека, взаимодействие вирусных белков с ингибирующими рецепторами NK-клеток [9, 10, 11].

Лечение пациентов с рецидивирующим простым герпесом представляет определенные трудности из-за способности вируса простого герпеса к длительному персистированию, часто рецидивирующему течению, что приводит к снижению противовирусной иммунной защиты. Исследование механизмов репликации вируса простого герпеса, изучение взаимодействия вируса с клетками-мишенями позволило за последние 30 лет создать целый ряд химиотерапевтических препаратов, обладающих противогерпетической активностью [3, 12, 13, 14]. Клинический опыт их применения показал, что они способны быстро и эффективно купировать острые проявления простого герпеса, но не предотвращают развитие рецидивов хронической герпесвирусной инфекции и не снижают их частоту [15]. Именно поэтому актуальной задачей остается изучение механизмов функционирования иммунной и цитокиновой системы при рецидивирующей герпесвирусной инфекции и поиск новых препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью для лечения этого заболевания.

*Целью настоящего исследования* стало определение клинической эффективности стандартной и альтернативной противовирусной терапии пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ХРГВИ).

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось открытым методом у 60 пациентов с ХРГВИ. В состав исследуемых включались пациенты (возрастной интервал от 18 до 65 лет) мужского и женского пола с установленным диагнозом «ХРГВИ, генитальная форма». Все пациенты, включенные в исследование, находились в периоде продрома или обострения не более 48 часов от момента появления высыпаний. К исследованию не допускались пациенты с некомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, желудочно-кишечной, нервной систем, которые могли повли-

ять на результаты исследований, беременные и кормящие женщины. Условием включения для женщин детородного возраста было соблюдение полноценной контрацепции. Пациенты, вошедшие в изучаемые группы, отбирались методом произвольной выборки при поступлении на амбулаторное лечение. На предварительном этапе были сформированы две группы пациентов по 30 человек. Клиническими проявлениями простого герпеса у пациентов были пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, субъективные симптомы – болезненность, зуд, жжение. Верификация ВПГ 1, 2 типа проводилась методом ПЦР мазка из области высыпаний, положительный результат был получен в 95% случаев.

### **Дозировка и схемы введения**

В основной группе (n = 30) терапия проводилась препаратом Аллокин-альфа по следующей схеме: 3 подкожные инъекции препарата в дозе 1 мг с интервалом 48 часов. Курсовая доза составляла соответственно 3 мг. Аллокин-альфа – коммерческое название лекарственной формы аллоферона – синтетического линейного олигополипептида, который относится к индукторам синтеза интерферона и активаторам системы натуральных киллеров, обладает противовирусной активностью в экспериментальных моделях различных инфекций, в частности вызванных вирусом простого герпеса. Важной характеристикой данного препарата является способность селективно стимулировать активность факторов естественного иммунитета. Препарат действует только в очаге вирусной инфекции, не активируя весь каскад иммунологических реакций организма.

Дополнительно все пациенты получали стандартную противовирусную терапию: Ацикловир 0,2 г 5 раз в день в течение 7 дней.

В контрольной группе пациентов (n = 30) проводилось лечение только ациклическими нуклеозидами: Ацикловир 0,2 г 5 раз в день в течение 7 дней.

Обследование проводилось до приема препарата (0-й день), на 7-й день от начала приема препарата и через 6 месяцев после окончания приема препарата. Обследование включало общеклиническое, объективное исследование области высыпаний и иммунологическое исследование крови. Перед началом приема препарата собирался подробный анамнез пациента.

При оценке клинической эффективности проведенного лечения использовали 3 основных критерия.

1. Снижение частоты рецидивов простого герпеса.
  2. Уменьшение продолжительности рецидивов.
  3. Уменьшение степени тяжести клинического течения рецидивов.
- Оценка влияния терапии на иммунопатогенез герпесвирусной инфекции проводилась по следующим критериям:

- цитотоксическая активность натуральных киллеров;
- вариабельность цитокинового звена.

Метод определения функциональной активности НК-клеток основан на их способности лизировать как чужеродные в антигенном отношении (опухолевые и неопухолевые клетки), так и нормальные клетки человека и животных при нарушении их дифференцировки без предварительной сенсibilизации.

Цитокиновый профиль оценивали методом ОТ-ПЦР (определение активности мРНК цитокинов в

моноклеарах периферической крови методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции).

### Результаты и обсуждение

Основные критерии оценки клинической эффективности стандартной (Ацикловир) и альтернативной (Аллокин-альфа) противовирусной терапии больных простым герпесом отражены в таблице 1. Это частота, длительность и степень тяжести рецидивов.

Все клинические показатели достоверно улучшились только у пациентов, леченных препаратом Аллокин-альфа. Так, частота рецидивов простого герпеса в течение полугода в первой группе сократилась с 6,3 до 2,8 случаев, во второй – с 6,0 до 5,6, при этом длительность рецидивов на фоне терапии Аллокином-альфа уменьшилась практически в 2 раза. Положительные изменения на фоне лечения Ацикловиром оказались статистически незначимыми.

Наше исследование показало, что до терапии ни в одной из групп не наблюдалось корреляционной связи между частотой, длительностью и тяжестью течения рецидивов. У пациентов, получавших комбинацию Аллокина-альфа с Ацикловиром, после лечения была выявлена прямая связь между частотой и длительностью рецидивов, между длительностью и тяжестью течения рецидивов, а также между частотой и тяжестью тече-

ния рецидивов. В первой группе отмечено достоверное снижение тяжести рецидивов. У пациентов, которым проведена монотерапия Ацикловиром, аналогичных взаимосвязей не отмечено.

Изучение динамики НК-активности при лечении Аллокином-альфа показало, что на 3-и и 7-е сутки рецидива простого герпеса наблюдался плавный рост НК-активности с 39% до 52% и 57% соответственно (рис. 1). Аналогичных изменений при лечении Ацикловиром отмечено не было.

Выявлена прямая корреляция между изменениями показателей НК-активности до и после лечения Аллокином-альфа и тяжестью течения рецидивов, то есть более глубокий уровень снижения показателей НК-активности во время лечения сопровождался более тяжелым течением рецидива заболевания.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследователей [4, 10]. В первой фазе иммунного ответа наблюдается продукция интерферона и активация натуральных киллеров. НК-клетки выполняют роль первого барьера инфекции и вырабатываются в первые 24 часа после антигенной стимуляции до момента образования специфических антител и цитотоксических лимфоцитов. Помимо высокой цитотоксической активности НК-клетки обладают способностью продуцировать лимфокины (интерферон-гамма) и цитокины

Таблица 1. Клиническая эффективность стандартной и альтернативной терапии больных простым герпесом

Период оценки	Критерии оценки клинического эффекта (M ± m)		
	Частота рецидивов в течение 6 мес.	Длительность рецидива, дни	Тяжесть течения рецидива, баллы
Терапия Аллокином-альфа (n = 30)			
До лечения	6,3 ± 0,3	5,4 ± 0,3	12,0 ± 0,6
После лечения	2,8 ± 0,7*	2,8 ± 0,5*	7,3 ± 1,2*
Изменения	3,5	2,6	4,7
Терапия Ацикловиром (n = 30)			
До лечения	6,0 ± 0,3	5,7 ± 0,3	10,9 ± 0,5
После лечения	5,6 ± 0,4	5,5 ± 0,3	10,7 ± 0,5
Изменения	0,4	0,2	0,2

\* Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с показателями до начала лечения.



(фактор некроза опухоли) и таким образом контролировать дифференцировку клеток. У больных с рецидивирующим простым герпесом активность НК-клеток снижается во время рецидива и восстанавливается в период ремиссии. При низкой цитотоксической активности НК-клеток организм более чувствителен к ВПГ [8].

Содержание НК-клеток в периферической крови здоровых людей составляет в среднем 15%. При этом важное значение имеет не только количественное содержание, но и функциональная активность натуральных киллеров. В исследованиях обнаружено снижение цитотоксической активности НК-клеток примерно у 60% больных с манифестными формами простого герпеса и показана тенденция к снижению цитотоксичности в среднем за 7 дней до очередного рецидива и последующее ее повышение в острый период герпетической инфекции [1, 8]. Учитывая многообразие функций противовирусной защиты НК-клеток, мы считаем, что снижение функциональной активности НК-клеток, с одной стороны, является следствием неполноценности клеточного иммунитета, с другой – характеризует недостаточность функций самих лимфоцитов и может служить причиной вторичного иммунодефицита, лежащего в основе реактивации вируса простого герпеса.

Изучению системы интерферонов при герпесвирусной инфек-

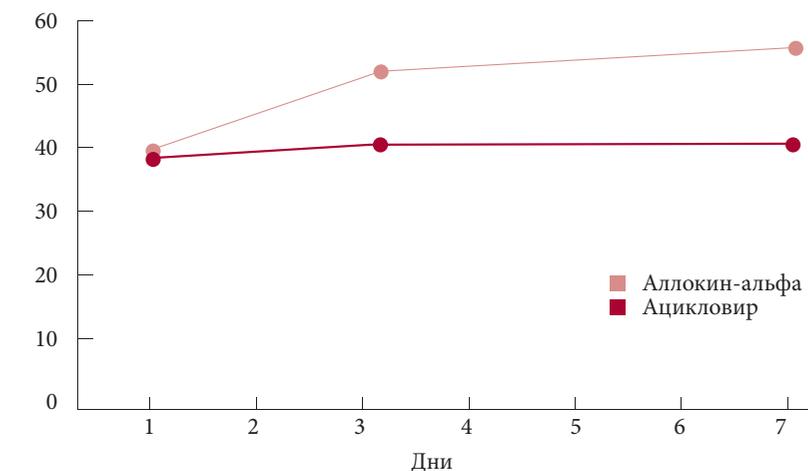


Рис. 1. Динамика NK-активности при лечении пациентов с простым герпесом

ции посвящено большое количество работ, которые показали, что роль интерферонов в формировании противогерпетического иммунитета не ограничивается подавлением репродукции вируса или санацией организма от его активных форм, но и проявляется в регуляции защитных реакций, в частности, усиления цитотоксичности НК-клеток [9, 10, 12]. Определение уровня альфа- и гамма-интерферона дает информацию о потенциальной активности интерфероновой системы.

В нашем исследовании до начала лечения показатели интерферонового статуса у всех больных простым герпесом были снижены, в основном за счет индуцированной альфа- и гамма-фракции интерферона. При этом уровень сывороточного интерферона был повышен,

что свидетельствует об активности воспалительного процесса.

После лечения у больных, принимавших Аллокин-альфа, достоверно повысился уровень индуцированного альфа- и гамма-интерферона. Положительная разница показателей составила при лечении Аллокином-альфа 122,7 и 52,3 Ед/мл соответственно. При монотерапии Ацикловиром разница показателей была минимальной и недостоверной – 29,3 и 2,1 Ед/мл соответственно (табл. 2). Полученные данные позволяют считать, что высокая частота рецидивов простого герпеса способствует истощению синтеза эндогенного интерферона. Соответственно, таким пациентам следует рекомендовать прием препаратов, индуцирующих выработку интерферона.

Таблица 2. Показатели интерферонового статуса при лечении простого герпеса Аллокином-альфа и Ацикловиром

Период оценки	Показатели интерферонового статуса (M ± m, Ед/мл)			
	Сывороточный ИФН (титр, норма ≤ 4)	ИФН-реакция лейкоцитов (титр)		
		Спонтанная (норма < 2)	ИФН-альфа (норма 128–640)	ИФН-гамма (норма 32–64)
Терапия Аллокином-альфа (n = 30)				
До лечения	16,3 ± 2,8	2,9 ± 0,2	85,3 ± 13,3	24,5 ± 2,5
После лечения	4,4 ± 0,6*	2,0 ± 0,4*	208,0 ± 32,9*	76,8 ± 9,3*
Изменения	11,9	0,9	+ 122,7	+ 52,3
Терапия Ацикловиром (n = 30)				
До лечения	13,6 ± 2,7	2,7 ± 0,2	56,0 ± 8,6	17,1 ± 1,1
После лечения	4,1 ± 0,5*	2,5 ± 0,3	85,3 ± 12,9	19,2 ± 1,7
Изменения	9,5	0,2	+ 29,3	+ 2,1

\* Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с показателями до начала лечения.

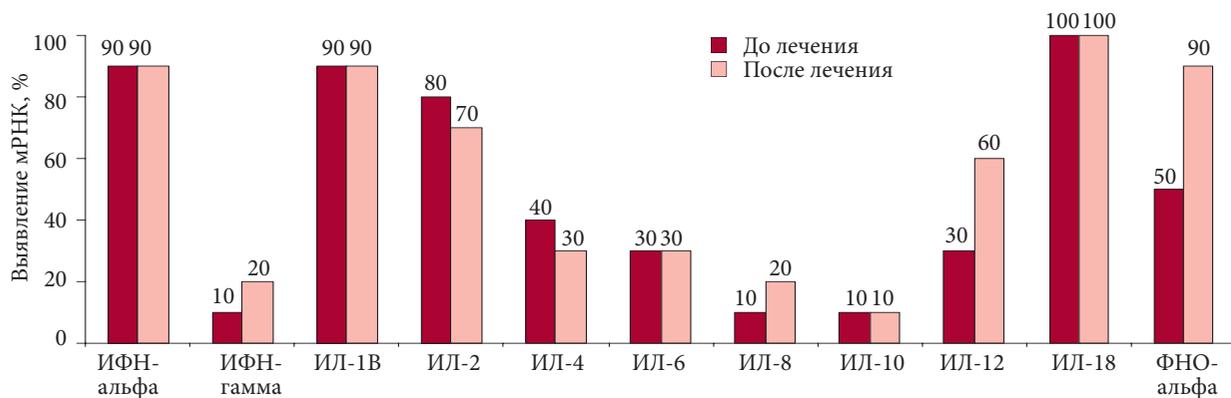


Рис. 2. Частота выявления цитокинов до и после лечения Ацикловиром (n = 30)

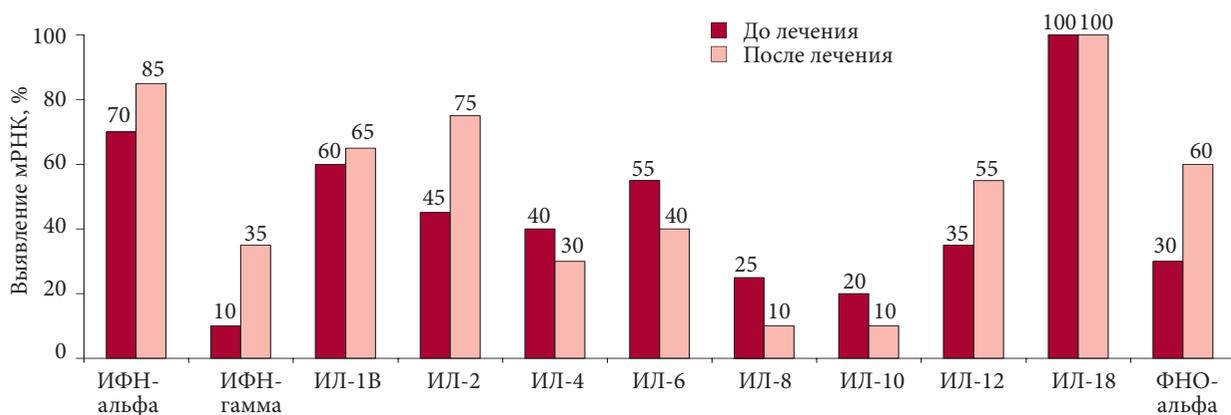


Рис. 3. Частота выявления цитокинов до и после лечения Аллокином-альфа (n = 30)

Высокая частота рецидивов простого герпеса способствует истощению синтеза эндогенного интерферона. Соответственно, таким пациентам следует рекомендовать прием препаратов, индуцирующих выработку интерферона. После лечения у больных, принимавших Аллокин-альфа, достоверно повысился уровень индуцированного альфа- и гамма-интерферона. Положительная разница показателей составила при лечении Аллокином-альфа 122,7 и 52,3 Ед/мл соответственно.

Согласно полученным данным, у больных с синдромом интерферонного дефицита отсутствует индукция противовирусного ответа клеток и достоверно снижен синтез альфа- и гамма-интерферона. У больных с рецидивирующим простым герпесом резко снижена активность НК-клеток и продукция интерферона-гамма, особенно в стадии ремиссии. По всей вероятности, рецидив генитального герпеса связан с истощением выработки интерферона-альфа, что создает благоприятные условия для персистенции вируса. При дефиците интерферона организм не может адекватно контролировать распространение вирусной инфекции. Инверсия синтеза интерферона у больных рецидивирующей ВПГ-инфекцией может быть также связана с наличием антител

в сыворотке крови, ингибирующих продукцию интерферона. Цитокиновый профиль составляет основу специфических иммунных реакций и оказывает непосредственное влияние на механизмы иммунорезистентности при герпесвирусной инфекции [5]. К сожалению, до настоящего времени не существует единого подхода к определению интерлейкинового профиля больных герпесвирусной инфекцией. Именно поэтому все проводимые исследования представляют собой сравнительный анализ изменений уровня цитокинов до и после противовирусного лечения или в период рецидива и ремиссии заболевания. Как показало наше исследование цитокинового профиля, у больных простым герпесом с высокой частотой рецидивов в период обо-



стрения до начала противовирусной терапии превалирует экспрессия мРНК интерферона-альфа и ИЛ-18, кроме того, в целом отмечена тенденция к повышению экспрессии мРНК ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 (рис. 2–3). Все это свидетельствует об активации Th-2-лимфоцитов.

Наше исследование выявило определенные тенденции к изменению активности мРНК интерлейкинов в зависимости от вида противовирусной терапии. Как видно на рисунке 3, после лечения Аллокином-альфа наблюдалась тенденция к повышению экспрессии мРНК ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и понижению ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-8, что свидетельствует о переключении цитокинового ответа с Th-2 на Th-1. При стандартной терапии ациклическими нуклеозидами, в частности Ацикловиrom, аналогичных изменений интерлейкинового профиля не отмечено.

Полученные данные позволяют предположить, что во время лечения Аллокином-альфа происходит активация макрофагально-моноцитарного звена иммунитета. На это указывает наличие ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ . Кроме этого, снижение частоты выявляемости ИЛ-4 и ИЛ-6 свидетельствует об угнетении гуморального иммунного ответа. Наличие отрицательного баланса ИЛ-10, с одной стороны, может быть вызвано положительным балансом ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , с другой – эти изменения могут свидетельствовать о завершающем этапе воспалительной реакции (рис. 4).

Известно, что нормальное функционирование иммунной системы обеспечивают Th1- и Th2-лимфоциты при равноценной продукции их регуляторных цитокинов [10]. Однако некоторые авторы [8] отрицают строгое разделение цитокинов на Th1- и Th2-типы, так как считают, что один цитокин не способен влиять на степень выраженности иммунологического эффекта. Наряду с функциональным антагонизмом цитокинов существует их ингибирующее влияние друг на друга, обусловленное

конкуренцией за связывание клеточных рецепторов.

Суммируя все вышеизложенное, нам хотелось бы выделить ряд ключевых моментов развития герпесвирусной инфекции.

1. Все звенья иммунной системы, так или иначе участвующие в формировании противогерпетического иммунитета, можно разделить на две основные группы. К первой относятся факторы, которые прямо или косвенно активируются только при репликации ВПГ и развитии клинически проявлений заболевания. Они являются основой стадии острого воспаления и фазы специфического иммунного воздействия. Это все факторы гуморального иммунитета, макрофаги, НК-клетки, альфа-интерферон, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли. Их основной функцией является подавление рецидива герпесвирусной инфекции за счет прямых или опосредованных лизисно-киллерных воздействий непосредственно на вирус или инфицированные клетки. Важной характеристикой функциональной активности всех вышеуказанных показателей является скорость купирования рецидива.

Ко второй группе относят CD8<sup>+</sup>-цитотоксические лимфоциты, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и ИЛ-2. Их основная функция – контроль за репродукцией ВПГ и предотвращение его активации, что обеспечивает латентную персистенцию вируса и блокирует его репродукцию в ганглиях. При нарушениях в указан-

Наше исследование показало: все клинические показатели достоверно улучшились только у пациентов, леченных препаратом Аллокин-альфа. Так, частота рецидивов простого герпеса в течение полугода в первой группе сократилась с 6,3 до 2,8 случаев, во второй – с 6,0 до 5,6, при этом длительность рецидивов на фоне терапии Аллокином-альфа уменьшилась практически в 2 раза. Положительные изменения на фоне лечения Ацикловиrom оказались статистически незначимыми.

ных звеньях иммунной системы ВПГ вновь активируется, что приводит к развитию клинических форм заболевания.

2. При рецидивах герпесвирусной инфекции все факторы иммунитета прямо или опосредованно активируются даже в тех случаях, когда имеется функциональный дефект одного из звеньев иммунитета, поэтому необходимо изучение этих показателей в динамике вирусного процесса.

Все звенья противовирусного иммунитета тесно взаимосвязаны, и нарушения в одном из них приводят к дисбалансу всей иммунной системы по принципу цепной реакции. При рецидивирующем герпесе это осложняет оценку исходных параметров иммунитета

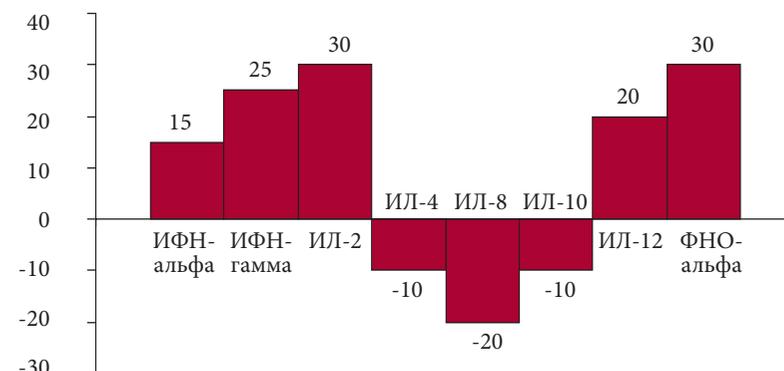


Рис. 4. Изменения интерлейкинового профиля после лечения Аллокином-альфа

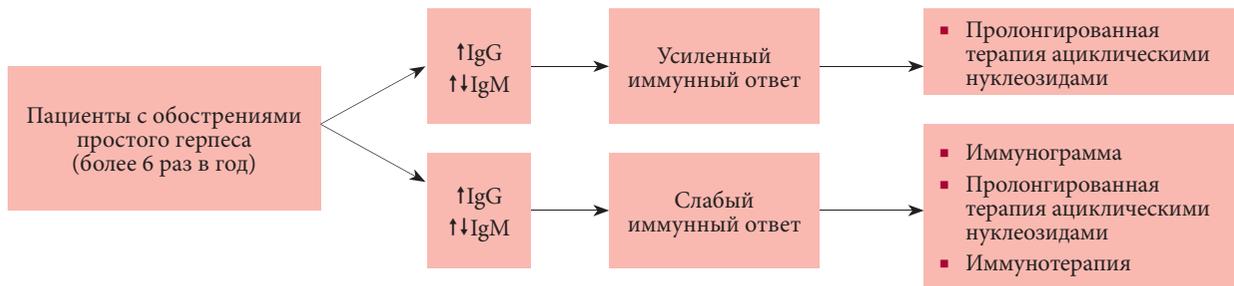


Рис. 5. Алгоритм обследования и терапии пациентов с частыми (более 6 раз в год) обострениями простого герпеса

в целом и затрудняет выявление нарушений в отдельных звеньях иммунной системы, контролирующей репликацию ВПГ (иммунорегуляторный индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, количество NK-клеток, их функциональная активность, уровень альфа- и гамма-интерферонов и цитокинов, переключающих иммунный ответ).

Итогом нашего исследования стала разработка алгоритма обследования и лечения больных рецидивирующим простым герпесом.

Для оценки активности вирусного процесса и адекватности противовирусного иммунного ответа мы выбрали наиболее информативный и доступный для широкой клинической практики тест определения уровня специфических антител к вирусу простого герпеса IgM и IgG. Важно отметить особенности интерпретации данного теста. У ряда пациентов без клинических проявлений простого герпеса встречается повышение только специфических IgG. Среди практических врачей распростра-

нено мнение, что это свидетельствует о репликации вируса, и для снижения активности инфекционного процесса часто проводится противовирусная и иммуномодулирующая терапия. Мы считаем такую тактику неверной, поскольку следует лечить больного, а не его анализы.

Как видно на рисунке 5, у больных с высокой частотой рецидивов простого герпеса (более 6 раз в год) в период обострения заболевания необходимо оценить показатели гуморального иммунитета (уровень специфических IgM и IgG).

Рассмотрим возможные варианты иммунного ответа.

1. Повышение уровня специфических IgM и IgG более чем в 4 раза у больных с клиническими проявлениями простого герпеса и высокой частотой рецидивов свидетельствует об усиленном иммунном ответе и не требует дальнейшего изучения противовирусного иммунитета. Таким пациентам рекомендуется пролонгированная противовирусная терапия следующим схемам:

- Ацикловир 400 мг 2 раза в сутки в течение 2–12 месяцев или
- Валтрекс 500 мг 1 раз в сутки в течение 2–12 месяцев или
- Фамвир 250 мг 2 раза в сутки в течение 2–12 месяцев.

Продолжительность лечения строго индивидуальна.

2. При низком уровне специфических IgM и IgG, свидетельствующем о слабо выраженном иммунном ответе, больным с клиническими проявлениями простого герпеса и высокой частотой рецидивов необходимы дополнительные исследования, в частности, иммунограмма с оценкой NK-активности и уровня сывороточного альфа- и гамма-интерферонов. При индексе цитотоксичности ниже 40% и низком уровне индуцированного альфа- и гамма-интерферона показана пролонгированная противовирусная терапия в комбинации с другими противовирусными и иммунотропными препаратами. Приведем пример схемы терапии:

- Аллокин-альфа 1 мг подкожно через день, № 3 плюс
- Ацикловир 400 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев или
- Валтрекс 500 мг 1 раз в сутки в течение 2 месяцев или
- Фамвир 250 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев.

Таким образом, противовирусная терапия препаратом Аллокин-альфа у пациентов с высокой частотой рецидивов простого герпеса является эффективным способом уменьшения клинических проявлений в фазе обострения, сокращения продолжительности рецидивов и заметного снижения их частоты в отдаленном периоде. ☺

Литература  
→ С. 78

**NB**

Аллокин-альфа – коммерческое название лекарственной формы аллоферона – синтетического линейного олигополипептида, который относится к индукторам синтеза интерферона и активаторам системы натуральных киллеров, обладает противовирусной активностью в экспериментальных моделях различных инфекций, в частности вызванных вирусом простого герпеса. Важной характеристикой данного препарата является способность селективно стимулировать активность факторов естественного иммунитета. Препарат действует только в очаге вирусной инфекции, не активируя весь каскад иммунологических реакций организма.

противовирусный  
препарат  
нового поколения

# АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



- активизирует систему естественных киллеров
- действует ЛОКАЛЬНО в очаге поражения
- восстанавливает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета

## ЭФФЕКТИВЕН в лечении

- герпетической инфекции
- папилломавирусной инфекции
- смешанных (вирусным + бактериальных) инфекций, в составе комплексной терапии
- острого вирусного гепатита В

## НЕ ПРОИЗВОДИТ:

- токсического действия на организм;
- неспецифической (в отсутствие вируса) активации иммунной системы

Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:

BRAND-PHARM



ООО «Брэнд-фарм»

109316, Россия, Москва, Остаповский пр., 5, корп. 17  
тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

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

# Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему

*Основные вопросы наиболее эффективных и безопасных методов комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и лечения кандидозного вульвовагинита обсуждались ведущими российскими специалистами на круглом столе «Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему», организованном компанией «Гедеон Рихтер» 29 сентября 2011 г. в рамках XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».*

## Доброкачественные и злокачественные заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусными инфекциями

**Р**ак шейки матки (РШМ) по-прежнему остается актуальной медицинской проблемой – по частоте встречаемости он занимает одну из лидирующих позиций среди гинекологических видов рака с тенденцией роста заболеваемости среди женщин 20–30 лет, сообщил в начале своего доклада профессор Сергей Александрович ЛЕВАКОВ (зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России, зав. отделением гинекологии ФГУЗ КБ № 83 ФМБА РФ, д. м. н.).

Доказано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной предрака и рака шейки матки, а 90% случаев рака шейки матки обусловлено ВПЧ онкогенных типов (16, 18, 45, 31, 33). Скрининговые программы выявляют только 7% рака шейки матки и около 20% цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Цитологический результат с выявленной клеточной атипией требует проведения биопсии шейки матки под контролем кольпоскопии. До сих пор не существует единого клинического мнения о выборе метода деструкции и роли иммунотерапии в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. «Известно, что развитию рака шейки матки предшествуют длительные предраковые процессы в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии, которая в течение 10 лет переходит из первой во вторую, а затем



Профессор С.А. Леваков

в третью степень. Однако и после органосохраняющего лечения этих предраковых процессов впоследствии может развиваться цервикальная интраэпителиальная неоплазия первой степени. Вероятнее всего, это связано с сохранением персистенции ВПЧ в эпителии, что приводит к прогрессированию процесса», – уточнил докладчик.

В морфологической структуре патологии шейки матки большинство изменений – около 70% – представлены доброкачественными и предраковыми процессами

## «Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему»



и только 30% – раком. Следовательно, у врача есть значительный запас времени для того, чтобы верифицировать диагноз, спрогнозировать и провести лечение. Цитологическое исследование является первым методом скрининга патологических изменений шейки матки. По данным профессора С.А. Левакова, при CIN II–III в первичном цитологическом мазке высокая степень плоскоклеточной неоплазии обнаруживается у 31% больных, низкая – у 39% и атипичные клетки – у 30% больных. При циркулярной биопсии шейки матки диагноз меняется с частотой от 0,5 до 9% случаев. При проведении цитологического контроля необходимо учитывать, что более 95% всех CIN возникают внутри зоны трансформации шейки матки, особое внимание нужно уделять переходным зонам между эпителиями.

Следующий метод диагностики – морфологическая верификация, которая проводится после расширенной кольпоскопии, позволяющей выявить измененный эпителий. Результаты цитологического контроля и кольпоскопического исследования могут различаться. Чувствительность цитологического контроля при выявлении CIN II–III составляет 67–76%. Ошибки прицельной биопсии выявляются в 15% случаев. «По данным цитологического контроля и кольпоскопического исследования мы можем лишь заподозрить наличие патологического процесса в области шейки матки, но диагноз должен быть поставлен только после морфологической верификации», – пояснил докладчик.

Таким образом, к основным методам исследования, необходимым для постановки диагноза, относятся: цитологическое исследование мазков, взятых из экто- и эндоцервикса; кольпоскопическое исследование шейки матки; выскабливание цервикального канала. Диагностическое выскабливание цервикального канала позволяет избежать ошибок в диагностике РШМ при наличии железистого рака. По словам докладчика, риск диагностической ошибки при раке цервикального канала составляет около 1% наблюдений. Например, при соскобе из цервикального канала и резекции измененного участка эктоцервикса, размерами 3–5 мм x 7 мм, аденокарцинома выявлялась в одном случае из 141 наблюдения больных с CIN (0,73%).

Предраковые заболевания шейки матки лечатся амбулаторно и стационарно. Амбулаторное лечение включает в себя проведение радиоволновой хирургической петлевой эксцизии, которая должна выполняться всем пациенткам при наличии атипичной кольпоскопической картины, применение криотерапии и лазерокоагуляции. Стационарный метод лечения предполагает проведение конизации шейки матки, ампутацию шейки матки и гистерэктомию. На сегодняшний день среди физических методов воздействия наиболее актуальными считаются радиоволновая и лазерная хирургия, которые позволяют разрушать практически любые образования.

Лечение, помимо деструкции зоны трансформации, предполагает также стимуляцию местного иммунитета

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Круглый стол компании «Гедеон Рихтер»

и устранение факторов риска развития рецидива. Современный подход к лечению папилломавирусных поражений шейки матки предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии, так как именно нарушения системы местного иммунитета обуславливают высокую частоту рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного стандартного лечения. Отличительным свойством препарата инозина пранобекс (Гроприносин®) является то, что он обладает как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием. «Доказана высокая эффективность инозина пранобекса в отношении всех форм и типов папилломавирусной инфекции, в том числе и высокого онкогенного риска. Препарат способствует элиминации ВПЧ, снижает частоту рецидивов и восстанавливает иммунитет. Включение инозина пранобекса в комбинированную терапию генитальных кондилом существенно увеличивает эффективность лечения – с 41% до 94%», – отметил профессор С.А. Леваков (рис. 1).

Он кратко остановился на характеристике инвазивных методов лечения ВПЧ, к которым относятся: электрокоагуляция, лазеротерапия, радиоволновая хирургия, криотерапия, химиодеструкция, салицилово-резорциновый коллодий. Все методы имеют свои преимущества и недостатки, однако наиболее безопасным среди них считается метод радиоволновой хирургии, поскольку он не изменяет архитектонику шейки матки. Процедура электрохирургической петлевой эксцизии поражения внешней части шейки матки является как диагностической, так и лечебной.

Доказана высокая эффективность инозина пранобекса в отношении всех форм и типов папилломавирусной инфекции, в том числе и высокого онкогенного риска. Препарат способствует элиминации ВПЧ, снижает частоту рецидивов и восстанавливает иммунитет. Включение инозина пранобекса в комбинированную терапию генитальных кондилом существенно увеличивает эффективность лечения – с 41% до 94%.

Пациентам с CIN II–III, а также с раком нулевой стадии первоначально проводят иммуномодулирующую терапию с санацией влагалища, затем – конизацию шейки матки или ампутацию влагалищной части шейки матки с последующим курсом иммунотерапии для

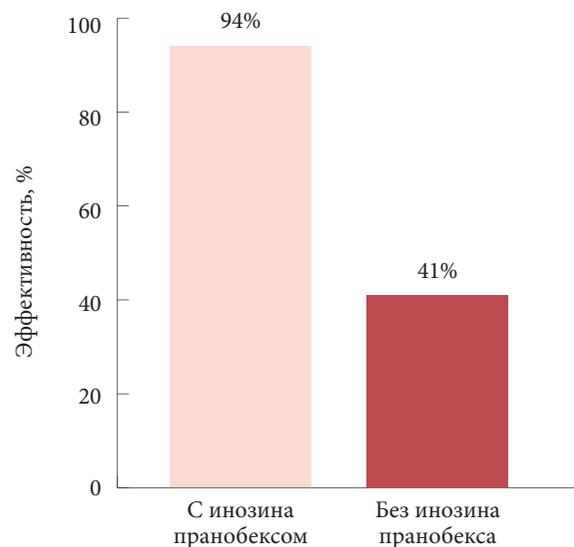


Рис. 1. Сравнительная эффективность традиционной терапии генитальных кондилом с применением и без применения инозина пранобекса\*

\* Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study // Genitourin. Med. 1986. Vol. 62. № 5. P. 352–355.

профилактики рецидива заболевания. Современная тактика лечения пациентов с CIN I–II предусматривает проведение противовоспалительного лечения и иммунокорректирующую терапию. Циркулярная биопсия с помощью радиохирургического метода производится при персистенции онкогенных типов ВПЧ, наличии атипичной кольпоскопической картины. Критериями чувствительности CIN I–II степени к лечению считаются иммунологические критерии, когда снижение степени диспластических изменений коррелирует с достоверными позитивными сдвигами показателей местного иммунитета и биоценоза влагалища, и морфологические, а именно: отсутствие признаков дисплазии, снижение плоидности ядер эпителиоцитов до 2 с, снижение пролиферативной активности – экспрессии Ki-67 до 30%.

В заключение профессор С.А. Леваков подчеркнул, что лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должно быть комплексным и индивидуальным, состоящим из иммунокорректирующей терапии, терапии сопутствующих воспалительных процессов, радио- и лазерной деструкции, профилактики рецидивов и реинфекции. А решить проблему заболеваемости раком шейки матки поможет создание государственных стандартов, экспертного совета по пересмотру существующих стандартов, а также приверженность принципам доказательной медицины.

## «Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему»

### Кандидозный вульвовагинит: грани проблемы, современная терапия

**К**андидозный вульвовагинит (КВВ) – это инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. В начале своего выступления профессор Александр Леонидович ТИХОМИРОВ (кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, д. м. н.) остановился на современных проблемах КВВ, к которым относятся: значительный рост хронических форм заболевания, увеличение доли *Candida non-albicans* в этиологической структуре, высокая частота сопутствующего КВВ уретрита и уретроцистита (УТК), частота регистрации восходящей инфекции, угроза гематогенной диссеминации, возможность развития аутоиммунного процесса; кроме того, осложнения беременности, родов и послеродового периода. «Это самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, угроза прерывания беременности, хориоамнионит, плацентит, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, послеродовый эндометрит, сепсис, внутриутробное инфицирование плода, а в 70–85% – интранатальное инфицирование плода и возможное развитие неонатального кандидоза», – уточнил докладчик.

Грибы рода *Candida* являются условно-патогенными аэробными микроорганизмами, лишены половой стадии жизненного цикла, которые растут преимущественно в дрожжевой фазе. В мицелиальной или тканевой стадии развития *Candida* имеют гифоподобную форму, в дрожжевой стадии – округлую, эллипсоидную, овальную или цилиндрическую форму. Истинного мицелия не образуют, а за счет соприкосновения удлиненных клеток формируют псевдомицелий и митоспоры. В слабокислой среде влагища при нормальной температуре тела создаются наиболее благоприятные условия для роста и размножения грибов рода *Candida*. В настоящее время описано около 200 биологических видов дрожжеподобных грибов. Самыми частыми возбудителями вульвовагинального кандидоза являются *C. albicans*. Но в последнее время лидирующие позиции стали занимать виды *Candida non-albicans*, которые ассоциируются с хроническим КВВ.

При кандидозном вульвовагините инфекционный процесс затрагивает чаще только поверхностные слои эпителии влагища. На поверхности слизистой оболочки грибы рода *Candida* вступают во взаимодействие с различными представителями микрофлоры. Процесс инвазии осуществляется благодаря сочетанному действию механических



Профессор А.Л. Тихомиров

и ферментных факторов и сопровождается трансформацией гриба. К факторам агрессии, способствующим проникновению возбудителя в ткань, можно отнести большой набор ферментов (протеолитические, липолитические, карбогидразы), которые продуцирует *Candida*. В диагностических исследованиях обнаружение инвазии грибов в морфологическом материале служит единственным неоспоримым критерием микотического процес-

Эффективность лечения острого кандидозного вульвовагинита с использованием препарата Гинофорт® (назначается однократно) достигает 95%. При терапии рецидивирующего КВВ по схеме: Микосист® 150 мг двукратно + Гинофорт® однократно, поддерживающая терапия – Гинофорт® однократно после менструаций в течение 3–6 месяцев – эффективность лечения достигает 89%.

са, отличающим его от носительства, для которого характерно нахождение грибов на поверхности эпителии. «У женщин, страдающих кандидозным вульвовагинитом, в образцах, полученных из влагища, содержится большое количество иммуносупрессивного микотоксина – глиотоксина. У здоровых женщин глиотоксин не обнаружен», – пояснил профессор А.Л. Тихомиров.



Рис. 2. Скорость исчезновения симптомов кандидозного вульвовагинита при лечении бутаконазолом

Существуют эндогенные и экзогенные факторы риска развития КВВ, а точнее: физиологические (беременность), механические (внутриматочная спираль, первый половой контакт, тесная синтетическая одежда), химические (спермициды, частые спринцевания), эндокринные (сахарный диабет, патология щитовидной железы), ятрогенные (прием антибиотиков, кортикостероидов, иммуносупрессоров, высокодозированных оральных контрацептивов) и иммунные (иммунодефицит). Достоверно известно, что кандидозный вульвовагинит занимает второе место среди всех вагинальных инфекций, являясь самой распространенной причиной обращения женщин к гинекологу и венерологу. Согласно официальным статистическим данным, 75% женщин детородного возраста имели один эпизод КВВ, 50% – повторный эпизод, у 40% беременных отмечался КВВ, 5% женщин страдают хроническим рецидивирующим кандидозом. Данные интернет-опроса 2108 респондентов (женщин, больных кандидозом) показали, что у 36,2% из них продолжительность КВВ составляла менее 1 года, у 44,2% – от года до 5 лет, у 19,6% – более 5 лет. Продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострения КВВ.

Различают три клинические формы генитального кандидоза: истинный кандидоз, хронический кандидоз (15–25%) и бессимптомное кандидоносительство (15–20%). Ведущая роль в диагностике кандидозного вульвовагинита принадлежит микробиологическим методам исследования. Микроскопия является одним из наиболее доступных и простых методов выявления гриба, его мицелия, спор, а также количества лейкоцитов. Исследования проводят на нативных и окрашенных по Граму препаратах. Для видовой идентификации гриба

необходимо проводить культуральное исследование. В настоящее время продолжают развиваться методы полимеразной цепной реакции с праймерами, специфичными для определенных видов. Если ранее выделение грибов в диагностической концентрации при отсутствии симптомов воспалительного процесса не считалось патологией, то в настоящее время многие авторы считают целесообразным рассматривать *Candida* как патогенную микрофлору даже при отсутствии клинических проявлений местного воспаления. Кандидоносители инфицируют партнеров, а также новорожденных при родоразрешении. Острая форма КВВ характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной. У пациенток с хроническим рецидивирующим КВВ на коже, слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей. Истинный хронический КВВ часто осложняется или сочетается с хроническим дерматитом кожи вульвы и промежности.

Лечение кандидозного вульвовагинита направлено на эрадикацию возбудителя. Для лечения в настоящее время используются препараты полиенового, имидазолового, триазолового ряда и пр. Согласно общим рекомендациям по лечению кандидозного вульвовагинита, при остром КВВ рекомендуется местное лечение, при хроническом КВВ – сочетание системного лечения с местной терапией, для лечения КВВ у беременных – только местная терапия. По словам докладчика, наблюдается тенденция снижения эффективности ряда противогрибковых препаратов на грибы рода *Candida*: так, например, некоторые исследователи (Е.Т. Мальбахова и соавт., 2009) показали снижение за последние 10 лет чувствительности грибов рода *Candida* к флуконазолу в 2,2 раза, к клотримазолу – в 1,9 раза, к кетоконазолу – в 2,7 раза, к итраконазолу – в 1,7 раза, к нитрофунгину – в 3 раза.

Препарат последнего поколения бутаконазол (Гинофорт®) имеет самые низкие подавляющие концентрации в отношении трех видов грибов: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* – по сравнению с другими препаратами имидазолового ряда. При лечении кандидозного вульвовагинита бутаконазолом симптомы КВВ исчезают на 6–7-й день (рис. 2). Препараты для локального введения всегда пользовались популярностью и у врачей, и у пациенток благодаря высокой комплаентности, относительно низкой стоимости курса лечения в сочетании с достаточной клинической и микробиологической эффективностью. Однако у некоторых местных препаратов есть определенные недостатки, например, необходимость многократного введения при неосложненном вагинальном кандидозе, неудобства, связанные с вытеканием препарата. В отличие от них препарат

## «Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему»

Гинофорт® (бутоконазол), предназначенный для лечения КВВ, имеет более удобный режим дозирования в виде однократной интравагинальной аппликации крема. «Уникальная запатентованная биоадгезивная технология VagiSite™ (эмульсия типа “вода в масле”) позволяет бутоконазолу длительно удерживаться на влажной слизистой влагалища, медленно высвобождаться, минимизируя вытекание препарата. Гинофорт® не вытекает, в то время как на вытекание обычного крема жалуются 29% пациентов», – подчеркнул профессор А.Л. Тихомиров. Поскольку Гинофорт® содержит минеральное масло, повреждающее изделия из латекса или резины (презервативы, влагалищные диафрагмы), то в течение 72 часов после применения препарата не рекомендуется использовать данные средства контрацепции. Профессор А.Л. Тихомиров представил следующую схему лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита с использованием препарата Гинофорт®: при остром КВВ препарат

Гинофорт® назначается однократно; при рецидивирующем – Микосист® 150 мг двукратно + Гинофорт® однократно; поддерживающая терапия – Гинофорт® однократно после менструаций в течение 3–6 месяцев. Эффективность лечения с использованием данного метода терапии при остром КВВ достигает 95%, а при рецидивирующем – 89%. В целом же тактика ведения пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом включает определение вида Candida и чувствительности к антимикотическим препаратам, назначение системных препаратов с широким спектром действия; особенно перспективным является сочетание системной и местной терапии. Существуют данные, что при рецидивирующем кандидозном вульвовагините резервуаром для грибов и источником реинфекции может являться кишечник. В этой связи, по мнению докладчика, важно помнить: лечение и профилактика кандидоза слизистых оболочек половых органов могут быть неудачными без адекватного подавления грибов в кишечнике.



КОМФОРТ  
ОДНОЙ  
ДОЗЫ



- Новинка в области лечения «молочницы»
- Технология VagiSite™\*
- Уникальный метод введения



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru  
Пер. уд. П № 015895/01 от 30.06.2010 |\* Ваги Сайт™



## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Круглый стол компании «Гедеон Рихтер»

### Алгоритмы лечения пациенток с неопластическими процессами шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека

**П**рофессор Т.А. ОБОСКАЛОВА (зав. кафедрой ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», д. м. н.) познакомила участников семинара с результатами проведенного группой авторов исследования, цель которого заключалась в выявлении факторов, характеризующих локальный иммунитет вагинальной среды у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, и в оценке влияния инозина пранобекса на иммунитет влагалища. Участницы исследования в возрасте 15–40 лет были разделены на две группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 28 пациенток с установленным диагнозом «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) I, II, III степени, которым проводили комплексное лечение препаратом инозина пранобекс (Гроприносин®) до проведения деструкции патологических очагов шейки матки по схеме: 1000 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней; терапевтический эффект оценивался через 30 дней после окончания терапии. Группу контроля составили 24 женщины, считавшие себя здоровыми, у которых не была выявлена патология шейки матки.

Клинические исследования включали в себя изучение гинекологического анамнеза; ПЦР-диагностику инфекций половых путей, включая ВПЧ; кольпоскопию; морфологические исследования биоптатов шейки матки. Для определения количественного содержания ци-



Профессор Т.А. Обоскалова

токинов в вагинальном секрете собирался определенным образом стандартный материал и исследовался уровень интерлейкинов и интерферонов. Татьяна Анатольевна Обоскалова отметила наиболее значимые свойства исследуемого препарата: «Мы применяли инозина пранобекс (Гроприносин®), который представляет собой комплекс инозина и N,N-диметиламино-2-пропанола в соотношении 1:3. Эффективность определяется инозином, диметиламинопропанол обеспечивает проникновение препарата в клетки. Препарат стимулирует функции макрофагов, регулирует продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов, тем самым проявляя иммуномодулирующий и противовирусный эффекты».

Клинический алгоритм ведения пациенток состоял из 5 этапов. На первом этапе при выявлении воспалительных явлений во влагалище выполнялась санация с учетом основных этиологических факторов; второй этап включал терапию Гроприносином; на третьем этапе проводилась деструкция патологических тканей шейки матки; на четвертом этапе при персистенции ВПЧ – повторный курс терапии Гроприносином; на пятом этапе проводился мониторинг ВПЧ 1 раз в 6 месяцев (рис. 3). Гинекологический анамнез пациенток показал, что пациентки основной группы имели значительно больше инфекционных заболеваний половых органов (ВЗОМТ, вагинит, цервицит), нежели женщины контрольной группы. В структуре типов ВПЧ преобладал ВПЧ 16 типа (53%). В основной группе ВПЧ был выявлен у 26 пациенток (92,8%), в контрольной ВПЧ 16 типа был выявлен у 3 женщин (12,5%), считавшихся условно здоровыми. Морфологическое исследование биоптата шейки матки у женщин основной группы выявило преобладание цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (53,1%), вторую позицию заняла CIN II степени (35,7%).

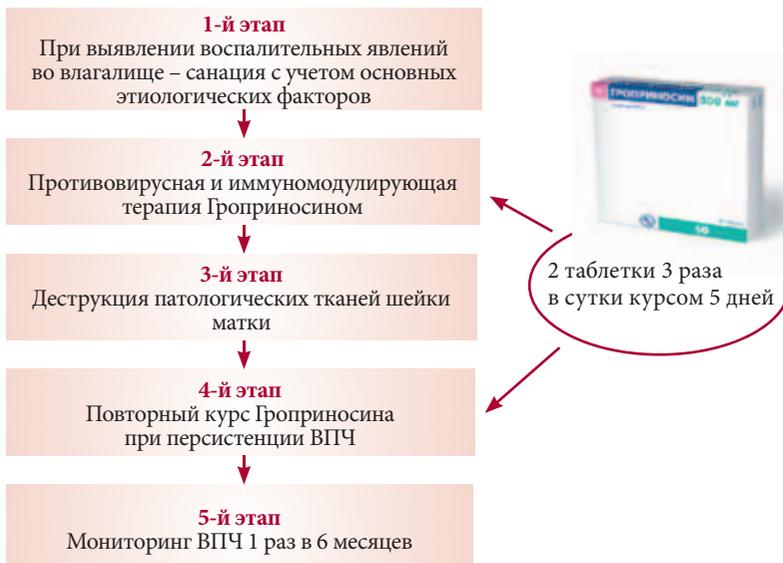


Рис. 3. Клинический алгоритм ведения пациенток с CIN I–III степени

## «Урогенитальные инфекции: современный взгляд на проблему»

«Что нам продемонстрировали параметры вагинального иммунитета? Уровни интерферона-альфа (IFN-α) и интерферона-гамма (IFN-γ) соответствовали параметрам контрольной группы, что свидетельствует о защитной функции интерферонов при ВПЧ. Уровень иммуноглобулина А у пациенток был снижен и не достиг нормальных значений после лечения. Однако влияние инозина пранобекса было эффективным в отношении интерлейкинов. Все интерлейкины, уровень которых был повышен до начала лечения, достигли нормы после терапии Гроприносином», – констатировала профессор Т.А. Обоскалова.

Деструктивные методы лечения, применяемые у пациенток основной группы, включали аргонноплазменную абляцию шейки матки, электроэксцизию, электрокоагуляцию. Аргонноплазменная абляция проводилась у 42,8% пациенток, электроэксцизия – у 39,2%, электрокоагуляция – у 14,2%; в лечении 4,6% пациенток основной группы не использовались деструктивные методы. На основании результатов исследования было определено, что для женщин, больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, являются характерными высокая частота воспалительных заболеваний половых путей, высокая частота заселения влагалища условно-патогенной флорой и персистенция вирусной инфекции, а в структуре

типов ВПЧ преобладает 16 тип. «Мы пришли к выводу, что достоверное снижение интерлейкинов у всей исследованной группы свидетельствует о ликвидации воспалительного ответа тканей на фоне лечения Гроприносином. Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Гроприносин® может использоваться в комплексном лечении или в монотерапии

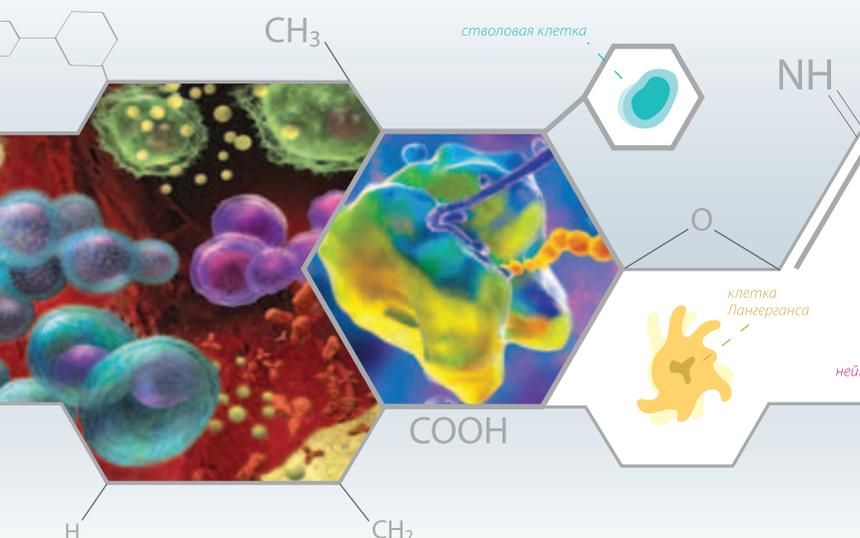
Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Гроприносин® может использоваться в комплексном лечении или в монотерапии ВПЧ-инфекции у женщин.

ВПЧ-инфекции у женщин», – подчеркнула профессор Т.А. Обоскалова. В заключение она отметила, что лечение интраэпителиальных поражений шейки матки должно состоять из нескольких этапов: ликвидация воспалительных процессов, противовирусная терапия, применение деструктивных методов лечения, реабилитация и последующий мониторинг.

# ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50

Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью



для комплексной терапии вирусных инфекций

### Уникальное двойное действие

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов
- Активирует противовирусный иммунитет



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

# Гормоны на страже женского сердца

*Каковы особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин? Как проводить профилактику и диагностику заболеваний сердца и сосудов у женщин в свете возрастных, половых, индивидуальных особенностей женского организма? Когда и зачем нужно назначать заместительную гормональную терапию? Эти и другие вопросы обсуждались во время семинара компании «Байер» «Чего хочет современная женщина? Важность междисциплинарного подхода в сохранении красоты и здоровья», прошедшего 29 сентября 2011 г. в рамках XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».*

## Гендерные особенности кардиоваскулярной патологии

Академик РАМН Р.Г. ОГАНОВ (Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины) уже в начале своего выступления подчеркнул, что во всех возрастных группах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин гораздо выше, чем среди женщин. Различается у женщин и мужчин и клиническое течение заболеваний. Первое клиническое проявление ишемической болезни сердца у женщин – это стенокардия напряжения, на втором месте – инфаркт. У мужчин другое соотношение: на первом месте у них стоит инфаркт, на втором – стенокардия. Боли в грудной клетке встречаются чаще у женщин, чем у мужчин, и они редко связаны с атеросклерозом крупных и перикардиальных артерий. Во многих случаях некардиальные боли в грудной клетке схожи с ощущением дискомфорта, связанным с ишемией миокарда. Диагностировать эти боли в груди достаточно сложно даже квалифицированному специалисту на современном оборудовании.

Академик Р.Г. Оганов остановился на использовании новых методов диагностики ишемической болезни сердца. Докладчик отметил, что летальность после аортокоронарного шунтирования, эндоваскулярного вмешательства выше у женщин, чем у мужчин, особенно в более молодом возрасте и в ранние сроки после операции. Возможно, это объясняется преоб-



Академик Р.Г. Оганов

ладанием очаговых поражений коронарных артерий у мужчин, тогда как у женщин обычно развиваются диффузные поражения.

В более молодом возрасте у женщин чаще, чем у мужчин, развивается острый коронарный синдром при отсутствии изменений коронарных артерий по данным ангиографии.

Р.Г. Оганов затронул также проблему синдрома «Х». По словам академика, «суть его в том, что ишемия есть, но при этом коронарные артерии не поражены атеросклерозом. Говорят, что все происходит на уров-

## «Чего хочет современная женщина? Важность междисциплинарного подхода в сохранении красоты и здоровья»

не микроциркуляции». Стандартная терапия при этом синдроме оказывает слабый эффект, качество жизни больных сильно ухудшается. И если раньше прогноз для таких пациентов считался благоприятным, то теперь его признают не столь оптимистичным.

Докладчик подчеркнул, что для лечения сердечно-сосудистых заболеваний используют в основном две группы лекарственных препаратов: статины и аспирин. По его оценке, «у женщин с коронарной болезнью сердца польза от лечения статинами такая же, как и у мужчин. Однако когда у женщин нет коронарной болезни сердца, эффективность терапии статинами сомнительна».

Как средство профилактики коронарной болезни аспирин не рекомендуется женщинам моложе 65 лет. Конечно, этот вопрос необходимо решать индивидуально, на основе оценки общего риска, отметил академик. Назначать аспирин «всем женщинам подряд» как средство профилактики не следует.

Р.Г. Оганов указал на причины, которые затрудняют выбор лечения для женщин. Во-первых, исследования на культуре клеток и изолированных органов с целью определения молекулярных механизмов сердечно-сосудистых заболеваний проводятся без учета пола лиц, у которых взята культура клеток. Во-вторых, фундаментальные исследования и эксперименты на животных, связанные с изучением сердечно-сосудистых

При назначении женщинам гормональной терапии необходимо учитывать информацию о беременности, репродуктивную историю и прием гормонов в анамнезе — все эти данные влияют на оценку риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания.

заболеваний, обычно проводят на мужских особях. И, что особенно грустно, «отсутствуют клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины», которые сравнивали бы эффективность медикаментозного лечения ишемической болезни сердца у женщин и у мужчин.

В конце своего доклада академик остановился на вопросах гормональной терапии. По его оценке, время инициации гормональной терапии «более или менее определено», но вот ее продолжительность все еще остается недостаточно изученной. При назначении женщинам гормональной терапии необходимо учитывать информацию о беременности, репродуктивную историю и прием гормонов в анамнезе — все эти данные влияют на оценку риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания.

### Женское сердце: взгляд кардиолога

Профессор В.Б. МЫЧКА (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова) начала свое выступление с легкой критики академика Оганова: «Рафаэль Гегамович, самый главный и любимый кардиолог в нашей стране, призывает беречь мужчин, при этом утаивает известные ему данные, что в нашей стране женатые мужчины, то есть те, о ком заботятся жены, живут дольше, чем неженатые, а замужние женщины, которые заботятся о своих мужьях, наоборот, живут меньше, чем незамужние». Впрочем, докладчица призвала к миру — чтобы мужчины берегли женщин, а женщины — мужчин.

Профессор В.Б. Мычка решила опровергнуть распространенное (даже среди врачей) мнение, что сердечно-сосудистые заболевания больше угрожают мужчинам. Она сослалась на исследование, согласно которому в Европе женщины гораздо чаще умирают от ишемической болезни сердца и от инфаркта, чем мужчины. Смертность от этих заболеваний достигает 55% у женщин и только 43% у мужчин. Женщины чаще умирают уже от первого приступа стенокардии. Сахарный диабет повышает смертность женщин от сердечно-сосудистых заболеваний в 3–7 раз по срав-



Профессор В.Б. Мычка

нению с женщинами без диабета, а у мужчин — только в 2–4 раза. Основная причина смерти женщин — вовсе не рак молочной железы (его доля в общей женской смертности всего 3%), а инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца (24%)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Peterson S., Peto V., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease statistics. London: British Heart Foundation, 2005.

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Байер»



Рис. 1. Свойства дроспиренона

У женщин сердечно-сосудистые заболевания возникают намного позже, чем у мужчин. Их трудно диагностировать, часто бывают безболевыми ишемиями. Инвазивные методы недостоверны, информативной является только ангиография. К факторам риска у женщин относятся абдоминальный тип ожирения, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертония. Все это – следствия менопаузального метаболического синдрома.

До 30 лет женщины почти не болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями благодаря мощному защитному действию эстрогенов. После 40–45 лет уровень прогестерона и эстрогенов резко снижается, в то время как уровень тестостерона снижается очень плавно и медленно. «Это усугубляет развитие метаболического синдрома, обменных нарушений и приводит к увеличению объема жира. Если бы только красота страдала от этого, но страдает здоровье», – констатировала Виктория Борисовна. Чтобы остановить этот процесс, нужно назначать заместительную гормональную терапию, как только начинается менопауза. Тем более что вовремя начатая гормональная терапия обходится гораздо дешевле, чем последующее лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

Профессор В.Б. Мычка отметила, что в менопаузе (средний возраст – 43 года) нормальный уровень артериального давления отмечается только у 45%

женщин. В то же время у 47% женщин наблюдается артериальная гипертония первой степени, а у 7% – второй степени. В постменопаузе (средний возраст – 52 года) все показатели здоровья у женщин заметно ухудшаются. По сравнению с пременопаузой существенно увеличивается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление. Возрастает окружность талии и масса тела. Накапливается холестерин низкой плотности. Все эти изменения ведут в конечном счете к развитию атеросклероза и инфаркту миокарда.

Решением проблемы является заместительная гормональная терапия, которую лучше назначать в сравнительно молодом возрасте, то есть сразу после менопаузы. Как доказала Американская ассоциация сердца, аспирин в качестве средства профилактики для женщин моложе 65 лет неэффективен. Аспирин эффективен только после 65 лет – но в этом возрасте «уже поздно заниматься профилактикой».

Итак, основным лечением докладчик считает заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Отрицательное отношение некоторых врачей к ЗГТ объясняется неэффективностью эстрогенов в тех случаях, когда уже развился атеросклероз. В таких случаях применение эстрогенов может вести даже к обострению заболевания. Но если назначать гормональную терапию своевременно, сразу после наступления менопаузы, то риск ишемической болезни сердца

<sup>2</sup> Grodstein F, Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // J. Womens Health (Larchmt). 2006. Vol. 15. № 1. P. 35–44.

<sup>3</sup> Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E., Carr J.J., Langer R.D., Hsia J., Kuller L.H., Cochrane B.B., Hunt J.R., Ludlam S.E., Pettinger M.B., Gass M., Margolis K.L., Nathan L., Ockene J.K., Prentice R.L., Robbins J., Stefanick M.L.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 25. P. 2591–2602.

## «Чего хочет современная женщина? Важность междисциплинарного подхода в сохранении красоты и здоровья»

у женщин снижается на 30%<sup>2</sup>. Другое исследование показало, что у женщин, которые своевременно начали и продолжительное время получают гормональную терапию, показатель кальцификации коронарных сосудов был на 30% ниже, чем у тех, кто гормоны не принимал. А у 80% женщин, которые принимали гормоны более 5 лет, это снижение достигало 60%<sup>3</sup>. На основании данных этих исследований профессор В.Б. Мычка заключает: «Для сосудистых эффектов время начала гормональной терапии имеет очень важное, решающее значение. Эстрогены обладают кардиопротективным эффектом только при неповрежденных сосудах».

После этого докладчица перешла к описанию программы «Анжелик», которую она проводила совместно с профессорами С.В. Юреновой и И.В. Кузнецовой. Предпочтение этому препарату было отдано потому, что в нем содержится прогестин дроспиренон. Дроспиренон близок по своим свойствам к натуральному прогестерону и сходным образом регулирует уровень артериального давления, жидкости, электролитов и препятствует развитию ожирения (рис. 1).

Препарат Анжелик представляет собой комбинацию дроспиренона и эстрадиола. У пациенток, принимавших Анжелик, за год окружность талии уменьшилась на 5 см, масса тела снизилась на 3 кг. В контрольной группе за тот же период окружность талии увеличилась на 8 см, а вес – на 6 кг. У пациенток, лечившихся препаратом Анжелик, за год систолическое артериальное давление снизилось на 8 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление – на 6 мм рт. ст. Напротив, в контрольной группе систолическое давление возросло на 2 мм рт. ст., а диастолическое – на 4 мм рт. ст. (рис. 2).

В группе женщин, принимавших Анжелик, улучшились показатели липидного обмена, снизилось содержание триглицеридов и холестерина низкой плотности, а содержание «хорошего» холестерина высокой плотности повысилось. В контрольной группе отмечена обратная динамика. У принимавших Анжелик улучшалось качество сна, в контрольной группе оно ухудшалось. Степень выраженности депрессивных расстройств при лечении препаратом Анжелик уменьшалась, а в группе контроля усиливалась.

В нашей стране именно гинекологи стали инициаторами сотрудничества с кардиологами. В 2010 г. при участии академика Р.Г. Оганова была начата программа «Женское сердце» (авторы – В.Б. Мычка, Р.Г. Оганов, Н.Ф. Герасименко). Цель ее заключалась в информировании врачей. Раньше терапевты и кардиологи ничего не знали о междисциплинарных аспектах и даже не обращались за консультацией к коллегам-гинекологам. В 2011 г. проект «Женское сердце» получил вторую премию на конкурсе Европейского общества кардиологов и Всемирной феде-

рации сердца среди проектов 25 европейских стран, посвященных женскому здоровью. В этом же году проект признали лучшим медицинским проектом года в России, и он получил национальную премию в области кардиологии «Пурпурное сердце».

Препарат Анжелик представляет собой комбинацию дроспиренона и эстрадиола. У пациенток, принимавших препарат в рамках программы «Анжелик», за год окружность талии уменьшилась на 5 см, масса тела снизилась на 3 кг. В контрольной группе за тот же период окружность талии увеличилась на 8 см, а вес – на 6 кг. У пациенток, лечившихся препаратом Анжелик, за год САД снизилось на 8 мм рт. ст., а ДАД – на 6 мм рт. ст. Напротив, в контрольной группе систолическое давление возросло на 2 мм рт. ст., а диастолическое – на 4 мм рт. ст.

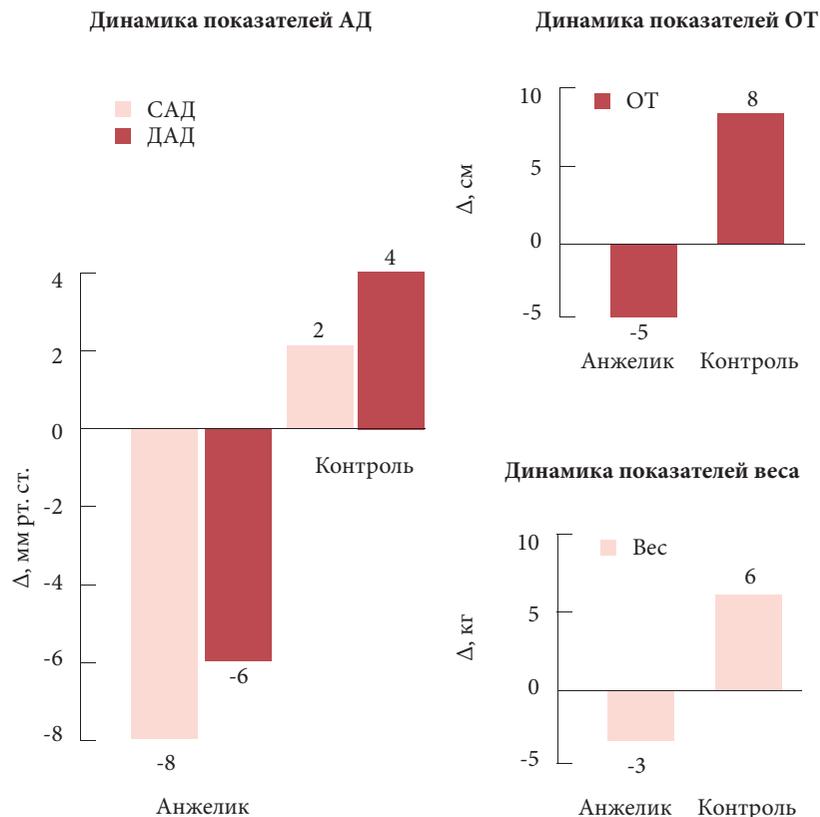


Рис. 2. Динамика показателей окружности талии, массы тела и артериального давления на фоне терапии препаратом Анжелик

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Байер»

### У женщины – как опыт учит нас – здоровье с красотой неразлучны

Доктор медицинских наук С.В. ЮРЕНЕВА (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова) начала свое выступление со своеобразного опроса. Она попросила встать всех присутствующих и начала задавать вопросы. В случае отрицательного ответа хотя бы на один из вопросов участник семинара должен был сесть на свое место. Итак, прозвучали следующие вопросы. Считаете ли вы, что у вас идеальный вес и индекс массы тела, хорошая физическая форма? Проходите ли вы регулярно медицинский скрининг в соответствии с рекомендациями? Удовлетворены ли своим эмоциональным состоянием, не испытываете ли злости или обиды на кого-либо? Имеете ли стабильное материальное положение, сбережения? Нет ли у вас долгов? Достигли ли вы своих жизненных целей? Поздравив всех тех, кто остался стоять, она выразила уверенность, что «остальные понимают, к чему надо стремиться».

Докладчик отметила, что у большинства женщин возраст 45–50 лет – это пик их карьерного роста и в то же время очень сложный возраст. «Важно отслеживать симптомы гормональной перестройки организма, чтобы мы понимали, когда они появляются», – подчеркнула С.В. Юренева. О наступлении менопаузы можно судить по уровню ФСГ, но более точным предиктором является антимюллеровый гормон. Что касается реальной клинической практики, то сегодня появился специальный клинический тест на определение уровня ФСГ в моче. Для более объективных результатов определение проводят дважды с перерывом в неделю.

Далее профессор С.В. Юренева перешла к влиянию физиологических изменений на черты характера и поведение женщины. Женщинам как в менопаузе



Профессор С.В. Юренева

зе, так и в постменопаузе свойственна раздражительность, у них часто наблюдаются приступы депрессии. Сильно выражено нарушение сна.

«Сухость влагалища, – отметила докладчица, – может появляться уже в пременопаузе и достигает своего пика в постменопаузе». Потеря минеральной плотности костной ткани тоже начинается не с наступлением менопаузы, а гораздо раньше. В этой связи гормональная терапия для женщин до 60 лет является самым эффективным средством профилактики остеопороза. Бисфосфонаты нельзя назначать сравнительно молодым женщинам, их применение может вызвать атрофию кожи и слизистых оболочек.

Одним из проявлений старения у женщин является потеря мышечной массы. С 40–49 лет и до 60-летнего возраста теряется до 20% мышечной массы. «Именно поэтому, – призвала Светлана Владимировна, – мы должны быть активными, двигаться!»

Очень важен вопрос, какой гормон отвечает за развитие метаболического синдрома. Было проведено исследование с участием 2000 женщин в пременопаузе, не получавших никаких гормонов. Установили, что быстрое снижение уровня эстрадиола при относительно медленном снижении уровня тестостерона изменяло отношение общего тестостерона к эстрадиолу и определяло в дальнейшем вероятность развития менопаузального метаболического синдрома. Этническая принадлежность женщин не имела значения.

«Качество и длительность сна очень важны для нормального функционирования женщины», – заявила докладчица. Доказано, что ежегодная прибавка массы тела у женщины, которая спит 5 часов, больше на 1 кг по сравнению с теми, кто спит по 7 часов. А если женщина не только мало, но и плохо спит, у нее чаще возникает чувство голода и повышенный аппетит. В сочетании со сниженной активностью это приводит к ускоренному росту массы тела.

По данным отечественных исследований, на фоне приема препарата Анжелик у женщин сохранялись пропорции, стабильный вес, уменьшался объем талии, улучшалось состояние кожи, волос и ногтей, уменьшалась сухость и шелушение кожи, количество статических морщин, меньше выпадали волосы на голове, сократился рост волос на лице. Препарат позволяет успешно бороться с депрессией, улучшить качество сна и повышает привлекательность женщины.

## «Чего хочет современная женщина? Важность междисциплинарного подхода в сохранении красоты и здоровья»

Избыточный вес ведет к повышению риска не только сердечно-сосудистых, но и целого ряда других заболеваний – остеоартрита, рака прямой кишки, рака молочной железы, стеатогепатита.

Гормональные изменения начинаются с того, что в менопаузе на первом этапе возникает дефицит прогестерона, который является прямым антагонистом минералокортикоидных рецепторов, что приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы. Это одна из причин, почему у женщин возникает артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, а в дальнейшем и сахарный диабет 2 типа. Именно поэтому так полезен дроспиренон. Помимо мощного эффекта прогестерона он обладает антиминералокортикоидным эффектом, который в разы выше, чем у натурального прогестерона. Дроспиренон способен в значительной степени блокировать активность ренин-ангиотензиновой системы. «А сегодня доказано, что все лекарственные средства, которые блокируют ренин-ангиотензиновую систему, увеличивают продолжительность жизни», – отметила профессор С.В. Юренева.

Докладчица остановилась на влиянии дефицита эстрогена на кожу. Наряду с курением, алкоголем, онкологическими заболеваниями, болезнями печени этот фактор влияет на кожу наиболее сильно. Ускоряется формирование морщин, появляется сухость кожи, снижается ее эластичность. За первые 3 года в постменопаузе женщина может потерять до 30% всего коллагена. Замедляется заживление ран, снижается мышечный тонус. Опускаются уголки глаз, рта, лицо имеет усталый вид.

В заключительной части своего доклада доктор С.В. Юренева остановилась на проблемах сохранения здоровья и красоты у женщин в этот сложный возрастной период. На первое место она поставила правильное питание, в том числе снижение его калорийности. Как показали опыты на мышах, уменьшение калорийности питания ведет к продлению репродуктивного периода. На втором месте по значимости – физическая активность. Очень важно также наличие положительных эмоций, умение прощать обиды и справляться со стрессами. Крайне опасный фактор для здоровья – курение. Кроме того, в группу высокого риска заболеваний сердца и сосудов входят женщины, которые пережили преждевременные роды или кровотечение в третьем триместре беременности или у которых при доношенной беременности была низкая масса плода.

По словам докладчицы, «если эстроген – это всегда хорошо, то, говоря о гестагенах, мы знаем, что золотым стандартом является прогестерон». Именно поэтому в гормональной терапии следует отдавать предпочтение веществам, которые максимально приближены к прогестерону. Ценность дроспиренона, который входит в состав препарата Анжелик, – в антиандрогенном и антиминералокортикоидном эффекте, что

позволяет влиять на ренин-ангиотензивную систему. Для контрацепции в менопаузе очень хорош препарат Джес, содержащий дроспиренон.

Профессор С.В. Юренева обратила внимание аудитории на новейшее исследование с участием 250 жительниц Нью-Йорка в возрасте 57–73 лет, начавших принимать гормональную терапию в возрасте 49–64 лет. Цель исследования – определить различия в частоте гипертензии между теми женщинами, которые получали гормональную терапию не менее 5 лет и прекратили лечение, и теми, кто продолжает принимать гормоны в настоящее время. Это в основном белые образованные женщины, сопоставимые по возрасту, росту, весу. Женщины, которые продолжали принимать гормональные препараты, имели достоверно лучшие показатели качества жизни, удовлетворенности работой, меньше проявлений вазомоторных симптомов, сухости влагалища. Но самое главное, что эти женщины почти в 2,5 раза реже принимали антигипертензивные препараты, чем прекратившие прием половых гормонов.

Затем докладчица рассказала о результатах применения препарата Анжелик, оказывающего одновременно «кардиологический» и эстетический эффект. По данным отечественных исследований, на фоне приема препарата Анжелик у женщин сохранялись пропорции, стабильный вес, уменьшался объем талии, улучшалось состояние кожи, волос и ногтей, уменьшалась сухость и шелушение кожи, количество статических морщин, меньше выпадали волосы на голове, сократился рост волос на лице. Препарат позволяет успешно бороться с депрессией, улучшить качество сна и повышает привлекательность женщины.

Как полагает доктор С.В. Юренева, «гормональная терапия, содержащая дроспиренон, – оптимальный выбор для сохранения красоты и здоровья женщин».





# Роль заместительной гормонотерапии в сохранении красоты и здоровья женщин зрелого возраста

*Печально, но факт: по продолжительности жизни Россия значительно отстает от развитых стран мира, при этом женщины в среднем живут на 14 лет дольше мужчин. Как женщине сберечь свою привлекательность, здоровье и возможность работать? Способствует ли заместительная гормональная терапия сохранению молодости и красоты кожи, а также профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических расстройств, остеопороза? Эти и другие вопросы были в центре обсуждения участников симпозиума «Сохранить красоту, здоровье и активную жизнь после 45 лет – возможно ли это?», организованного компанией «Эбботт». Симпозиум состоялся 8 ноября 2011 г. в рамках Всероссийской конференции по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения».*

## Половые гормоны – одна из составляющих сохранения красоты и здоровья

**Б**иологическое старение – это непрерывный процесс, происходящий в течение жизни, который вызывает изменения структуры всех органов и их функций, приводя к уменьшению резервной способности большинства систем. Как отметила в начале своего выступления профессор В.П. СМЕТНИК (д. м. н., президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской национальной ассоциации по менопаузе, засл. деятель науки РФ), существует множество теорий старения, одна из них – эндокринная, доказывающая, что именно снижение уровня половых гормонов является пусковым механизмом развития старения. «Половые гормоны – это не только привлекательная внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни», – отметила докладчик. Современная концепция антивозрастной терапии делает акцент на улучшении качества жизни и по-



Профессор В.П. Сметник

вышении геропротекторных свойств организма. Пути ее реализации включают коррекцию питания, постоянную адекватную физическую актив-

## «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

ность, заместительную гормональную терапию, профилактику и коррекцию нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии, остеопороза, применение геропротекторов, клеточные технологии. Безусловно, для современной женщины в любом возрасте очень важно выглядеть привлекательно. В настоящее время существует отдельное научное направление – эстетическая эндокринология, – изучающее действие половых гормонов на кожу, волосы, телосложение, распределение подкожно-жировой клетчатки, тембр голоса в различные периоды жизни женщины и обеспечение ее эстетического благополучия.

Профессор В.П. Сметник детально остановилась на влиянии половых гормонов на три основополагающих признака красоты – кожу, осанку и телосложение. Кожа – один из важнейших органов-мишеней для половых гормонов. Каково влияние половых гормонов на кожу? Эстрогены представлены практически во всех структурах кожи. Они стимулируют пролиферацию эпидермиса, гидратацию рогового слоя, повышают барьерные функции, улучшают микроциркуляцию и кровенаполнение, участвуют в регуляции подкожного жира, повышают уровень гиалуроновой кислоты в дерме, снижая трансэпидермальную потерю воды (transepidermal water loss – TEWL) и увеличивая, соответственно, влажность кожи, что приводит к разглаживанию морщин и складок. Эстрогены снижают функцию сальных и апокриновых желез, замедляют цикл роста волос. Дефицит половых гормонов вызывает снижение кровотока, тургора, внеклеточной задержки воды и натрия, активности фибробластов, числа митозов и запаса аминокислот и общего метаболизма в клетках, что в конечном итоге приводит к атрофическим изменениям в коже, слизистых оболочках, соединительных тканях и сосудистых сплетениях. Биологическое старение кожи характеризуется снижением численности и размеров фибробластов, гистиоцитов и тучных клеток; снижением пролиферативной активности фибробластов и их резистентности к факторам роста; снижением синтетической активности фибробластов – коллагена и эластина (компоненты аморфного вещества соединительной ткани дермы), при этом спонтанная контракция дермы аналогична таковой мышечных клеток. Нарастают дегенеративно-дистрофические изменения в водянистых структурах дермы и эпидермиса: отмечается уменьшение количества воды, нарушается соотношение «основное вещество/волокна» вследствие снижения концентрации гликозаминогликанов (каждый человек после 40 лет теряет до 1% волокон в год, а в период менопаузы – до 2% ежегодно). Следовательно, уменьшаются гидратация, тургор и эластичность кожи, что способ-

ствует сухости и образованию морщин. Доказано, что в первые 5 лет постменопаузы теряется до 30% коллагена кожи, но предотвратить потерю коллагена может заместительная гормональная терапия<sup>1</sup>. Существует ряд исследований по изучению влияния эстрогенов на толщину кожи и содержание коллагена. Результаты исследований показали, что применение эстрогенов способствует увеличению коллагена кожи на 1,8–5,1%; увеличению содержания коллагена в дерме, а также толщины кожи: по данным одних авторов – на 11,5%, по данным других – на 7–15%; увеличению гидроксипролина на 38%.

Профессор В.П. Сметник познакомила участников симпозиума с результатами проведенного совместно с косметологами исследования. Критерии включения в исследование были следующими: здоровые женщины 20–35 лет, 45–50 лет и 50–60 лет в постменопаузе, аменорея более 1 года, наличие/отсутствие приема ЗГТ более

Если это менопаузальный метаболический синдром, то, конечно, нужна и заместительная гормонотерапия. В частности, нейтральным метаболическим эффектом обладает препарат Фемостон® в трех разных формах: Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10 и Фемостон® 1/5 конти. Это позволяет индивидуально подбирать терапию в зависимости от тяжести симптомов и периода климактерия.

1 года; проживание в Москве с детства или длительное время; индекс массы тела (ИМТ) < 30 кг/м<sup>2</sup>; использование косметики; отсутствие пластических операций и дермальных филлеров; подписание информированного согласия. Пациентки были распределены по 4 группам: 1-ю группу составили 20 женщин 20–35 лет с регулярным циклом; 2-ю группу – 19 женщин 45–55 лет с регулярным циклом; 3-ю – 21 женщина 50–60 лет в постменопаузе без ЗГТ и 4-ю группу – 20 женщин 50–60 лет в постменопаузе, более 1 года принимающие ЗГТ. Методы исследования включали клиническую оценку сухости и морщинистости кожи губ, антропометрических показателей; инструментальные исследования кожи (тактильная чувствительность, TEWL, эластичность и растяжимость губ, себуметрия, кор-

<sup>1</sup> Brincat M.P. Hormone replacement therapy and the skin // Maturitas. 2000. Vol. 35. № 2. P. 107–117.

## Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием

неометрия, хромометрия, балистометрия); оптические исследования (SkinChip); исследования гормонального и биохимического профиля; маркеры остеопороза; двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (dual energy X-ray absorptiometry – DEXA) трех зон. Результаты исследования показали, что корнеосебуметрические параметры женщин 4-й группы, принимающих ЗГТ (Фемостон®), были сходны с параметрами женщин 1–2-й групп. Таким образом, заместительная гормональная терапия замедляет появление закономерных возрастных признаков старения кожи.

По словам профессора В.П. Сметник, плотность костной ткани зависит от уровня половых гормонов в организме. У женщин в период менопаузального перехода и в постменопаузе возникающий дефицит эстрогенов может оказывать неблагоприятное влияние на метаболизм костной ткани, а снижение костной массы способствует развитию остеопороза. Установлено, что отрицательный баланс костного обмена, характерный для остеопороза, возвращается к норме после назначения эстрогенов. Ранняя и адекватная заместительная гормональная терапия позволяет снизить риск развития остеопороза. Показаниями для назначения ЗГТ с целью профилактики остеопороза являются овариэктомия у женщин до 65 лет, когда ЗГТ назначается независимо от наличия климактерических расстройств, гистерэктомия, низкая МПК ( $< -2,5$ ), аменорея и т.д. Метаанализ рандомизированных исследований продемонстрировал прямую зависимость риска переломов от времени начала ЗГТ –

прием ЗГТ в возрасте младше 60 лет снижает относительный риск переломов на 32%. Данные американского исследования Women's Health Initiative (WHI) показали снижение риска переломов шейки бедра и позвоночника на фоне ЗГТ на 34%, общей частоты переломов – на 24%. Таким образом, костная ткань остается органом-мишенью для половых гормонов, поэтому ЗГТ является первой линией профилактики остеопороза.

Бесспорно, ожирение также является врагом женской красоты. По данным профессора В.П. Сметник, на сегодняшний день избыточной массой тела и ожирением страдают 40–60% жителей Европы. Жировая ткань – это орган, обладающий эндокринным, паракринным и аутокринным воздействием. Характер распределения жировой ткани определяется половыми гормонами. Например, жировая ткань в ягодично-бедренной области – это гормонально-зависимое гиноидное ожирение, которое регулируется ферментом липопротеинлипазой и влияет не на здоровье, а лишь на внешний вид. Висцеральное ожирение – это уже патология, которая может проявляться в любом возрасте. Висцеральное ожирение опасно риском развития гипертензии, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, повышением фибриногена, провоспалительных факторов, повышением почечной фильтрации, развитием инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе, гипергликемии и сахарного диабета 2 типа. Перинатальный период, пубертат, беременность и лактация, менопауза являются критическими периодами в развитии метаболического синдрома. Дефицит гормонов в климактерии провоцирует развитие менопаузального метаболического синдрома. Методы лечения метаболического синдрома включают рациональное питание, поведенческую терапию, физические нагрузки, фармакотерапию (фенофибрат, статины) и хирургические методы.

«Если это менопаузальный метаболический синдром, то, конечно, нужна заместительная гормонотерапия. В частности, нейтральным метаболическим эффектом обладает препарат Фемостон® в трех разных формах: Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10 и Фемостон® 1/5 конти. Это позволяет индивидуально подбирать терапию в зависимости от тяжести симптомов и периода климактерия. В целом заместительная гормонотерапия оказывает положительный эффект на перераспределение жировой ткани в ягодично-бедренную область», – подчеркнула профессор В.П. Сметник.

В заключение она еще раз обратила внимание на то, что женщина в любом возрасте, в том числе и в постменопаузе, хочет оставаться привлекательной, здоровой и жизнерадостной. Препараты ЗГТ помогают женщинам зрелых лет обрести то качество жизни, которое они хотят получить.



Стенд компании «Эбботт»

## «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

### Метаболический синдром в практике гинеколога

По словам М.А. РЕПИНОЙ (д. м. н., профессор кафедры репродуктивного здоровья Санкт-Петербургской медицинской академии последипломого образования, вице-президент Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга, засл. деятель науки РФ), метаболический синдром (МС) – это многофакторная патология.

МС представляет собой взаимосвязанные состояния и нарушения, которые усиливают отрицательный вклад каждого отдельного фактора, в результате чего повышается риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа. На сегодняшний день существуют 3 варианта действующих критериев метаболического синдрома, самыми разумными из которых, по мнению докладчика, являются критерии Международной федерации диабета (IDF). Эти критерии учитывают ожирение (для женщин при окружности талии  $\geq 80$  см) плюс два параметра из следующего списка: триглицериды 1,7 ммоль/л и более или лечение дислипидемии; ЛПВП 1,0 ммоль/л и менее или лечение дислипидемии; гипертензия (САД  $\geq 130$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст.) или прием антигипертензивных препаратов; глюкоза сыворотки 5,6 ммоль/л и более или диагностированный сахарный диабет 2 типа.

Ожирение является видимым информативным показателем метаболического синдрома, при ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup> продолжительность жизни снижается на 2–4 года, а при ИМТ 40–45 кг/м<sup>2</sup> – на 8–10 лет. Согласно современным представлениям, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. К факторам ожирения относятся снижение физической активности, снижение уровня анорексигенных пептидов, меняющиеся вкусовые предпочтения, гипофункция щитовидной железы, снижение скорости метаболических процессов, инсулинорезистентность (ИР), гиперкортизолемия, генетические факторы. Ожирение обязательно приводит к активации симпатической нервной системы (СНС), доказанными активаторами СНС являются высокие концентрации инсулина и лептина. Следует отметить, что инсулин усиливает абдоминальный липогенез. Абдоминальный висцеральный жир имеет свой метаболический профиль, чувствительный к действию инсулина, и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии диабета и артериальной гипертензии. Инсулин – очень важный гормон, который повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, обладая анаболическим и катаболическим эффектами. Если в нормальных условиях инсулин ограничивает липолиз, то при развитии ИР он не способен адекватно пода-



Профессор М.А. Репина

влять этот процесс. В результате в плазму высвобождаются более высокие концентрации свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты, поступающие из висцеральной жировой ткани, нарушают функциональное состояние печени. При инсулинорезистентности может развиваться так называемый неалкогольный стеатогепатоз – заболевание, которое сегодня очень распространено и имеет разные стадии с исходом в цирроз печени. Кроме того, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа влияют на развитие и исход рака молочной железы (РМЖ) – при диагностированном РМЖ отмечена связь высоких концентраций инсулина с рецидивами опухоли и смертью.

По словам профессора М.А. Репиной, существуют данные, подтверждающие, что эстрогены снижают уровень инсулина и улучшают усвоение глюкозы, следовательно, снижают риск развития РМЖ. Неизбежные на фоне длительных метаболических расстройств микрососудистые нарушения поражают клубочковый аппарат почек, первый признак такого поражения – микроальбуминурия, которая, в свою очередь, является наиболее ранним сигналом начала диабетической нефропатии и предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения функции почек – значимая причина развития гипертензии, а гипертоническая болезнь – основной индуктор нарушения функции почек. Именно поэтому пациентам с МС рекомендуется проводить ежегодный скрининг микроальбуминурии (экскреция 30–300 мкг/л альбумина). Состояние инсулинорезистентности, объемы секреции инсулина в последнее время связывают с витамином-Д-эндокринной системой. Открытие участия витамина D в биосинтезе инсулина индуцировало серию исследований, в результате которых выявлено повышение рисков развития сердечно-сосудистых патологий, ИР, диабета, ожирения в результате гиповитаминоза D. Главным маркером состояния витамин-Д-эндокринной системы является 25-гидроксивитамин D, пороговым уровнем концентрации витамина D

На фоне применения заместительной гормональной терапии (Фемостон®) замедляется процесс старения кожи, снижается риск развития переломов и остеопороза, ожирения; длительное применение ЗГТ обеспечивает профилактику метаболического синдрома и связанных с ним сосудистых нарушений в любом периоде климактерия.

является показатель менее 15 нг/мл. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является частой причиной развития метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста. Очевидно, что инсулинорезистентность является общим фактором патогенеза как для СПКЯ, так и для метаболического синдрома. Беременность – это испытание для многих органов и систем, в том числе и для бета-клеток поджелудочной железы. Не случайно беременность рассматривают как физиологический стрессовый тест для бета-клеток. Установлено, что гестационный диабет (ГД) является еще одним осложнением, которое представляет высокий риск развития МС и/или сахарного диабета 2 типа в дальнейшем.

Если в период репродукции метаболический синдром встречается сравнительно редко, в основном как следствие определенных эндокринных нарушений, то в период менопаузального перехода и постменопаузы его частота значительно возрастает. Дефицит половых стероидов клинически проявляется висцерально-абдоминальным отложением жира, изменением липидного профиля, индукцией процессов ИР. Снижение концентрации циркулирующего эстрадиола приводит к снижению биосинтеза и активности оксида азота, снижению эластичности сосудистой стенки, повышению артериального давления. Ригидность, снижение эластичности сосудов выражаются в больших величинах пульсового давления и в возможном развитии изолированной артериальной гипертензии, характеризующейся высоким систолическим и близким к норме или нормальным диастолическим давлением. Такая особенность течения гипертонической болезни в постменопаузе стимулирует быстрое развитие гипертрофии левого желудочка и является предвестником нежелательных коронарных событий. Профессор М.А. Репина сформулировала основные черты метаболического синдрома и связанных с ним сосудистых нарушений у женщин в менопаузе:

- 1) увеличение ИМТ, висцерально-абдоминальный вариант ожирения;
- 2) нарушение усвоения глюкозы, состояние ИР и развитие сахарного диабета 2 типа;
- 3) дислипидемия со снижением концентрации холестерина ЛПВП;

- 4) усиление влияния стрессовых факторов;
- 5) снижение функции щитовидной железы с отрицательным влиянием на липиды;
- 6) снижение емкости сосудистого русла за счет атеросклероза, пролиферации гладкомышечных волокон, снижение числа капилляров;
- 7) активация коагуляционного каскада, снижение ФА, риск тромбозов;
- 8) дисфункция эндотелия, снижение эластичности сосудистой стенки;
- 9) повышение тонуса сосудов и артериальная гипертензия (активация симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем);
- 10) гипертоническая болезнь, риск сердечно-сосудистых осложнений;
- 11) связь МС с гинекологической (СПКЯ и др.), акушерской патологией (преэклампсия, ГД), имевшейся в репродуктивном возрасте;
- 12) зависимость МС от стадии менопаузального перехода или быстро меняющегося гормонального статуса. Профилактика МС невозможна без осознания самой пациенткой необходимости и целесообразности постоянного контроля всего комплекса мер, направленных на поддержку организма (питание, стиль жизни, физическая активность, своевременное выявление и коррекция отдельных клинических проявлений синдрома). По словам докладчика, ЗГТ в определенной степени обеспечивает профилактику или замедление развития МС. Однако до сих пор у значительной части пациенток и даже врачей существует определенное недоверие к новым прогрессивным схемам ЗГТ. Также бытует мнение, что МС и сердечно-сосудистая патология являются уделом мужчин. Европейское общество кардиологов (ЕОК) признало наличие значительных пробелов в научном понимании различных аспектов сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин, содействуя созданию программы «Женское сердце». Большинство европейских стран, в том числе Россия, поддержали инициативу ЕОК – в 2007 г. был создан Консенсус российских кардиологов и гинекологов, посвященный ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе. «В 2009 г. в Консенсус гинекологов РФ был внесен раздел, посвященный заместительной гормональной терапии, где записано, что ЗГТ является эффективным методом защиты от сердечно-сосудистых заболеваний», – подчеркнула профессор М.А. Репина. Завершая выступление, она еще раз напомнила необходимые действия для лечения метаболического синдрома в период менопаузального перехода и в постменопаузе: максимальное снижение веса; лечение висцерального ожирения; снижение ЛПОНП, как богатых триглицеридами; контроль гликемии (ИР), лечение метформином; контроль АД, назначение ингибиторов АПФ или блокаторов АР; контроль гемостаза, антитромботическая терапия и, конечно, восполнение дефицита половых гормонов назначением метаболически нейтральных препаратов ЗГТ. ❀



# Индивидуальное решение проблем климактерия



**фемостон**<sup>®</sup>  
17β-эстрадиол + дидрогестерон



Реклама

## Циклический режим

- Эффективен с первых симптомов менопаузы
- Оптимальная имитация менструального цикла

## Монофазный режим

- Низкодозированный режим для длительной терапии в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции<sup>1</sup>

### ФЕМОСТОН, дидрогестерон + эстрадиол.

Противоклимактерическое средство комбинированное. Таблетки для приема внутрь № 28: Фемостон 1/10 (1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона), Фемостон 2/10 (2 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона), регистрационное удостоверение П № 011361/01 от 31.08.10. Фемостон 1/5 конти (1 мг 17β-эстрадиола + 5 мг дидрогестерона), регистрационное удостоверение П № 014320/01 от 30.06.10. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных естественной менопаузой или менопаузой, наступившей вследствие хирургического вмешательства; профилактика постменопаузального остеопороза. Фемостон 1/5 конти назначают женщинам, находящимся в постменопаузе не менее 1 года. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** препарат принимают внутрь по 1 таблетке в день, без перерыва, желательно в одно и то же время суток. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** беременность и период кормления грудью, рак молочной железы, эстрогензависимые злокачественные новообразования, кровотечения из влагалища неясной этиологии, нелеченная гиперплазия эндометрия, острые или хронические заболевания печени (до нормализации лабораторных показателей), тромбозы и тромбоэмболии, порфирия, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** лейомиома матки, эндометриоз, тромбозы в анамнезе, факторы риска эстрогензависимых опухолей, аденома печени, холелитиаз, мигрень, сахарный диабет, эпилепсия, отосклероз, системная красная волчанка, артериальная гипертензия, почечная недостаточность. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** болезненность молочных желез, головная боль, мигрень, тошнота, боль в области живота, ациклические менструальноподобные кровотечения в первые месяцы лечения. Возможны нарушение функции печени, метеоризм, изменения массы тела, судороги в мышцах нижних конечностей, увеличение размеров лейомиомы, кандидоз влагалища, предменструальноподобный синдром, астения. Имеются сообщения о кожных реакциях. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** возможны тошнота, рвота, сонливость, головокружение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** одновременное использование лекарственных препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, может ослаблять эстрогенное действие препарата Фемостон. Взаимодействия дидрогестерона с другими лекарственными средствами не известны. Условия хранения: при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. **См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.**

<sup>1</sup>Haenggi W, Birkbaeuser MH, Maturitas 1993;16:111-22

# Лечение гинекологических заболеваний с позиции доказательной медицины

*Приоритетной задачей, провозглашенной ВОЗ, является повышение безопасности лечения. Какова роль медицины, основанной на доказательствах, в решении данной проблемы? Всегда ли оправдана замена оригинальных препаратов дженериками? Каковы современные алгоритмы лечения эндометриоза и маточных кровотечений? Ответы на эти и другие вопросы прозвучали в выступлениях спикеров симпозиума «Лечение гинекологических заболеваний с позиции доказательной медицины», организованного компанией «Байер». Симпозиум состоялся 9 ноября 2011 г. в рамках Всероссийской конференции с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения».*

## Зачем нужна врачу медицина, основанная на доказательствах

**М**едицина, основанная на доказательствах, или доказательная медицина, – это подход к медицинской практике, при котором решения о назначении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности. По словам профессора Н.В. ДОЛГУШИНОЙ (д. м. н., ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ), практикующему врачу необходимы ответы на повседневные клинические вопросы, при этом он часто руководствуется собственными знаниями и опытом, мнением авторитетных специалистов или сведениями из руководств и учебников. Однако подходы к диагностике и лечению отличаются большим разнообразием, эксперты могут расходиться во мнениях и ошибаться, а сведения в руководствах и учебниках к моменту их выхода в свет успевают существенно устареть. «Безусловно, каждое решение в медицинской практике должно основываться на современных научных фактах, строго доказанных в ходе выполнения клинических исследований», – пояснила Наталья Витальевна. По ее мнению, доказательную медицину можно представить в виде



Профессор Н.В. Долгушина

пирамиды, основанием которой являются многочисленные мнения экспертов – это самый низкий уровень доказательности D. Затем следуют описания серии случаев – уровень С. Исследования «случай – контроль» и когортные исследования относятся к уровню В, а на вершине пирамиды находятся результаты РКИ, систематических обзоров и мета-анализов, представляющие самый высокий уровень



## «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

доказательности А. Медицина, основанная на доказательствах, подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного. «Результаты нашего клинического аудита по назначению антибиотикотерапии новорожденным с подозрением на внутриутробную инфекцию показали, что очень часто антибиотики назначаются необоснованно – в 62% отмечалась гипердиагностика, в 30% – неправильный выбор антибиотика. Использование нового алгоритма ведения детей в течение трех лет привело к двукратному снижению частоты назначений антибиотикотерапии, при этом частота инфекционных заболеваний или осложнений не возросла», – уточнила профессор Н.В. Долгушина.

Безусловно, на фоне значительного роста количества публикаций возникают трудности в поиске информации, ее понимании и анализе. Именно поэтому в помощь практикующим врачам с 1992 г. формируется база систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (Cochrane Collaboration), разрабатываются клинические протоколы (Guidelines), описывающие

действия специалистов-медиков в определенной клинической ситуации, издаются специализированные обучающие рекомендации. Докладчик перечислила последние систематические обзоры по контрацепции в библиотеке Cochrane: 2008 г. – «Влияние КОК на вес»; 2009 г. – «КОК в лечении акне»; 2010 г. – «Пластырь, вагинальное контрацептивное кольцо в сравнении с КОК»; 2010 г. – «КОК в лечении овариальных кист» и «КОК с дроспиреноном в лечении ПМС». «Хорошую помощь практикующему врачу при решении конкретных клинических проблем могут оказать клинические протоколы, а также различные международные обучающие руководства. Так, с 90-х годов прошлого века Департамент репродуктивного здоровья и исследований ВОЗ издает постоянно обновляемое Международное руководство по контрацепции. Для четвертого издания Медицинских критериев приемлемости методов контрацепции экспертной группой было разработано 86 новых рекомендаций, пересмотрено 165 устаревших. Как видите, полезных источников достаточно, нужно только ими пользоваться», – отметила профессор Н.В. Долгушина в заключение.

### Оригинальные препараты и дженерики в гормональной терапии

По данным профессора М.А. ДЕМИДОВОЙ (д. м. н., зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии и ботаники, фармацевтической технологии, фармакологической и токсикологической химии Тверской государственной медицинской академии), в настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено свыше 17 тыс. наименований лекарственных средств, при этом доля дженерических препаратов составляет 78–95%. По торговому наименованию дженерики подразделяются на фирменные, зонтичные и неименные. В России отсутствует единая информационная база по взаимозаменяемости лекарств, поэтому для практикующего врача актуален вопрос, что общего и в чем отличие оригинальных препаратов и дженериков?

«Поскольку все клинические испытания проводятся с оригинальными препаратами, то практикующий врач в большей степени информирован о доказанной безопасности и эффективности оригинального препарата. При регистрации дженериков учитываются только результаты исследования их биоэквивалентности оригинальным препаратам. Дженерики отличаются тем, что произведены в других условиях, на другом оборудовании и нередко имеют в своем составе вспомогательные вещества», – уточнила Марина Александровна. Согласно определению ВОЗ,



Профессор М.А. Демидова

два препарата считаются биоэквивалентными, если они эквивалентны фармакологически, параметры их биодоступности (скорость, степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предположить, что их воздействие будет одинаковым. Препарат считается биоэквивалентным оригинальному, если 90% средней AUC (площадь под фармакокинетической кривой) вещества входит в диапазон 80–125% средней AUC оригинального препарата. Однако, по словам профессора М.А. Демидовой, даже при доказан-

гинекология

ной биоэквивалентности концентрация дженерика в крови может отличаться в ту или иную сторону. «За счет фармакокинетических различий реальный эффект дженерика может быть выше на 25% или ниже на 20%. Особенно ощутимы эти различия в низкодозированных препаратах. Так, например, в современном оригинальном гормональном контрацептиве доза этинилэстрадиола составляет 20 мкг. А дженерик будет считаться качественным, даже если его эффект будет соответствовать как 16 мкг, так и 25 мкг этинилэстрадиола», – констатировала докладчик.

Согласно стандарту, дженерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригиналу. В настоящее время в России при регистрации дженерических препаратов их терапевтическую эквивалентность подтверждать не обязательно, хотя именно терапевтическая эквивалентность дженерика оригиналу доказывает, что он содержит ту же активную субстанцию и обладает такой же эффективностью и безопасностью. В связи с этим в последние годы существенно возросло число исследований, демонстрирующих различия в эффективности и профиле безопасности оригинальных препаратов и дженериков. По данным ВОЗ, 10–20% дженериков, отобранных для проведения контроля качества, не смогли пройти такую проверку. В чем основные причины несоответствия? Прежде всего, в несоблюдении стандартов GMP (Good Manufacturing Practice), в удешевлении технологических процессов синтеза и производства, в использовании более дешевых и недостаточно очищенных субстанций и др.

В США дженерики разделены на группы А и В. Код А присваивается дженерикам, которые прошли клинические исследования на терапевтическую экви-

валентность, являются адекватной заменой оригинальному препарату и имеют примерно одинаковую с ним стоимость. Код В присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность, которые не могут служить заменой оригинальному препарату и дженерику с кодом А. Сведения о статусе лекарственных препаратов общедоступны и содержатся в справочнике Orange Book. В России нет такого справочника лекарственных средств, где в том числе было бы указано, какой препарат является оригинальным, а какой дженерическим, какой дженерик относится к группе А и является качественным, а какой – к группе В.

Как поступать в этой ситуации практикующему врачу, если он хочет качественно лечить больного? Желательно назначать оригинальный препарат, если есть такая возможность. «При выборе препарата следует обращать внимание на компанию-производителя. Например, компания “Байер” зарекомендовала себя как производитель оригинальных препаратов хорошего качества, в том числе и инновационных низкодозированных гормональных контрацептивов», – отметила профессор М.А. Демидова. Бесспорно, применение дженериков позволяет при меньших материальных затратах оказывать лекарственную помощь большему числу пациентов. Однако использование дженерика вместо оригинала может быть оправдано только в том случае, если доказана его эффективность и безопасность. Для того чтобы использовать экономические преимущества качественных дженериков, необходима действенная система контроля качества и централизованная база данных о взаимозаменяемости оригинальных и дженерических препаратов.

#### Современная классификация и медикаментозная терапия маточных кровотечений

Как отметила в начале своего выступления профессор Г.Е. ЧЕРНУХА (д. м. н., руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России), нарушение менструального цикла, которое характеризуется аномальными маточными кровотечениями, безусловно, является широко распространенной медико-социальной проблемой. По данным NICE (National Institute for Healthcare and Clinical Excellence), частота маточных кровотечений в общей популяции составляет 11–13%, а у женщин старшей возрастной группы этот показатель увеличивается до 24%. Маточные кровотечения составляют 20–30% всех причин обращаемости женщин к гинекологу и занимают



Профессор Г.Е. Чернуха



## «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

второе место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары. Важно также отметить, что маточные кровотечения являются показанием для двух третей производимых гистерэктомий и аблаций эндометрия.

«Несмотря на то что проблема маточных кровотечений существует очень давно, только в 2010 г. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) была предложена классификационная система PALM-COEIN (FIGO classification system PALM-COEIN for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age), которая подразделяет все причины кровотечений на 9 категорий: 4 из них связаны с органическими изменениями – полип, аденомиоз, лейомиома, рак и гиперплазия эндометрия; еще 4 не связаны со структурными аномалиями – коагулопатии, овуляторная дисфункция, изменения эндометрия и ятрогенные кровотечения; одна категория имеет неясную этиологию – это так называемые неклассифицированные причины кровотечений», – пояснила Галина Евгеньевна. Данная классификационная модель позволяет наглядно отобразить причины и более точно определить некоторые механизмы маточных кровотечений. Методы оценки менструальной кровопотери могут включать клинические индикаторы маточного кровотечения (обильное кровотечение, наличие сгустков крови, необходимость использования прокладок «супер» или нескольких гигиенических средств одновременно и др.), 90-дневный менструальный дневник, алкалин-гематиновый метод и пиктограмму менструальной кровопотери.

К сожалению, российские рекомендации по диагностике и лечению маточных кровотечений до сих пор не разработаны, поэтому следует пользоваться известными международными рекомендациями и документами. Во французском руководстве 2010 г. (Clinical practice guidelines on menorrhagia of abnormal uterine bleeding before menopause) обследование включает пиктограмму менструальной кровопотери (уровень доказательности С) и алкалин-гематиновый метод, который утвержден FDA и имеет уровень доказательности А. Лабораторная диагностика, согласно данному гайдлайну, включает клинический анализ крови (уровень доказательности В), гемостазиограмму (уровень доказательности В), ПАП-тест (уровень доказательности С) и гормональное исследование. Согласно NICE (2007), УЗИ является первой линией диагностических мероприятий для выявления структурных нарушений (уровень доказательности А). Если УЗИ показывает наличие миомы матки, то соответствующее лечение должно планироваться на основе размеров, количества и расположения узлов (уровень доказательности D).

По необходимости проводят биопсию эндометрия для исключения рака эндометрия или атипичской гиперплазии (уровень доказательности D). Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) используются в качестве диагностического исследования для уточнения характера патологии, выявленной при УЗИ (уровень доказательности А).

Говоря о принципах лечения маточных кровотечений, докладчик отметила, что медикаментозная терапия является первой линией терапии и должна проводиться перед хирургическим вмешательством. При гормональных нарушениях целесообразнее использовать гормонотерапию; при выборе терапии следует учитывать ее эффективность и уровень доказательности. Лекарственные средства, применяемые для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК), подразделяются на негормональные и гормональные. Профессор Г.Е. Чернуха подробно остановилась на характеристике препаратов с точки зрения доказательной медицины. Принципы терапии преследуют две цели: остановку кровотечения и профилактику его рецидивов. Механизм действия антифибринолитических препаратов нацелен на снижение активности проактиваторов и активаторов плазминогена, ингибирование превращения плазминогена в плазмин, снижение фибринолиза, повышение функциональной активности тромбоцитов, уменьшение проницаемости стенок сосуда. Так, например, транексамовая кислота в дозе 4–5 г/день снижает кровопотерю на 45–60%. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые относятся к средствам первой линии терапии дисфункциональных маточных кровотечений среди негормональных препаратов, блокируют простагландин-синтазу и позволяют достичь снижения кровопотери на 20–40%. Средства, стимулирующие агрегацию тромбоцитов и уменьшающие ломкость сосудов, имеют низкий клинический эффект – эффективность снижения кровопотери варьирует от 0 до 20%.

К средствам первой линии терапии ДМК у женщин, нуждающихся в контрацепции, относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Механизм действия КОК основан на подавлении гонадотропинов и овуляции, ингибировании роста железистого эпителия эндометрия. Использование КОК позволяет снижать кровопотерю на 40–50%, регулировать ритм менструаций, купировать симптомы дисменореи, уменьшать симптомы ПМС. «Сейчас на нашем рынке появился новый препарат Клайра с естественным эстрадиолом и динамичным режимом дозирования. Опубликованные в 2011 г. результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности применения Клайры у женщин с дисфункциональ-

гинекология

ными маточными кровотечениями<sup>1</sup> показали, что объем менструальной кровопотери после трех месяцев терапии на фоне этого орального контрацептива снизился на 70%», – отметила профессор Г.Е. Чернуха.

Докладчик еще раз уточнила показатели сравнительной эффективности медикаментозных методов терапии, которые представлены следующим образом: прогестагены во 2-й фазе цикла – 0–20%; НПВС – 30–40%; антифибринолитики – 40–50%; КОК – 40–50%; прогестагены по 21-дневной схеме – 30–50%; прогестагены в непрерывном режиме, депо-инъекции и импланты (Мирена) – 56–70%. В качестве доказательной базы докладчик использовала данные четырех систематических Кокрановских обзоров (The Cochrane Collaboration) 2010–2011 гг. В обзор «Антифибринолитики в лечении маточных кровотечений» (2010) вошли 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 1757 участниц, длительность лечения составила 30 дней. На основании данных метаанализа сделаны следующие выводы: на фоне лечения меноррагии транексамовой кислотой менструальная кровопотеря оказалась на 93,96 мл меньше по сравнению с плацебо, на 111,00 мл меньше по сравнению с прогестагенами, применяемыми в лютеиновую фазу цикла, и на 73,00 мл меньше по сравнению с НПВС.

Обзор «НПВС в лечении маточных кровотечений» (2010) включил 17 рандомизированных контролируемых исследований (649 участниц). Результаты показали, что менструальная кровопотеря при меноррагии на фоне НПВС на 45,06 мл больше, чем на фоне приема даназола, но на 23 мл меньше, чем

на фоне применения оральных прогестагенов в лютеиновую фазу цикла. В сравнительный обзор эффективности хирургического лечения (роллер-абляция) и медикаментозной терапии на четвертый месяц и на второй год лечения вошли 20 РКИ методов лечения с участием 1049 пациенток. Анализ показал более высокую эффективность хирургического лечения по сравнению с медикаментозными методами терапии.

В 2011 г. вышел Кокрановский обзор, посвященный сравнению клинической и фармакоэкономической эффективности гистерэктомии, абляции и использования Мирены в лечении меноррагии. Обзор включал анализ 30 РКИ, в которых участвовали около 3 тысяч пациенток. Было доказано, что достоверные различия в эффективности отсутствуют, но на фоне Мирены эффект нарастает с течением времени.

Подытоживая сказанное, профессор Г.Е. Чернуха констатировала, что, согласно рекомендациям NICE (2007), медикаментозное лечение маточных кровотечений следует рассматривать в следующем порядке: ЛНГ-ВМС для длительного лечения (степень доказательности А), транексамовая кислота (А) или НПВС (А), КОК (В); норэтистерон (15 мг) с 5-го по 26-й день менструального цикла или прогестагены длительного действия. В заключение она подчеркнула, что на сегодняшний день существуют международные методические рекомендации с доказательной базой, которые следует использовать для профессиональной диагностики и лечения маточных кровотечений, что позволит не только повысить качество жизни пациенток, но и в ряде случаев решить их репродуктивные проблемы.

### Прогестагены как первая линия терапии эндометриоза

По данным, представленным в докладе профессора Л.А. МАРЧЕНКО (д. м. н., ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ), эндометриоз диагностируется у 5–10% женской популяции, на сегодняшний день в мире эндометриозом страдают около 176 млн женщин (в России – порядка 3,8 млн) в возрасте от 15 до 49 лет. Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее длительного ведения пациентки. В связи с этим необходим план лечения для максимального использования медикаментозных методов и исключения повторных хирургических вмешательств.

В настоящее время опубликовано 4 авторитетных руководства и практические рекомендации по ведению эндометриоза, которые могут помочь практи-



Профессор Л.А. Марченко

<sup>1</sup> Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. № 4. P. 777–787.



## «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения»

кующему врачу принять правильное клиническое решение по проблемным вопросам: Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG), 2006; American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), 2008; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2008; Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC), 2010. «Золотым стандартом» оценки эндометриоза является проведение лапароскопии, кроме тех случаев, когда инфильтраты визуализируются во влагалище или имеют другую локализацию (уровень доказательности B, ESHRE, 2008). Цели терапии заключаются в купировании боли, уменьшении пролиферативных процессов в эндометриодных очагах, сохранении/восстановлении фертильности, профилактике рецидивов, улучшении качества жизни. К сожалению, на сегодняшний день не существует универсального метода лечения эндометриоза. Согласно RCOG и ESHRE, исследованные гормональные препараты (КОК, гестагены, даназол, гестринон, медроксипрогестерон ацетат и агонисты гонадотропного рилизинг-гормона) одинаково эффективно подавляют овариальную функцию, уже через 6 месяцев уменьшая симптомы, связанные с эндометриозом, хотя различаются по выраженности побочных эффектов (уровень доказательности A). Гестагены, связываясь с рецепторами прогестерона и тестостерона, обеспечивают антипролиферативное и антигонадотропное действие, подавляя овуляцию в яичниках. «Безусловно, к выбору гестагена нужно подходить избирательно, учитывая активацию некоторых патогенетических механизмов при эндометриозе. В этом отношении уникальным прогестином является диеногест (препарат Визанна). Уникальность его заключается в том, что он обладает фармакологическими свойствами 19-нортестостерона и производных прогестерона. Диеногест (ДНГ) оказывает мощный прогестагенный эффект на эндометрий и антиандрогенное действие. В экспериментальных исследованиях диеногест демонстрирует антипролиферативную, противовоспалительную и антиангиогенную активность, нормализует местные иммунные нарушения, вызванные эндометриодными инфильтратами. Говоря о диеногесте, мы должны вспомнить об особых селективных, специфических действиях этого препарата: он подавляет активность протеинкиназы C, повышает образование пролактина, что доказано *in vitro*; диеногест снижает образование перитонеальными макрофагами интерлейкина-1 $\beta$ , повышает уровень естественных киллеров и блокирует ангиогенез, что доказано *in vivo*», – пояснила Лариса Андреевна.

Профессор Л.А. Марченко познакомила участников симпозиума с результатами трех основных клинических исследований эффективности диеногеста. В первом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 12 недель в сравнении с плацебо<sup>2</sup> (уровень B). Критерии включения: женщины репродуктивного возраста с тазовой болью, связанной с гистологически подтвержденным эндометриозом I–IV стадии (по ASRM) и минимальной исходной оценкой по ВАШ 30 мм. Результаты исследования показали преимущество диеногеста по сравнению с плацебо в уменьшении болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале и по шкале Бибероглу и Бермана), незначительное влияние диеногеста на уровень липидов в плазме. Данные долгосрочного продленного исследования, проводимого в течение 52 недель, также показали стойкое уменьшение болевого синдрома на фоне приема диеногеста и достоверно значимое отсутствие нежелательных явлений по сравнению с плацебо. В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании диеногеста с активным контролем (уровень B) в качестве препарата сравнения был выбран лейпролида ацетат<sup>2</sup>. В одной группе (n = 124) пациентки получали ДНГ 2 мг/сутки, во второй (n = 128) – лейпролида ацетат 3,75 мг в/м. Результаты показали, что эффективность диеногеста была эквивалентна эффективности лейпролида ацетата. Однако диеногест отличался более высоким профилем безопасности: на фоне приема ДНГ сохранялся стабильный уровень эстрадиола, а также стабильный уровень минеральной плотности костной ткани. Пилотное исследование диеногеста в лечении экстрагенитального эндометриоза<sup>3</sup> включало больных с эндометриозом сигмовидной/прямой кишки и мочевого пузыря. После 10–11 месяцев терапии диеногестом в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме было отмечено уменьшение болей и размеров эндометриодных образований. Результаты исследования позволяют надеяться, что применение диеногеста может стать альтернативой хирургическому методу терапии у пациенток с экстрагенитальными формами эндометриоза. «Таким образом, диеногест – это препарат первой линии: он оказывает мощный эффект на эндометрий, обладая антипролиферативной, противовоспалительной и антиангиогенной активностью. При этом диеногест эффективно уменьшает болевой синдром и хорошо переносится пациентами. Данные характеристики позволяют рекомендовать препарат для длительного лечения эндометриоза», – подчеркнула профессор Л.А. Марченко, завершая выступление.

ЭНДОМЕТРИОЗ

<sup>2</sup> Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 151. № 2. P. 193–198.

<sup>3</sup> Harada M., Osuga Y., Izumi G., Takamura M., Takemura Y., Hirata T., Yoshino O., Koga K., Yano T., Taketani Y. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study // Gynecol. Endocrinol. 2011. Vol. 27. № 9. P. 717–720.

**Заместительная гормональная терапия:  
только доказательные данные**

Профессор Вера Ефимовна БАЛАН (д. м. н., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ) начала свое выступление с перечисления положительных свойств заместительной гормональной терапии (ЗГТ), доказанных в результате ряда исследований за более чем 15 прошедших лет. К ним относятся: купирование симптомов климактерического синдрома (уровень доказательности А), нивелирование симптомов урогенитальной атрофии (уровень доказательности А) и симптомов гиперактивности мочевого пузыря (уровень доказательности А), улучшение течения сахарного диабета 2 типа (уровень доказательности В), снижение частоты переломов на 40–50% (уровень доказательности А), благоприятное воздействие на структурное содержание коллагена (уровень доказательности В), снижение риска ИБС (уровень доказательности В), отсутствие влияния на массу тела (уровень доказательности В), снижение частоты колоректального рака (уровень доказательности А).

«Большинство побочных эффектов заместительной гормонотерапии на сегодняшний день не являются доказанными. При назначении заместительной гормонотерапии клиницисты должны руководствоваться принципами доказательной медицины и опираться на результаты рандомизированных исследований», – уточнила докладчик. Однако, по мнению профессора В.Е. Балан, следует знать, что понятие «групповое действие» к гормоносодержащим препаратам неприменимо.

Докладчик акцентировала внимание участников симпозиума на лечебных свойствах препарата Анжелик в отношении некоторых заболеваний. Прежде всего, она предложила рассмотреть результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению влияния препарата Анжелик на эндометрий в течение 13 циклов (уровень доказательности IV). В исследовании приняли участие 1147 женщин в постменопаузе (средний возраст 55 лет), которые были рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенткам назначался чистый эстрадиол (E2), во второй – эстрадиол с дроспиреноном (E2/ДРСП) в различных дозировках. Согласно данным УЗИ, было показано, что за эти тринадцать циклов толщина эндометрия у женщин на фоне приема эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик) была стабильной и не превышала 5 мм. В начале терапии отмечалось небольшое повышение количества межменструальных выделений по сравнению с лечением E2, которое затем уменьшилось. Наиболее значимым и достоверным побочным эффектом Анжелика по сравнению с чистым эстрадиолом было проявление дискомфорта в молочной железе.



Профессор В.Е. Балан

В рандомизированном контролируемом исследовании по оценке влияния Анжелика на вазомоторные симптомы (уровень доказательности IV) приняли участие 225 женщин 45–65 лет, которые имели 5 и более умеренно-тяжелых приливов в сутки в постменопаузе. Результаты показали более значимое снижение количества приливов на фоне лечения E2/ДРСП (86–90%) по сравнению с плацебо (45%), с последующей супрессией в течение 16 недель.

Как известно, заместительная гормональная терапия является одним из эффективных методов лечения остеопороза. Для того чтобы изучить влияние Анжелика на минеральную плотность костной ткани, было проведено РКИ продолжительностью 2 года, в котором участвовали 180 женщин 45–65 лет (уровень доказательности IV). По истечении срока на фоне E2/ДРСП минеральная плотность костной ткани поясничного отдела увеличилась на 7% ( $p < 0,001$ ), костная резорбция уменьшилась на 70% ( $p = 0,0001$ ), а хрящевая резорбция – на 19–30% ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,003$ ) через год после терапии.

В рамках РКИ длительностью 13 циклов в подгруппе из 150 пациенток изучался антигипертензивный эффект Анжелика (уровень доказательности IV). В группе женщин общей популяции при назначении препарата систолическое и диастолическое давление практически не снижалось, из чего был сделан вывод, что Анжелик не влияет на АД здоровых женщин. В группе женщин с мягкой гипертензией на фоне приема Анжелика наблюдалось снижение САД на 12 мм рт. ст., ДАД – на 8–10 мм рт. ст., что позволило в данном случае говорить о лечебном эффекте препарата. Результаты РКИ, в котором изучалось влияние Анжелика в комбинированной терапии с гипотиазидом, с участием 36 женщин в возрасте 61 года с гипертонической болезнью 1-й степени показали снижение САД на фоне E2/ДРСП на 7,2 мм рт. ст. и ДАД на 4,5 мм рт. ст. больше, чем на фоне плацебо, а уровня калия – на



# Когда эндометриоз – больной вопрос

- Высокая эффективность купирования боли<sup>1,2,3,4</sup>
- Значительное сокращение эндометриoidных очагов<sup>1</sup>
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования<sup>4</sup>

## ВИЗАННА (VISANNE)

Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг

Показания к применению: Лечение эндометриоза

Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из

вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период беременности и грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены).

Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь по 1 таблетке в день. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна

встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение распирания живота, рвота, алоpecia, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 01.03.2011г.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, Германия  
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Ссылки: 1. Köhler G. et al, Int.J.Gynaecol Obstet 2010; 108:21-25 | 2. Strowitzki T. et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 (in press) | 3. Strowitzki T. et al, Hum Reprod 2010; 25:633-641 | 4. Seitz C et al, Fertil Steril 2009; 92: S107 (abstract).

L.RU.WH.09.2011.0077

## Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием

0,2 мг-экв/л больше, чем при приеме плацебо, что доказывает наличие у Анжелика калийсберегающего эффекта.

Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования Анжелика в комбинированной терапии с эналаприлом, в котором участвовали 24 женщины (уровень доказательности IV), также доказали его антигипертензивный эффект: снижение САД на фоне E2/ДРСП составило 9 мм рт. ст., снижение ДАД – 5 мм рт. ст.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 56 женщин со стенокардией I функционального класса было изучено влияние Анжелика на перфузию миокарда (уровень доказательности IV). Установлено, что после 6 недель терапии Анжеликом средний перфузионный резерв повысился с 4,83 до 5,13, в группе плацебо снизился (с 4,84 до 4,13). В целом при приеме Анжелика не было выявлено значимых побочных эффектов. В ходе РКИ было выявлено благоприятное влияние Анжелика на липидный обмен: значимо снизился уровень ОХС, ЛПНП и неэтерифицированных жирных кислот (уровень доказательности IV). Кроме того, на фоне терапии Анжеликом было отмечено значимое снижение веса по

сравнению с приемом чистого эстрадиола ( $p < 0,0125$ ). Уже получены результаты исследований влияния гормонотерапии на сахарный диабет 2 типа (Estrogen and Progestogen use in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society 2010). На сегодняшний день установлено, что заместительная гормонотерапия снижает количество эпизодов СД 2 типа на 21% (минус 16 случаев на 10 тыс. женщин в год – результаты WHI (Women's Health Initiative)); аналогичные результаты получены в исследовании HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study): минус 14 случаев на 10 тыс. женщин в год.

Докладчик остановилась на эстетических аспектах действия Анжелика. Эффект чистых эстрогенов на кожу хорошо изучен. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования со степенью доказательности IV продемонстрировали комплексное действие на кожу комбинированной заместительной гормонотерапии (увеличение толщины, эластичности, повышение гидратации кожи).

«Крупнейшее РКИ с участием 1147 женщин в постменопаузе достоверно доказало улучшение качества жизни женщин на фоне применения Анжелика», – отметила профессор В.Е. Балан. Итак, Анжелик с позиции доказательной медицины является безопасным для эндометрия (уровень доказательности IV), безопасным при применении с НПВС (уровень доказательности IV), купирует вазомоторные проявления (уровень доказательности IV), повышает минеральную плотность костной ткани, снижает уровень маркеров резорбции костной и хрящевой ткани (уровень доказательности IV), снижает АД при ГБ 1 (уровень доказательности IV), улучшает перфузию миокарда при ИБС (уровень доказательности IV), оказывает благоприятное влияние на липидный обмен (уровень доказательности IV) и на состояние кожи (уровень доказательности IV). Таким образом, Анжелик улучшает качество жизни женщины (уровень доказательности IV).

### Заключение

Спикеры симпозиума, представляя наиболее эффективные методы лечения тех или иных гинекологических заболеваний, опирались на данные доказательной медицины. Согласно им, к средствам первой линии терапии ДМК у женщин, нуждающихся в контрацепции, относятся ЛНГ-ВМС Мирена и КОК (Клайра); диеногест (Визанна) является препаратом первой линии при лечении эндометриоза благодаря антипролиферативной, противовоспалительной и антиангиогенной активности; препарат для ЗГТ в менопаузе Анжелик обладает широким спектром воздействия на различные системы организма, купируя вазомоторные проявления, повышая минеральную плотность костной ткани, снижая АД и улучшая перфузию миокарда при ИБС, оказывая благоприятное влияние на липидный обмен и состояние кожи. ☺





# XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■ Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■ Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■ Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■ Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■ Медикаментозная терапия неотложных состояний ■ Вопросы восстановительной медицины ■ Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■ Генетические аспекты болезней человека ■ Биомедицина ■ Современные информационные технологии в системе образования врачей

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

## КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы), [reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты), [trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), [stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



# Литература

## Т.В. ОВСЯННИКОВА, И.О. МАКАРОВ, Д.П. КАМИЛОВА Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения

1. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
2. Роузвиза С. Гинекология: справочник практикующего врача. М.: МЕДпресс, 2003. С. 132–165.
3. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И., Гурова О.Ю. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Учебно-методическое пособие. М.: Триада Лтд., 2005. С. 103.
4. Алгоритмы диагностики и лечения бесплодия в браке. Методические рекомендации. М., 2008. С. 12.
5. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии / Под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 591–603.

## А.А. ФЕОКТИСТОВ, Т.В. ОВСЯННИКОВА, Д.П. КАМИЛОВА Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия

1. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
2. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Arnold, 2002.
3. Glasser S.R., Aplin J.D., Guidice L.C., Tabibzadeh S. The Endometrium. London & New York: Taylor & Francis, 2002. 674 p.
4. Шуришалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 54–56.
5. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. № 3. P. 677–684.
6. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L., Bourgain C., Fauser B., Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 4. P. 1293.e9–1293.e11.
7. Hinckley M.D., Milki A.A. 1,000 office hysteroscopies for infertility: feasibility and findings // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. Suppl. 3. P. 82–83.
8. Polissen F., Bambera E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. Vol. 55. № 4. P. 205–210.
9. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Архив патологии. 2002. № 62. С. 48–52.

## О.А. ГРОМОВА Физиологический подход к витаминно-минеральной коррекции у беременных

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. 2002. Т. 4. № 1.
2. Хорошилов И.Е., Успенский Ю.В. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин // Гинекология. 2008. № 4. С. 75–77.
3. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998. Vol. 78. № 2. P. 151–161.

4. 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.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Авдеева Н.В., Спиричев В.Б. Применение витаминов у беременных в разных странах // Вопросы перинатологии, акушерства и гинекологии. 2011. № 11.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М.: А-Гриф, 2012. 987 с.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике // Земский врач. 2011. № 1. С. 39–44.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2011. № 1.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Умные микронутриенты. М.: Миклош, 2012. 134 с.
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГэотарМед, 2008. 957с.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2012. 864 с.
12. Zile M.H. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development // J. Nutr. 2001. Vol. 131. № 3. P. 705–708.
13. White J.C., Highland M., Kaiser M., Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency results in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo // Dev. Biol. 2000. Vol. 220. № 2. P. 263–284.
14. Tateya I., Tateya T., Surles R.L., Tanumihardjo S., Bless D.M. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2007. Vol. 116. № 10. P. 785–792.
15. Hill B., Holroyd R., Sullivan M. Clinical and pathological findings associated with congenital hypovitaminosis A in extensively grazed beef cattle // Aust. Vet. J. 2009. Vol. 87. № 3. P. 94–98.
16. Lelièvre-Pégorier M., Vilar J., Ferrier M.L., Moreau E., Freund N., Gilbert T., Merlet-Bénichou C. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat // Kidney Int. 1998. Vol. 54. № 5. P. 1455–1462.
17. Beurskens L.W., Tibboel D., Lindemans J., Duvekot J.J., Cohen-Overbeek T.E., Veenma D.C., de Klein A., Greer J.J., Steegers-Theunissen R.P. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 4. P. 712–720.
18. Mitchell L.E., Murray J.C., O'Brien S., Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994 // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol. 158. № 1. P. 69–76.
19. Teratology society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy // Teratology. Vol. 35. № 2. P. 269–275.
20. Epstein R.J. Human molecular biology: An introduction to the molecular basis of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 623 p.
21. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., Nguyen U.S., Mannino S., Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 21. P. 1369–1373.
22. Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y., McDonald J.T., Sundaresan P.R., Wilkening V.L. Evaluation of vitamin A toxicity // Am. J. Clin. Nutr. 1990. Vol. 52. № 2. P. 183–202.



# Литература

23. Jiang Q., Christen S., Shigenaga M.K., Ames B.N. Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74. № 6. P. 714–722.
24. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. М.: Мир, 1999. 176 с.
25. Oliveira F.A., Galan D.T., Ribeiro A.M., Santos Cruz J. Thiamine deficiency during pregnancy leads to cerebellar neuronal death in rat offspring: role of voltage-dependent K<sup>+</sup> channels // *Brain Res.* 2007. Vol. 1134. № 1. P. 79–86.
26. Simán C.M., Gittenberger-De Groot A.C., Wisse B., Eriksson U.J. Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment // *Teratology.* 2000. Vol. 61. № 5. P. 355–367.
27. Krapels I.P., van Rooij I.A., Ocké M.C., van Cleef B.A., Kuijpers-Jagtman A.M., Steegers-Theunissen R.P. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring // *Eur. J. Nutr.* 2004. Vol. 43. № 1. P. 7–14.
28. Torfs C.P., Lam P.K., Schaffer D.M., Brand R.J. Association between mothers' nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis // *Teratology.* 1998. Vol. 58. № 6. P. 241–250.
29. Halicioğlu O., Sutcuoğlu S., Koc F., Öztürk C., Albudak E., Colak A., Sahin E., Akman S.A. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011. Dec 20.
30. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome // *Downs Syndr. Res. Pract.* 2008. Vol. 12. № 2. P. 93–97.
31. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers-Theunissen R.P., Steegers E.A. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785.
32. Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. № 5. P. 1213S–1217S.
33. 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.
34. Spinnato J.A., 2nd, Freire S., Pinto e Silva J.L., Rudge M.V., Martins-Costa S., Koch M.A., Goco N., Santos Cde. B., Cecatti J.G., Costa R., Ramos J.G., Moss N., Sibai B.M. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 4. P. 433.e1–e8.
35. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008. 256 с.
36. Milewicz T., Czyżewicz M., Stochmal E., Galicka-Latała D., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzysiek J. Intake of iodine-containing multivitamin preparations by pregnant women from the Krakow region of Poland // *Endokrynol. Pol.* 2011. Vol. 62. № 4. P. 309–315.
37. Грачева О.Н., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани у беременных. М.: Миклош, 2012. 173 с.
38. Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. № 5. P. 429.e1–e9.
39. Мозговая Е.В., Кучеренко М.А., Гзгзян А.М. Оценка влияния препарата Кальцемин на клинические симптомы и уровень маркеров костной резорбции при симфизиопатиях у женщин в III триместре беременности // *РМЖ.* 2011. № 5. С. 5–11.
40. Burne T.H., Becker A., Brown J., Eyles D.W., Mackay-Sim A., McGrath J.J. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats // *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 154. № 2. P. 549–555.
41. Shenoy S.D., Swift P., Cody D., Iqbal J. Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets // *Arch. Dis. Child.* 2005. Vol. 90. № 4. P. 437–438.
42. Moncrieff M., Fadahunsi T.O. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency // *Arch. Dis. Child.* 1974. Vol. 49. № 10. P. 810–811.
43. Blau E.B. Congenital cataracts and maternal vitamin D deficiency // *Lancet.* 1996. Vol. 347. № 9001. P. 626.
44. Saffery R., Ellis J., Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability // *Med. Hypotheses.* 2009. Vol. 73. № 6. P. 1023–1028.
45. Davis J.A. Multivitamin prophylaxis against neural-tube defects // *Lancet.* 1980. Vol. 1. № 8181. P. 1302.
46. Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E., Dawson-Hughes B., Hu F.B. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 9. P. 2021–2023.
47. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., David R.M., van Dam R.M., Bralley A., Williams M.A. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. № 11. P. e3753.
48. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. № 1. P. 225–233.
49. Lau S.L., Gunton J.E., Athayde N.P., Byth K., Cheung N.W. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus // *Med. J. Aust.* 2011. Vol. 194. № 7. P. 334–337.
50. Clifton-Bligh R.J., McElduff P., McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 6. P. 678–684.
51. Сергеев И.Н. Обмен, рецепция и применение активных метаболитов витамина D: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 1991. 35 с.
52. Святогорец П. Семейная жизнь. Т. IV. Беременность и кормление грудью. М., 2007.

**Л.К. ДЗЕРАНОВА, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ**  
**Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов**

1. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., Fideleff H., Hadani M., Kelly P., Kleinberg D., Laws E., Marek J., Scanlon M., Sobrinho L.G., Wass J.A., Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. Vol. 65. № 2. P. 265–273.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романицова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // *Вестник репродуктивного здоровья.* 2009. № 2. С. 2–8.
3. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S.,



# Литература

- Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schünemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W. Jr., Zaza S.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. 2004. Vol. 328. № 7454. P. 1490.
4. Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J., Kunz R., Vigersky R.A., Guyatt G.H., Montori V.M. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 3. P. 666–673.
  5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Классификация, патогенез, клиника синдрома гиперпролактинемии // Синдром гиперпролактинемии. М.-Тверь: Триада, 2004. С. 121–185.
  6. Glezer A., Soares C.R., Vieira J.G., Giannella-Neto D., Ribela M.T., Goffin V., Bronstein M.D. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 3. P. 1048–1055.
  7. Donadio F., Barbieri A., Angioni R., Mantovani G., Beck-Peccoz P., Spada A., Lania A.G. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // *Eur. J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 37. № 7. P. 552–557.
  8. McKenna T.J. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 71. № 4. P. 466–469.
  9. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Клинические и лабораторные аспекты феномена макропролактинемии // *Вестник РАМН*. 2007. № 3. С. 52–54.
  10. Bolanowski M. Challenges in the management of hyperprolactinemia // *ЕНЕА abstract book*. 2010. МТП-1. P. 21.
  11. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Добрачева А.Д. Макропролактинемия // *Проблемы репродукции*. 2005. № 2. С. 46–53.
  12. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 7. P. 3927–3932.
  13. Karavitaki N., Thanabalasingham G., Shore H.C., Trifanescu R., Ansoorge O., Meston N., Turner H.E., Wass J.A. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. Vol. 65. № 4. P. 524–529.
  14. Barkan A.L., Chandler W.F. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report // *Neurosurgery*. 1998. Vol. 42. № 4. P. 913–915.
  15. Petakov M.S., Damjanović S.S., Nikolić-Durović M.M., Dragojlović Z.L., Obradović S., Gligorović M.S., Simić M.Z., Popović V.P. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect // *J. Endocrinol. Invest.* 1998. Vol. 21. № 3. P. 184–188.
  16. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 1985. Vol. 6. № 4. P. 245–249.
  17. Lim V.S., Kathpalia S.C., Frohman L.A. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979. Vol. 48. № 1. P. 101–107.
  18. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism // *Am. J. Med.* 1978. Vol. 64. № 5. P. 782–787.
  19. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1992. Vol. 21. № 4. P. 877–901.
  20. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data // *Horm. Res.* 1989. Vol. 32. № 5–6. P. 188–192.
  21. Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T., Kubo O., Hori T., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 12. P. 4721–4727.
  22. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. № 7. P. 2518–2522.
  23. Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E., Caldwell B., Chang R.J., Jaffe R., Joplin G., Robbins R.J., Tyson J., Thorner M.O. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 60. № 4. P. 698–705.
  24. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Лечение гиперпролактинемического гипогонадизма // Синдром гиперпролактинемии. М.-Тверь: Триада, 2004. С. 197–237.
  25. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у мужчин и женщин. М.: Колор Ит Студио, 2007. 55 с.
  26. Schlechte J., Dolan K., Sherman B., Chapler F., Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989. Vol. 68. № 2. P. 412–418.
  27. Серебрянский О.Ю., Романцова Т.И., Мельниченко Г.А. Естественное течение нелеченной гиперпролактинемии // *Терапевтический архив*. 2001. Т. 73. № 12. С. 101–105.
  28. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Романцова Т.И. и др. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией // *Проблемы эндокринологии*. 2002. Т. 48. № 3. С. 18–21.
  29. Fahy U.M., Foster P.A., Torode H.W., Hartog M., Hull M.G. The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea // *Gynecol. Endocrinol.* 1992. Vol. 6. № 3. P. 183–188.
  30. Orrego J.J., Bair J. Development of a macroprolactinoma in association with hormone replacement therapy in a perimenopausal woman with presumed idiopathic hyperprolactinemia // *Endocr. Pract.* 2006. Vol. 12. № 2. P. 174–178.
  31. Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 400 с.
  32. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 59. № 3. P. 671–673.
  33. Testa G., Vegetti W., Motta T., Alagna F., Bianchedi D., Carlucci C., Bianchi M., Parazzini F., Crosignani P.G. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception*. 1998. Vol. 58. № 2. P. 69–73.
  34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Варианты течения климактерического синдрома // Синдром гиперпролактинемии. М.-Тверь: Триада, 2004. С. 237–281.



# Литература

35. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A., Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63. № 1. P. 26–31.
36. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 21. P. 2023–2033.
37. Dekkers O.M., Lagro J., Burman P., Jørgensen J.O., Romijn J.A., Pereira A.M. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 1. P. 43–51.
38. Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G., Wand G.S. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 7. P. 2428–2436.
39. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 7. P. 2247–2249.
40. Molitch M.E. Prolactinomas and pregnancy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 2. P. 147–148.
41. Molitch M.E. Pituitary disorders during pregnancy // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2006. Vol. 35. № 1. P. 99–116.
42. Ono M., Miki N., Amano K., Kawamata T., Seki T., Makino R., Takano K., Izumi S., Okada Y., Hori T. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 6. P. 2672–2679.

**М.В. АНТОНЕНКО, О.А. САПРЫКИНА**

**Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометриоза**

1. *Посисеев Д.В.* Иммунные механизмы инвазивности эндометриальных клеток при эндометриозе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 22 с.
2. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз. Диагностика и лечение. М: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 104 с.
3. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. М.: Мед-информ, 2000. 592 с.
4. *Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кура Е.Ф.* Эндометриодная болезнь. СПб.: Издательство Н-Л, 2002. 452 с.
5. *Прилепская В.Н.* Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы // РМЖ. 2007. Т. 15. № 3. С. 182–186.
6. *Schweppe K.W.S.* Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis-results on an international consensus. Salzburg, 2005.
7. *Baxter N., Black J., Duffy S.* The effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue as first-line management in cyclical pelvic pain // J. Obstet. Gynaecol. 2004. Vol. 24. № 1. P. 64–66.



Союз педиатров России

## **XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

### **II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ**

24 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

#### **Уважаемые коллеги!**

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

**На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00** в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

**На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года** в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

**Заявки** на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конгресс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставках, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru), [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru)

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)

## **МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»**

25 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

#### **Основные разделы выставки:**

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, кабинетов
- Витамины и гомеопатические средства
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65

e-mail: [zmir@sumail.ru](mailto:zmir@sumail.ru)



# Литература

- Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
- Сметник В.П. Клиническое применение аналогов лютеинизирующего релизинг-гормона в гинекологии // Проблемы репродукции. 1995. № 2. С. 8–14.
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
- Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Абдуллаева У.А. Эффективность комбинированного лечения наружного генитального эндометриоза с синдромом хронических тазовых болей с использованием агониста гонадотропин-релизинг-гормона Декапептил депо // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. № 3. С. 13–18.
- Valle R.F. Endometriosis: current concepts and therapy // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2002. Vol. 78. № 2. P. 107–119.
- Доброхотова Ю.Э., Коган Е.А., Чернышенко Т.А., Горбунова Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения Бусерелина в комбинированной органосберегающей терапии аденомиоза в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе // Фарматека. 2008. № 14. С. 62–67.
- Olive D.L. The role of add-back therapy in the United States // Drugs Today (Barc). 2005. Vol. 41. Suppl. A. P. 23–26.
- Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2006. № 5. С. 11–16.

## А.Е. ШУЛЬЖЕНКО, И.Н. ЗУЙКОВА Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе

## От редакции

Уважаемые читатели!  
Обращаем ваше внимание на то, что в журнале «Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология». 2011. № 2. С. 76 была допущена опечатка. График следует читать так:



**В 1-й группе** клиническое и бактериологическое излечение наблюдали в 27 (90%) из 30 случаев. У 3 пациенток полного клинического излечения не было, и во всех этих случаях при контрольном исследовании вновь обнаруживали *A. vaginae*.

**Во 2-й группе** клиническое и бактериологическое излечение наблюдали лишь в 2 случаях из 20 (10%), и во всех случаях неудач терапии при контрольных исследованиях вновь находили *A. vaginae*.

Рис. 2. Результаты терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *A. vaginae*

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: Спецлит, 2006. 302 с.
- Семенова Т.Б. Простой герпес. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика, лечение // Лечащий врач. 2003. № 7. С. 23–26.
- Patel R., Alderson S., Geretti A., Nilsen A., Foley E., Lautenschlager S., Green J., van der Meijden W., Gomberg M., Moi H.; IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010 // Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22. № 1. P. 1–10.
- Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы) // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 1. С. 27–30.
- Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии // Цитокины и воспаление. 2005. № 3. С. 76–81.
- Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2127–2137.
- Mettenleiter T.C. Herpesvirus assembly and egress // J. Virol. 2002. Vol. 76. № 4. P. 1537–1547.
- Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa // J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 88. № 2. P. 210–218.
- Gill N., Chenoweth M.J., Verdu E.F., Ashkar A.A. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection // Cell. Immunol. 2011. Vol. 269. № 1. P. 29–37.
- Lieberman L.A., Hunter C.A. Regulatory pathways involved in the infection-induced production of IFN-gamma by NK cells // Microbes. Infect. 2002. Vol. 4. № 15. P. 1531–1538.
- Mogensen T.H., Melchjorsen J., Malmgaard L., Casola A., Paludan S.R. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1 // J. Virol. 2004. Vol. 78. № 11. P. 5883–5890.
- Ериов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Гэотар-Медиа, 2006. 312 с.
- Field H.J., Biswas S. Antiviral drug resistance and helicase-primase inhibitors of herpes simplex virus // Drug Resist. Updat. 2011. Vol. 14. № 1. P. 45–51.
- Sen P., Barton S.E. Genital herpes and its management // BMJ. 2007. Vol. 334. № 7602. P. 1048–1052.
- Crumpacker C.S. Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 1. P. 67–68.

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

**Зайдите к нам!**

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК Сч. №	044525555 30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Заказчик:  
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Акушерство и гинекология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.  
Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия  
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.  
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Акушерство и гинекология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Акушерство и гинекология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	

# Бусерелин

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона



Ф-СИНТЕЗ



**Патогенетически обоснованная терапия  
гормонозависимой патологии  
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)



*я снова радуюсь жизни!*



**Бусерелин-лонг ФС**

3,75 мг



**Бусерелин ФСинтез**

назальный спрей 150 мкг/доза

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ"  
Россия, 143422, Московская область,  
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее  
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80  
e-mail: info@f-sintez.ru, www: f-sintez.ru

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.  
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

# Пусть легкими будут годы!



- 
**КУПИРОВАНИЕ  
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ  
СИМПТОМОВ<sup>1</sup>**
- 
**СНИЖЕНИЕ ВЕСА<sup>2</sup>**
- 
**БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ  
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ  
ДАВЛЕНИЕ<sup>3</sup>**
- 
**СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА  
МИМИЧЕСКИХ  
И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН<sup>4</sup>**

## АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоземия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоземии в настоящее время или в анамнезе; тромбоземия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью: Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия

Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 30.11.2009.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

<sup>1</sup> Инструкция № ПN016029/01 от 30.11.2009 г.

<sup>2</sup> Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.

<sup>3</sup> Archer D.J. Reprod. Med. 2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.

<sup>4</sup> Ю.В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.