

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2012

*акушерство и
гинекология*

Клиническая эффективность

Перспективы применения комбинированных препаратов при бактериальном вагинозе

Метилтетрадигидрофосфат как альтернатива фолиевой кислоте

Профилактика плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза: роль антигипоксантов

Преимущества препаратов натурального прогестерона

Медицинский форум

Медикаментозный аборт низкими дозами мифепристона

Опыт регионов: Кемерово

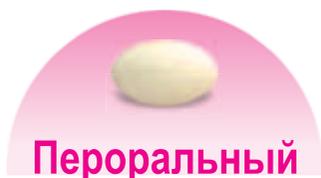
Владимир ШАН-СИН о работе нового Областного клинического перинатального центра

Праджисан



МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН Капсулы 100 / 200 мг

- Идентичен натуральному прогестерону
- Мягкие капсулы позволяют использовать 2 пути введения препарата



Пероральный



Интравагинальный

- Способствуют сохранению беременности, не обладают тератогенным эффектом

Радость **материнства**
мечта становится реальностью




SUN
PHARMA

САН Фарма Сан Фармасьютикалз Индастриз Лтд
AKME PLAZA, Андхери-Курла шоссе, Андхери (Восточный), Мумбаи, -400 059 Индия
117420 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57 оф. 722. Тел.: +7(495) 334 2877
www.sunpharma.com



XIII Всероссийский научный форум Мать и Дитя

25–28 сентября
2012

 ufi
Approved
Event

XIV МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА
«ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА 2012»

▼ ОРГАНИЗАТОРЫ:

Минздравсоцразвития России

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



▼ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФОРУМА:

- Современная демографическая ситуация – состояние и перспективы.
- Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в улучшении доступности и качества медицинской помощи.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Перинатальные центры и их роль в повышении качества помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.
- Новые технологии в организации перинатальной помощи. Перинатальный аудит. Правовая и нормативная база перинатального акушерства.
- Инновационные подходы в диагностике и лечении основных осложнений беременности.
- Неотложные состояния в акушерстве.
- Преждевременные роды.
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.
- Интенсивная терапия и реанимация новорожденных на современном этапе.
- Экстремально недоношенные дети. Пути реализации критериев ВОЗ.
- Плод как равноправный пациент.
- Клеточные технологии в перинатальной медицине.
- Онкологические заболевания в акушерско-гинекологической практике.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Преодоление бесплодия в браке, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий.
- Гинекологическая эндокринология.
- Эндометриоз и миома матки. Спорные и нерешенные вопросы.
- Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии.
- Междисциплинарные проблемы в акушерстве и гинекологии.
- Безопасный аборт – мировая практика и опыт в России.
- Вопросы совершенствования образования врачей акушеров-гинекологов и неонатологов.

Москва,
МВЦ
«Крокус
Экспо»



www.mediexpo.ru
www.mother-child.ru

 **МЕДИ Экспо**
   

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru

27–30 ноября

2012



Москва, ул. Академика Опарина, 4
ФГБУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Конгресс включен в Приказ Минздрава
России №272 от 27 марта 2012 г.
«О проведении научно-практических
мероприятий по вопросам демогра-
фического развития в 2012 году».

V ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

На конгресс приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, трансфузиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторы здравоохранения и др.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Федерация анестезиологов-реаниматологов России
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

М+Э МЕДИ Экспо



Тел.: +7 (495) 721 88 66
e-mail: expo@mediexpo.ru
www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru

Эффективная
фармакотерапия.
Акушерство и гинекология.
4/2012

**Генеральный директор
издательского дома**

Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Научный редактор выпуска
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,
Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,
И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,
И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,
Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,
Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Редактор
А. ЗИМЕНКОВА

Журналист
С. ЕВСТАФЬЕВА

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

- Владимир ШАН-СИН: «В перинатальном центре созданы все условия, чтобы в самых сложных случаях рождение ребенка стало возможным» 4
- Медицинские новости 6

Патология беременности

- В.Н. СЕРОВ, В.Л. ТЮТЮННИК, О.И. МИХАЙЛОВА
Особенности терапии плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза 8

Гормональная терапия

- О.В. ЯКУШЕВСКАЯ
Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога 12
- В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА
Современные методы контрацепции: что нового? 18

Инфекции

- Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА
Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза 22
- Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА
Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии 30

Гинекологическая эндокринология

- А.В. ЛЕДИНА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
Остеопороз у женщин: профилактика и лечение 34

Лекции для врачей

- Дж. СКОТТ
Метилтетрагидрофолат – превосходная альтернатива фолиевой кислоте 40

Медицинский форум

- II Конференция с международным участием*
«Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»
Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»
Мифепристон – одна таблетка вместо трех в схеме прерывания беременности 48
- Литература** 58

Владимир ШАН-СИН: «В перинатальном центре созданы все условия, чтобы в самых сложных случаях рождение ребенка стало возможным»

Приоритетными задачами российской демографической политики являются укрепление репродуктивного здоровья населения, повышение рождаемости, сокращение уровня материнской и младенческой смертности. С целью улучшения ситуации в сфере материнства и детства Правительством РФ было принято решение о строительстве высокотехнологичных перинатальных центров. О первых итогах деятельности Кемеровского перинатального центра и перспективах его дальнейшего развития с нашим корреспондентом беседует директор ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», к. м. н. Владимир Михайлович ШАН-СИН.



– Областному клиническому центру им. Л.А. Решетовой полтора года. Каких успехов удалось добиться за этот период?

– Строительство областного перинатального центра в Кемерово велось согласно федеральной программе реализации приоритетных нацпроектов при поддержке администрации Кемеровской области и личном патронаже губернатора области Амана Гумировича Тулеева. К моменту открытия центра в декабре 2010 г. все его структурные подразделения были полностью оснащены современным медицинским оборудованием, соответствующим европейским стандартам.

На базе центра кроме традиционного родильного комплекса, стационара и реанимации функционируют неонатологический блок, консультативно-диагностическая и детская поликлиника. Таким образом, в перинатальном центре собраны практически все специалисты и службы, необходимые

для того, чтобы даже в самых сложных случаях рождение ребенка стало возможным.

Около 60% рожениц в перинатальном центре – это женщины с различными экстрагенитальными патологиями, около 10% от всех родов – преждевременные. За полтора года работы Кемеровского перинатального центра благополучно завершили более 4,5 тысяч сложных родов. Сотрудники отделения реанимации и отделения патологии новорожденных выходили 26 младенцев с экстремально низкой массой тела, кроме того, 18 детям наши хирурги оказали экстренную хирургическую помощь. Благодаря новейшим технологиям, применяемым в нашем учреждении, сотни новорожденных избежали инвалидизации. Мы располагаем единственной за Уралом широкопольной ретинальной педиатрической камерой RetCam – единственным прибором на сегодняшний день, позволяющим объективно



Актуальное интервью

акушерство

диагностировать и документировать заболевания сетчатки и другие внутриглазные патологии у детей. Так, благодаря камере RetCam удастся своевременно обнаружить у недоношенных малышей ретинопатию – отслойку сетчатки, приводящую к слепоте. Операцию новорожденным с ретинопатией нужно провести в течение 72 часов с момента начала процесса, поэтому так важна ранняя диагностика данного заболевания. С открытия центра мы спасли зрение 20 недоношенным ребятишкам.

Во многом благодаря современному оборудованию в центре не было случаев материнской смертности. Например, во время проведения операции кесарева сечения при массивной кровопотере у женщины анестезиологическая бригада использует аппарат Cell Saver – уникальную аппаратуру для реинфузии крови. Излившаяся во время операции кровь собирается, проходит несколько этапов очистки и переливается обратно пациентке. Это позволяет не только сохранить качество жизни роженице, но зачастую и спасти саму жизнь.

– Проводит ли центр работу по предотвращению материнской и младенческой смертности?

– С 2011 г. на базе центра внедряется система организационно-методических технологий оказания медицинской помощи женщинам и детям Кузбасса. С целью снижения материнской смертности и предотвращения возможных осложнений для здоровья мам и их малышей в Кемеровской области поэтапно внедряется автоматизированная информационная система «Мониторинг беременных». Система позволяет отслеживать состояние здоровья всех беременных в режиме реального времени, начиная с их первого обращения в женскую консультацию и до направления на роды в роддом или перинатальный центр.

Мы стараемся сделать высокоспециализированную помощь максимально доступной для населения, для чего организовали выездные бригады кураторов. С октября 2011 г. бригадами осуществлено 25 выездов, кураторы осмотрели более 100 беременных, относящихся к группе высокого риска, и 70 новорожденных с перинатальной патологией.

Применение в перинатальном центре самых современных методов диагностики и лечения в области родовспоможения и детства определило создание такой формы повышения квалификации специалистов области, как «стажировки на рабочем месте». С момента открытия нашего центра уровень своей профессиональной подготовки повысили 56 врачей из 13 районов Кемеровской области.

– Применяются ли в центре оригинальные авторские методики?

– Уникальная разработка сотрудников нашего перинатального центра – психологическая помощь детям до года. Медико-психологическая школа, работающая на базе центра, открыта для всех, но особенно она необходима семьям, где малыши родились недоношенными. Далеко не все родители готовы к тому, чтобы растить ребенка с ограниченными возможностями здоровья. У многих опускаются руки, они прекращают реабилитацию, хотя на самом деле, если вовремя и в нужном объеме произвести все необходимые процедуры, недоношенный ребенок по уровню здоровья практически не будет отличаться от малышей, которые родились в срок. Разработанная нашими специалистами методика помогает родителям адаптироваться к особенностям эмоционального и психологического развития своих детей и в конечном итоге вырастить здоровых ребятишек.

– Какие направления работы центра Вы считаете перспективными?

– Одной из наиболее важных задач считаю создание центра репродуктивной медицины и генетики. Во-первых, в Кузбассе велика доля бесплодных пар (почти 20%). Во-вторых, врачами гинекологического отделения нашего учреждения накоплен большой опыт лечения больных с бесплодием. Так, сначала супружеская пара проходит комплексное обследование, выявленные нарушения (инфекционные, гормональные) корректируются. При бесплодии неясного генеза или трубном факторе бесплодия, с целью уточнения его причины, а также восстановления репродуктивной функции осуществляется диагностическая лапароскопия. Выбирается стратегия лечения бесплодия или предлагается воспользоваться методами вспомогательной репродуктивной технологии.

Центр репродуктивной медицины будет тесно взаимосвязан со структурными подразделениями перинатального центра: диагностика, мониторинг, соответствующие лабораторные и инструментальные обследования пациенток с бесплодием будут осуществляться на базе консультативно-диагностического блока, наблюдение и родоразрешение пациенток с положительными исходами экстракорпоральных методик оплодотворения будут проводиться в соответствующих отделениях центра. Таким образом, центр соединит все звенья цепочки обследования и лечения больных с бесплодием: эндоскопическое хирургическое лечение, применение вспомогательных репродуктивных технологий и наблюдение беременных.

В заключение хочу отметить, что профессионализм и интеллектуальный потенциал наших сотрудников, работающих на самом современном технологичном оборудовании, позволяют оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь как бесплодным парам, так и беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным.

Беседовала С. Евстафьева

Компания «Фармстандарт» разработала оригинальный комплекс для лечения нарушений менструального цикла

Продуктовая линейка компании «Фармстандарт» пополнилась новым оригинальным витаминно-минеральным комплексом Цикловита®, предназначенным для девушек и женщин с нарушениями менструального цикла.

Компания «Фармстандарт» сообщает о выпуске новинки – оригинального комплекса Цикловита®, не имеющего аналогов. Цикловита® – это двухфазный витаминно-минеральный комплекс без гормонов, который содержит два типа таблеток для приема в соответствующие фазы менструального цикла. В основу создания комплекса Цикловита® легла схема циклической витаминотерапии, предложенная ведущими специалистами в области акушерства и гинекологии. Циклическая витаминотерапия широко используется в гинекологической практике и входит в стандарты лечения многих заболеваний. Принцип циклической витаминотерапии заключается в применении в каждую фазу менструального цикла специальных доз определенных витаминов, способствующих нормализации уровня половых гормонов. Правильная работа половых гормонов возвращает менструальный цикл в свой привычный ритм и снижает риск появления нежелательных симптомов.

Результаты проведенных клинических исследований показали высокий уровень эффективности Цикловиты у девушек и женщин репродуктивного возраста с различными нарушениями менструального цикла: аменореей, альгодисменореей, предменструальным синдромом. Прием препарата Цикловита® способствовал восстановлению баланса половых гормонов и регулярности цикла, уменьшению основных симптомов предменструального синдрома и боли во время менструации, улучшению состояния кожи и волос.

Таким образом, Цикловита® рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов А, С, D, группы В, липоевой кислоты, минеральных элементов (селена, меди, марганца, йода, цинка), рутина и лютеина для женщин репродуктивного возраста.

Источник: пресс-релиз компании «Фармстандарт»

Вагисепт® зарегистрирован в Российской Федерации

Вагисепт® для лечения дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища успешно прошел клинические испытания и включен в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения.

Вагисепт®, суппозитории вагинальные – противомикробный комбинированный препарат для интравагинального применения. Показаниями к применению Вагисепт®, суппозитории вагинальные являются бактериальные вагиниты, неспецифические вагиниты, вагиниты различной этиологии (трихомонадный, кандидозный, гарднереллезный).

Спектр активности препарата Вагисепт® определен и расширен сочетанным фармакологическим действием флуконазола и метронидазола. Флуконазол обладает высокоспецифичным фунгицидным (противогрибковым) действием. Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis*, *Microsporium spp.* и др.

Метронидазол оказывает бактерицидное и противоцистодное действие, обладает высокой противомикробной активностью в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а также облигатных анаэробов и некоторых грамположительных микроорганизмов.

В состав также включена борная кислота, которая наряду с антисептическим действием поддерживает pH влагалища на физиологическом уровне и уменьшает риск развития кандидозов.

Клинические исследования препарата, проведенные на базе ведущих научно-исследовательских центров РФ, показали, что Вагисепт®, суппозитории вагинальные при интравагинальном применении по 1 суппозиторию вечером (перед сном) в течение 10 дней обладает высокой терапевтической эффективностью, безопасен, хорошо переносится.

Источник: пресс-релиз компании «Фирн М»

Новые контрацептивы от компании «Гедеон Рихтер»

Компания «Гедеон Рихтер», более 50 лет выпускающая системные гормональные контрацептивы, которые помимо профилактики абортос оказывают лечебное действие, представила новые гинекологические препараты.

В 2012 г. компания «Гедеон Рихтер» представила в России три новых гормональных контрацептива. Белара – оригинальный контрацептив, содержащий хлормадиион ацетат, – предназначен для тех женщин, которые помимо надежной контрацепции хотят получить такие дополнительные преимущества, как красивые кожа и волосы, а также стабильный вес и отсутствие влияния на либидо при длительном применении. Димиа – это микродозированный контрацептив с дроспирено-

ном и преимуществами режима «24 + 4», подойдет девушкам и молодым женщинам, желающим стабилизировать свой гормональный фон. Силует – это низкодозированный контрацептив с диеногестом в дозе 2 мг. Диеногест обладает высокой контрацептивной и антипролиферативной способностью, что обуславливает двойное действие препарата: лечение и контрацепция одновременно.

Источник: пресс-релиз компании «Гедеон Рихтер»



Российская неделя здравоохранения



Реклама



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

3-7 декабря 2012

Центральный выставочный комплекс
«Экспоцентр», Москва, Россия

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

Особенности терапии плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза

Д. м. н., проф., акад. РАМН В.Н. СЕРОВ, д. м. н. В.Л. ТЮТЮННИК,
О.И. МИХАЙЛОВА

Авторами предложены современные подходы к диагностике, профилактике и терапии плацентарной недостаточности у беременных, в том числе на фоне варикозной болезни. Неотъемлемой частью диагностики с целью выяснения локализации плаценты, выявления участков ее отслойки, выраженности деструктивных изменений в плаценте, много- или маловодия является проведение ультразвукового и доплерометрического исследования на протяжении всей беременности. В комплексную терапию плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза рекомендуется включать антиагреганты, средства, улучшающие микроциркуляцию, и вазопротекторы, а также препараты, активизирующие поступление кислорода и повышающие его утилизацию.

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы хроническая венозная недостаточность является одним из самых распространенных экстрагенитальных заболеваний у беременных и родильниц (45–65%). Развитие хронической венозной недостаточности связывают в том числе с варикозной болезнью, ведущей причиной возникновения которой у женщин считается беременность [1, 2]. В зависимости от локализации выделяют варикоз:

1. Наружный:

- а) вен нижних конечностей: варикозное расширение вен в системе большой подкожной вены, малой подкожной вены, в системах обеих подкожных вен;
- б) вен наружных половых органов;
- в) вен ягодичной области.

2. Внутренний (варикоз вен влагалища, матки).

В 70–90% случаев именно во время беременности женщины впервые отмечают появление первых клинических признаков варикоза. По данным отечественной литературы [2], основную группу риска развития хронической венозной недостаточности составляют женщины с повторной беременностью, избыточным весом и отягощенной наследственностью. Это объясняется одновременным действием нескольких провоцирующих факторов, возникающих в период гестации:

- увеличение объема циркулирующей крови;
- компрессия нижней полой и подвздошных вен, приводящая к повышению давления в венах

нижних конечностей в 2–3 раза и, соответственно, увеличению нагрузки на венозную систему нижних конечностей;

- гормональная перестройка;
- замедление кровотока;
- изменение микроциркуляции и гемостаза [1–3].

Некоторые авторы предполагают, что варикозное расширение вен малого таза обусловлено ретроградным заполнением вен нижних конечностей [1]. Существует также мнение о том, что эктазия вен малого таза является осложнением наружного варикоза [2].

Варикозное расширение вен малого таза может являться причиной возникновения атипичных форм варикозной болезни и синдрома тазовых болей. Атипичная локализация варикозно расширенных вен нижних конечностей, по мнению авторов, не связана с патологическими вено-венозными сбросами в большой и малой подкожной венах, глубоких венах нижних конечностей и перфорантных венах, а обусловлена варикозным расширением тазовых вен. Так, патология тазовых вен (в отсутствие несостоятельности магистральных вен нижних конечностей) обуславливает 42% случаев атипичных форм варикозного расширения вен нижних конечностей, в остальных 58% случаев имеет место сочетание патологических вено-венозных сбросов в венах нижних конечностей и варикозного расширения тазовых вен [2, 3].



Достаточно частым осложнением у беременных с заболеваниями вен является плацентарная недостаточность. К основным причинам развития плацентарной недостаточности относят нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, метаболической и синтетической функции плаценты. Патология маточно-плацентарного кровообращения характеризуется нарушением притока крови в межворсинчатое пространство, загромождением оттока крови из него и изменением реологических и коагуляционных свойств крови [4–7]. В основе патогенеза плацентарной недостаточности при хронической венозной недостаточности лежит эндотелиальная дисфункция, способствующая развитию сосудистых нарушений, которые обуславливают ухудшение доставки кислорода и питательных веществ к тканям плода.

Материалы и методы

Целью настоящего исследования стало изучение показателей маточно-плацентарно-плодового кровообращения во втором и третьем триместрах беременности у пациенток с плацентарной недостаточностью и варикозным расширением вен малого таза.

В исследование были включены 136 беременных с варикозным расширением вен малого таза. Группу 1 составили 70 пациенток, у которых беременность была осложнена плацентарной недостаточностью, в группу 2 вошли 66 беременных без плацентарной недостаточности. Допплерометрическое исследование проводилось в динамике в сроки от 23 до 38 недель беременности.

Диагностика плацентарной недостаточности включает анализ многочисленных параметров, сопоставление фетометрических показателей с нормативными для данного срока беременности, динамическое наблюдение. Одним из ведущих признаков хронической плацентарной недостаточности является задержка развития плода (ЗРП), определяемая при ультразвуковой биометрии. Еще до за-

держки развития плода о синдроме недостаточности плаценты могут свидетельствовать нарушения кровообращения в системе «мать – плацента – плод» [8–11].

Диагностически значимым показателем асимметричной формы ЗРП считалось соответствие диаметра живота гестационному сроку. Эхографическим признаком симметричной формы ЗРП являлось пропорциональное уменьшение фетометрических параметров до уровня ниже индивидуальных колебаний для данного срока гестации. При несоответствии фетометрических показателей проводились дополнительные измерения длины плечевой, большеберцовой кости, вычисления соотношений между диаметром живота и длиной бедра. Для установления срока беременности в нашем исследовании были использованы компьютерные программы, разработанные под руководством В.Н. Демидова. При обработке полученных фетометрических данных и анализе динамики роста основных биометрических параметров плода в исследуемых группах были выявлены следующие закономерности: у беременных с расширением вен малого таза при проведении ультразвуковой фетометрии большинство параметров находилось в пределах нормативных значений для того срока гестации, при котором проводилось исследование. ЗРП в группе 1 была выявлена у 12 (17,1%) пациенток, причем преобладала асимметричная форма ЗРП (9 наблюдений).

Оценка соответствия толщины и степени зрелости плаценты сроку гестации, особенностей ее структуры имеет большое значение в диагностике плацентарной недостаточности и входит в алгоритм стандартного обследования. Толщину плаценты измеряли в парацентральной части (в месте впадения пуповины). При оценке результатов не учитывалось, имеется ли увеличение толщины или истончение плаценты. Изменение толщины плаценты в нашем исследовании достоверно чаще выявлялось у женщин обеих групп с эктазией вен малого таза ($p < 0,05$): у каждой второй беременной в груп-

пе 1 и у каждой шестой – в группе 2. Несоответствие толщины плаценты предполагаемому сроку гестации преобладало в группе 1.

Одним из эхографических показателей состояния плаценты и диагностических маркеров плацентарной недостаточности является степень зрелости плаценты. Этот показатель позволяет оценить структурные изменения в плаценте как физиологического, так и патологического характера начиная со второго триместра беременности. В исследовании степень зрелости плаценты оценивалась по P. Grannum.

Необходимо отметить, что в группе 1 во втором триместре преждевременное созревание плаценты встречалось достоверно чаще – у 21 пациентки (30%), по сравнению с 3 (4,6%) пациентками в группе 2 ($p < 0,01$). В нескольких случаях (у 8,5% пациенток) преждевременное созревание плаценты сочеталось с ЗРП, что свидетельствует о больших компенсаторных возможностях плаценты.

Определение объема околоплодных вод является обязательным в алгоритме антенатального ультразвукового исследования (УЗИ) плода. Для объективной оценки этого показателя был использован индекс амниотической жидкости, который сравнивали с нормативными значениями в зависимости от срока гестации. У пациенток с эктазией вен малого таза изменение объема околоплодных вод (маловодие, многоводие) выявлялось достоверно чаще в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$): у каждой восьмой беременной в группе 1 и у каждой двенадцатой – в группе 2.

Ценность кардиотокографии для определения состояния плода подтверждена многочисленными исследованиями; в настоящее время этот метод используется в качестве рутинного теста. Поскольку точность информации кардиотокографии повышается с увеличением гестационного срока, обследование проводилось после 33 недель.

Результаты и обсуждение

В третьем триместре признаки внутриутробного страдания плода наи-

более часто выявлялись у женщин с осложненным течением беременности. Отмечено достоверное отличие показателей состояния плода у беременных в группе 1. Выраженные нарушения состояния плода выявлены в 17,1% наблюдений в группе 1. Суммарно частота нарушений состояния плода, по данным кардиотокографии, была следующей: группа 1 – 34,3%, группа 2 – 12,1%.

Кровоток в маточных артериях исследовали на протяжении всего второго и третьего триместров. В группе 2 достоверно чаще встречалась асимметрия маточного кровотока, причем у 25% беременных разница индекса пульсации (ИП) в маточных артериях превышала 40%. У 6 пациенток (9,1%) этой группы в одной из маточных артерий во второй половине беременности регистрировалась протодиастолическая выемка.

У беременных в группе 1 выявлялись две формы повышения ИП маточных артерий во втором-третьем триместрах беременности: симметричная – в 9 случаях (12,8%) и асимметричная – в 12 случаях (18,2%). Изменения ИП в маточных артериях характеризовались следующим образом: на начальных этапах выявлялась протодиастолическая выемка в одной или обеих маточных артериях, при этом значения индекса периферического сопротивления оставались в пределах нормы для этого срока гестации, затем наблюдалось повышение ИП маточных артерий. У двух беременных во втором триместре регистрировался ретроградный компонент диастолического кровотока в одной из маточных артерий, беременность протекала с ЗРП.

Динамика изменения кровотока в спиральных артериях в этих группах также характеризовалась прогрессирующим снижением показателей. ИП спиральных артерий постепенно снижался от $1,3 \pm 0,004$ до $0,6 \pm 0,007$ в группе 1, от $1,2$ до $0,8$ в группе 2. Статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение ИП спиральных артерий наблюдалось в конце второго – начале третьего триместра беременности у пациенток группы 1.

Показатели периферического сосудистого сопротивления спиральных артерий в группе беременных с изолированным варикозным расширением вен малого таза достоверно не отличались от показателей периферического сосудистого сопротивления здоровых женщин, также со временем изменяясь в сторону уменьшения.

В третьем триместре достоверное изменение ИП артерии пуповины было выявлено у пациенток с расширением вен таза, течение беременности которых было осложнено плацентарной недостаточностью. В 4 случаях отмечалось отсутствие диастолического кровотока, при этом беременности протекали с ЗРП. Среднее значение ИП артерии пуповины в этой группе составило $1,45 \pm 0,31$.

В патогенезе нарушений гемодинамики плода ведущее место занимала хроническая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная во всех случаях в нашем исследовании развитием плацентарной недостаточности. В условиях гипоксии включается компенсаторно-приспособительный механизм, называемый механизмом защиты головного мозга плода, действие которого направлено на усиление кровоснабжения и поддержание необходимого уровня оксигенации головного мозга. В результате происходит снижение резистентности сосудов головного мозга, что при проведении доплерометрии проявлялось увеличением диастолического компонента кровотока в средней мозговой артерии и, соответственно, снижением индексов периферического сопротивления. При сравнении основной и контрольной групп у беременных с эктазией венозных сосудов малого таза выявлено, что ИП средней мозговой артерии плода у пациенток с осложненным течением беременности составил $1,43 \pm 0,34$, у женщин в группе 2 – $1,76 \pm 0,031$ ($p < 0,05$). Централизация кровотока со снижением ИП была выявлена у 3 женщин с осложненным течением беременности. Длительное существование субкомпенсированной формы плацентарной недо-

статочности вызывает истощение приспособительных механизмов, что сопровождается повышением периферического сопротивления в сосудах головного мозга плода. Существующий спазм магистральных артерий головного мозга плода ухудшает центральную гемодинамику в неонатальном периоде.

Сопоставление данных доплерометрии и других методов исследования позволило выявить взаимосвязь между повышением периферического сопротивления в артерии пуповины и возникновением ЗРП. Рост ИП артерии пуповины сочетался с ухудшением показателей состояния плода, появлением признаков внутриутробного страдания плода.

Во втором-третьем триместрах беременности УЗИ позволило более точно оценить особенности фетоплацентарного комплекса – роста и развития плода, состояния плаценты и околоплодных вод, – что является немаловажным в диагностике плацентарной недостаточности.

При проведении доплерометрии у пациенток с варикозным расширением вен малого таза, течение периода гестации которых осложнилось развитием хронической плацентарной недостаточности, снижение фето- и/или маточно-плацентарного кровотока выявлено у 32 (45,7%) беременных.

В 27 (38,6%) случаях отмечалось снижение маточно-плацентарного кровотока. Характерным доплерометрическим признаком нарушения маточно-плацентарного кровотока являлось снижение диастолического кровотока и, соответственно, повышение ИП, а также появление диастолической выемки в одной из артерий. Риск неблагоприятного прогноза увеличивался при регистрации патологических кривых скоростей в маточных артериях с обеих сторон, что может быть объяснено снижением компенсаторных возможностей маточного кровотока. Необходимо отметить, что повышение сопротивления спиральных артерий регистрировалось в 9 (12,9%) случаях, асимметричная форма повышения сопротивления маточной артерии выявлялась в 12 (17,1%) слу-



чаях, симметричная – в 10 (14,3%) случаях. Ретроградный кровоток по маточной артерии наблюдался в 3 (4,3%) случаях и сочетался с изменением ИП спиральных артерий (беременности протекали с ЗРП). К критическим показателям фетоплацентарного кровотока относятся нулевые или отрицательные значения диастолического кровотока, регистрируемые в артерии пуповины плода. Снижение фетоплацентарного кровотока выявлялось в 7 (10%) наблюдениях. Необходимо отметить, что в 3 (4,3%) случаях было отмечено одновременное снижение как фето-, так и маточно-плацентарного кровотока, которое сочеталось с признаками внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии, с симметричной ЗРП по результатам ультразвуковой биометрии и централизацией кровотока в средней мозговой артерии плода (2 случая, 2,9%). Данные пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения.

Профилактика и лечение плацентарной недостаточности

Главными направлениями профилактики и лечения плацентарной недостаточности у беременных являются улучшение маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции, нормализация газообмена в системе «мать – плацента – плод», улучшение метаболической функции плаценты, восстановление нарушенной функции клеточных мембран, а также лечение венозной недостаточности. В качестве специфической профилактики хронической венозной недостаточности беременным назначались следующие препараты:

- препараты с антиагрегантным эффектом: Курантил (25 мг 3 р/сут), ингибитор циклооксигеназы Аспирин (0,125 г 1 р/сут), ингибиторы фосфодиэстеразы папаверин (0,1 г 3 р/сут) или Трентал (0,1 г 3 р/сут);
- препараты с венотонизирующим и ангиопротекторным действием (назначали один из препаратов): Детралекс (1–2 таб/сут), Венорутон (0,3 г 2 р/сут).

Перечисленные препараты, обладающие вазопротекторным действием, воздействуют на полный спектр сосудистых компонентов, вовлеченных в патологический процесс: венозные и лимфатические сосуды, систему микроциркуляции, а также уменьшают агрегацию тромбоцитов. Продолжительность курса комплексной терапии составляла 2–4 недели. Кроме того, беременным с варикозной болезнью рекомендовали эластическую компрессию нижних конечностей.

Необходимым компонентом в комплексной терапии плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза являются препараты, воздействующие на клеточный обмен путем активации поступления кислорода и повышения его утилизации. Одним из хорошо изученных антигипоксантов является Актовегин, препарат, содержащий производные нуклеиновых кислот, олигосахариды, аминокислоты и микроэлементы, который традиционно применяется для профилактики и лечения гипоксических и ишемических осложнений. Актовегин – депротеинизированный гемодиализат, влияющий непосредственно на клеточный обмен путем повышения поступления и утилизации кислорода, улучшения транспорта и потребления глюкозы. Кроме того, Актовегин стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования. Вышеназванное приводит к активации ферментов цикла Кребса, ускорению распада лактата, предотвращению развития лактацидоза, стимуляции образования аденозинтрифосфата, нормализации энергетического метаболизма в условиях недостаточности энергетических субстратов, улучшению обмена веществ и жизнедеятельности клеток и тканей. Известно, что в условиях внутриклеточной недостаточности кислорода собственные энергетические потребности клеток поддерживаются за счет активации процессов анаэробного гликолиза. Истощение внутренних энергетических резервов ведет к деструкции клеточных мембран, разрушению клеток и тканевому ацидозу. Изме-

нение внутриклеточного метаболизма в сторону преобладания анаэробных процессов является ведущим патогенетическим механизмом развития гипоксических и ишемических повреждений органов и тканей. Актовегин также оказывает системное воздействие на организм, увеличивая кислородный энергообмен в клетках, находящихся в состоянии метаболической недостаточности. При лечении беременных с хронической плацентарной и венозной недостаточностью Актовегин назначают по 1 таблетке (200 мг) 3 р/сут перорально в течение 3–4 недель, при ЗРП I степени – по 5 мл (200 мг) на 200 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения – 10 дней, при ЗРП II–III степени – по 5 мл (200 мг) на 250 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения – от 10 дней. После инфузионной терапии переходят на пероральный прием Актовегина по 1 таблетке (200 мг) 3 р/сут в течение 2 недель.

Заключение

На протяжении всей беременности неотъемлемой частью диагностики и обязательными методами обследования отклонений внутриутробного развития плода, в том числе задержки или аномалий его развития, выяснения локализации плаценты, наличия участков ее отслойки, выраженности деструктивных изменений в плаценте, степени их распространенности и наличия компенсаторно-приспособительных процессов, много- или маловодия, являются ультразвуковое и доплерометрическое исследование. Важной задачей представляются своевременные профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных. В комплексную терапию плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза целесообразно включать антиагреганты, средства, улучшающие микроциркуляцию, ангиопротекторы, а также препараты, активизирующие поступление кислорода в ткани и повышающие его утилизацию. 🌟

Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога

К. м. н. О.В. ЯКУШЕВСКАЯ

В статье рассмотрены особенности натурального прогестерона и его отличия от синтетических прогестагенов с точки зрения химической структуры, фармакодинамических свойств и клинических эффектов. Обоснованы преимущества натурального прогестерона перед синтетическими прогестагенами при лечении бесплодия и невынашивания беременности. Приведены показания к применению натурального прогестерона в акушерстве и гинекологии.

Изучение гормонов яичника, и особенно гормонов желтого тела, началось в первой половине XX века. В Германии была высказана гипотеза, позже нашедшая подтверждение, согласно которой желтое тело яичников является эндокринным органом и вырабатывает вещество, необходимое для принятия маткой плодного яйца. Этот гормон был открыт независимо друг от друга несколькими научно-исследовательскими группами. В 1933 г. G.W. Corner и W.M. Allen выделили несколько компонентов желтого тела, одним из которых был прогестерон [1, 2]. В 1940 г. R.E. Marker выделил натуральный прогестерон, молекулярное стро-

ение которого было идентично прогестерону человека, из ямса, или сладкого картофеля. Однако только в 1971 г. W.S. Johnson удалось синтезировать прогестерон в лабораторных условиях без применения растительного или животного сырья. Многочисленные работы по изучению влияния прогестерона и его аналогов на различные органы и ткани позволили разработать серию гестагенных препаратов, предназначенных для гормонозаместительной терапии, коррекции менструального цикла и репродуктивной функции, лечения некоторых гинекологических заболеваний, а также предупреждения нежелательной беременности [3].

Прогестерон – естественный стероидный гормон, который вырабатывается желтым телом яичника, плацентой, надпочечниками. В начальной фазе постовуляторного периода, когда наблюдается кратковременное падение концентрации стероидов в крови, лопнувший фолликул начинает заполняться лютеальными клетками, имеющими желтую окраску и богатыми липидами. Биохимическая специализация лютеальных клеток такова, что под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ), действующего через систему аденилатциклазы, они продуцируют большое и постепенно возрастающее количество прогестерона и эстрогенов [4]. Концентрация прогестерона в плазме крови зависит от целого ряда факторов: размера желтого тела, а точнее количества лютеиновых клеток в нем, их функциональных способностей и васкуляризации железы. Поддерживают жизнедеятельность желтого тела два основных гормона, имеющих гомологичную структуру, – ЛГ и хорионический гонадотропин.



Прогестерон способствует выработке фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), в малых дозах активизирует, а в больших – угнетает выделение ЛГ. При повышенном уровне эстрогенов прогестерон уменьшает чувствительность матки к ацетилхолину, адреналину, эстрогенам. Под влиянием прогестерона происходит развитие альвеол в молочных железах, эндометрий подвергается секреторной трансформации и инициируется его отторжение. Прогестерон способствует обратному развитию аденоматозной гиперплазии, увеличивает потенциал покоя в гладкомышечных клетках, тем самым расслабляет гладкую мускулатуру матки и подавляет сократимость маточных труб. Прогестерон обеспечивает увеличение секреции слоя слизистой, выстилающей фаллопиевы трубы. Секрет, продуцируемый слизистой, служит питательной средой для оплодотворенной делящейся яйцеклетки, продвигающейся по фаллопиевым трубам, прежде чем наступит ее имплантация в матке.

При наступлении беременности концентрация прогестерона растет до 7-й недели гестации, после чего несколько снижается, а с 10-й недели уровень прогестерона постепенно снова увеличивается вплоть до момента родов. На ранних сроках беременности основным источником прогестерона является желтое тело, при этом пик его секреции приходится на 6-ю неделю гестации. Как было показано в экспериментах на животных, удаление желтого тела до 6-й недели беременности во всех случаях приводит к выкидышу. После 16 недель беременности секреция прогестерона плацентой становится достаточной, чтобы продолжать развитие беременности. Таким образом, адекватное функционирование желтого тела является неотъемлемым условием развития и прогрессирования беременности, особенно в первые 6 недель гестации.

Следует отметить, что только натуральный прогестерон является субстратом для восстановленных

5-альфа- и 5-бета-метаболитов, оказывающих присущее им специфическое действие на половую дифференцировку плода, на кожу, клетки мозга и миометрий. Прогестерон регулирует уровень андрогенов двумя способами: через конкурентное подавление 5-альфа-редукции андрогенов и через 5-альфа-прегнандион (5-альфа-метаболит прогестерона), который конкурентно подавляет связывание дигидротестостерона с его рецепторами. Блокада 5-альфа-редуктазы не изменяет прямого действия тестостерона, но физиологически регулирует его преобразование в активную форму – дигидротестостерон, а этот механизм чрезвычайно важен для половой дифференцировки с 12-й до 28-й недели беременности. Таким образом, прогестерон является единственным безопасным гестагеном для применения на ранних этапах развития беременности [4]. В различные периоды жизни женщин влияние прогестерона на клеточном и тканевом уровнях имеет свои особенности. Количество прогестероновых рецепторов, стимулирующее влияние эстрогенов, зависит от возраста. В пубертатном периоде из-за еще не установившегося циркадного ритма выброса рилизинг-гормона ЛГ даже при овуляторных циклах желтое тело функционирует неполноценно, и, соответственно, прогестерон секретируется в небольшом количестве. Максимальное влияние прогестерона отмечается в репродуктивном периоде женщины. Следствием недостатка прогестерона в организме женщины является нарушение менструального цикла, бесплодие и привычное невынашивание беременности [4].

Большинство влияний прогестерона на овуляцию, процессы имплантации яйцеклетки в матке осуществляется посредством прогестероновых рецепторов, синтезированных в репродуктивном тракте. Аддитивные эффекты прогестерона опосредованы наличием рецепторов

Биоидентичный прогестерон, в отличие от синтетических аналогов, имеет полное сходство с молекулой эндогенного прогестерона, что обеспечивает его уникальные свойства (гестагенное, иммуномодулирующее, ангиолитическое, токолитическое, антиальдостероновое действие) и незначительное число побочных эффектов.

к нему в гипоталамусе, гипофизе, молочных железах, костях, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, уретре, тимусе и сердечно-сосудистой системе. Ген прогестеронового рецептора локализован в хромосоме 11q22 и представлен изоформами А, В и С. Выделяют 2 типа прогестероновых рецепторов (ПР-А, ПР-В). Соотношение А- и В-рецепторов в тканях-мишенях определяет характер ответа на прогестерон и варибельность эффекта гестагенов. Стимуляция ПР-А способствует подавлению процессов пролиферации. ПР-В опосредуют антагонистическое влияние на клетки. Обе конформации прогестеронового рецептора имеют домен, образующий связь со стероидом. В настоящее время определено, что активация прогестероновых рецепторов способствует запуску транскрипции около 1800 генов, 60 из которых имеют специфичную функциональную направленность в отношении репродуктивной системы. При активации прогестероновых рецепторов типа В увеличиваются уровни агонистов/вспомогательных белков рецептора трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF-бета) и рецептора эпидермального фактора роста

(epidermal growth factor, EGF). Данные рецепторы с помощью внутриклеточных сигнальных механизмов запускают деление клетки через репликацию ДНК, антиоксидантный ответ, стабилизацию митотического веретена деления. Прогестерон имеет родственную связь не только с прогестероновыми рецепторами эндометрия, но также и с рецепторами эстрадиола, кортизола, тестостерона и альдостерона. Прогестерон способен конкурировать с альдостероном за рецепторы, расположенные в почках и в большей степени в миометрии и стенках артерий [5].

Систематический анализ физиологических эффектов прогестерона, осуществляемых посредством транскрипции генов, не специфичных для репродуктивной системы, продемонстрировал их разнонаправленный характер. Например, активация транскрипции обонятельных рецепторов способствует обострению обоняния у беременных. Усиление экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста отражает влияние прогестерона на процессы пролиферации и дифференцировки эпидермиса [6].

Анксиолитический эффект и формирование доминанты беременности являются результатом усиления транскрипции серотониновых рецепторов и опосредуются 5-альфа-метаболитом прогестерона 5-альфа-прегнаноном, связывающим ГАМК-рецепторы головного мозга. Чрезмерная стимуляция данных рецепторов активирует синтез ГАМК в головном

мозге и может привести к когнитивной дисфункции и перестройкам эмоционального статуса женщины. Метаболит прогестерона – 5-альфа-прегнанонон – обладает антидисфорической активностью, участвует в регулировании процессов сна и бодрствования и, возможно, оказывает нейропротекторный эффект после повреждения мозговой ткани, модулирует процессы канцерогенеза в головном мозге [6].

Токолитический эффект прогестерона в отношении мышц матки и регуляция артериального давления осуществляются благодаря снижению содержания уровня простагландинов и опосредуются 5-бета-метаболитами – 5-бета-прегнандионом и прегнаноном. Коррекцию артериального давления можно проводить с целью профилактики развития преэклампсии. Прогестерон в физиологической концентрации благоприятно влияет на активность макрофагов и пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры стенки артерий [6].

Состояние иммунотолерантности во время беременности на фоне повышенного уровня прогестерона обеспечивает благополучное прогрессирование беременности и развитие плода. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (progesterone induced blocking factor, PIBF), синтезирующийся в ответ на взаимодействие прогестерона с прогестероновыми рецепторами, является пусковым фактором в развитии иммуносупрессии во время беременности. Прогестерон модулирует процесс дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении Th2, контролирует цитотоксичность клеток – естественных киллеров (natural killer cell, NK-клетки) и синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) [6].

Прогестерон оказывает на эндотелий сосудов защитное действие, которое реализуется только при физиологических уровнях прогестерона. Усиленная стимуляция рецепторов эндотелия в процессе

лечения синтетическими прогестинами приводит к изменению его функции путем влияния на вазодилатацию, транспорт липидов, адгезию белков и, как следствие, к изменению морфологического состояния сосудистой стенки. Следует отметить, что синтетические гестагены хорошо переносятся пациентами, но их прием противопоказан во время беременности, у пациенток с нарушением функции печени, у больных с раком молочной железы, заболеваниями сосудов головного мозга и дисфункцией коронарных артерий, у женщин с отягощенным анамнезом по возникновению тромбозов, а также у курящих женщин [6, 7]. В настоящее время ни один из синтетических прогестинов (кроме дроспиренона) не обладает антиальдостероновым действием, и ни один из них (включая дидрогестерон) не способен к образованию 5-альфа- и 5-бета-восстановленных метаболитов, необходимых для осуществления физиологических эффектов прогестерона. Все синтетические прогестины создавались по принципу их высокой аффинности и длительности взаимодействия с прогестероновыми рецепторами, в результате оказалось, что слишком сильная связь синтетических прогестинов с рецепторами эндотелия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у приматов и людей. В отличие от синтетических прогестинов, натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты. 20-альфа-гидроксипрогестерон и 17-гидроксипрогестерон пролонгируют фармакологические эффекты прогестерона. 5-альфа-прегнандион имеет сродство к рецепторам тестостерона, ингибируя действие последнего, уменьшает митотический потенциал клеток эндометрия. 5-бета-прегнандион блокирует утеротоническое действие окситоцина. Прегнанонон и аллопрегнанонон являются агонистами ГАМК-рецепторов и оказывают анксиолитическое действие [4].

С момента появления и по сегодняшний день препараты натурального прогестерона для перорального и вагинального применения остаются средствами выбора в репродуктологии.



Таблица 1. Биологическая активность прогестерона и синтетических гестагенов в отношении различных рецепторов*

Гестаген	Прогестероновые рецепторы	Антиэстрогенное действие	Эстрогеновые рецепторы	Андрогеновые рецепторы	Антиандрогенное действие	Антиминералкортикоидное действие	Гамма-аминомасляная кислота
Прогестерон	+	+	-	-	+	+	+
Дидрогестерон	+	+	-	-	-	±	-
Медроксипрогестерона ацетат	+	+	-	±	-	-	-

* Адаптировано по [2, 9, 12].

С момента открытия и до настоящего времени прогестерон широко используется в практике акушера-гинеколога. Более подробные исследования влияния прогестерона на различные органы и ткани позволили дополнить список показаний к его применению. Изучению основных эффектов и безопасности применения биоидентичного прогестерона в сравнении с синтетическими прогестинами посвящено множество крупных рандомизированных контролируемых исследований. В таблицах 1 и 2 представлены основные биологические эффекты прогестерона и синтетических прогестинов [2-4, 8-10, 12].

Биоидентичный прогестерон, в отличие от синтетических аналогов, имеет полное сходство с молекулой эндогенного прогестерона. Именно это свойство и обеспечивает целый ряд его уникальных свойств и незначительное количество побочных эффектов. Недостаточность желтого тела (нарушение лютеиновой фазы менструального цикла) – это состояние, при котором желтое тело образует прогестерон в количествах, недостаточных для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и ее развития в эндометрии. К недостаточности желтого тела может привести любое нарушение роста и развития фолликула. Недостаточность желтого тела почти всегда проявляется нарушениями менструального цикла, предменструальным синдромом, привычным самопроизвольным выкидышем

Таблица 2. Сравнительный анализ биологических эффектов эндогенного прогестерона, биоидентичного прогестерона и дидрогестерона*

Эффект	Эндогенный прогестерон	Биоидентичный прогестерон	Дидрогестерон
Гестагенный	+	+	+
Иммуномодулирующий	+	+	+
Контроль уровня андрогенов	+	+	-
Анксиолитический	+	+	-
Антиальдостероновый	+	+	-
Токолитический	+	+	-

* Адаптировано по [4].

на ранних сроках или преждевременными родами на поздних сроках беременности, реже – первичным бесплодием. Коррекция неполноценной функции желтого тела с помощью прогестерона является патогенетически оправданной [9].

Н.М. Fatemi и соавт. в своем исследовании проводили сравнительный анализ влияния дидрогестерона в форме для перорального приема и интравагинально введенного микронизированного прогестерона на процесс секреторной трансформации эндометрия и гормональный профиль у женщин с преждевременным угасанием функции яичников. На фоне вагинального применения микронизированного прогестерона на 21-й день цикла гистологическая картина эндометрия соответствовала полноценной секреторной трансформации у 83% женщин, на фоне использования перорального дидрогесте-

рона – только у 17% (p < 0,05) [11]. В двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, продолжительность которого составила 3 года, было определено, что у беременных женщин с короткой шейкой матки ежедневное интравагинальное применение прогестерона в дозе 200 мг с 24-й по 34-ю неделю беременности достоверно снижает частоту встречаемости спонтанных преждевременных родов практически в 2 раза [12]. В 2001 г. S. Wyatt опубликовал результаты метаанализа, посвященного определению эффективности различных схем применения микронизированного прогестерона (per os по сравнению с per vaginum или per rectum) и прогестинов (дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат) у женщин с различными вариантами предменструального синдрома. Использование пероральной формы

акушерство

- Прогестерон вагинально + перорально
- Прогестерон вагинально + внутримышечно
- Хорионический гонадотропин человека внутримышечно
- Прогестерон перорально
- Прогестерон внутримышечно
- Прогестерон вагинально (гель)
- Прогестерон вагинально (капсулы)

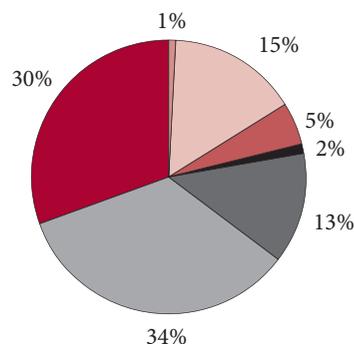


Рис. Препараты, используемые для поддержания функции желтого тела

Пациенткам с предменструальным синдромом можно рекомендовать прогестерон перорально, именно этот способ применения обуславливает быстрое поступление гормона в плазму крови и выраженный нейропротекторный и анксиолитический эффект препарата.

прогестерона оказалось на 30% эффективнее прогестерона с другими путями ведения и прогестивного соответственно ($p < 0,05$) [13]. В 2009 г. на основании опроса специалистов 97 центров экстракорпорального оплодотворения из 35 стран представлены данные анализа 50 000 циклов лечения в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как продемонстрировано на рисунке, 34% опрошенных применяли прогестерон вагинально в виде геля или крема, 30% – в виде вагинальных капсул, 15% сочетали вагинальные формы с внутримышечными инъекциями прогестерона. Таким образом, вагинальные формы прогестерона предпочтительны и более удобны в качестве гормонозаместительной терапии в программе ЭКО [14].

В заключение необходимо отметить, что женщинам, желающим забеременеть, особенно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, для поддержания функции желтого тела может

быть назначен только биоидентичный прогестерон; оптимальным способом применения остается вагинальный. Синтетический прогестин не может заменить прогестерон при беременности. У всех беременных синтетические прогестины увеличивают риск нарушения контроля сократимости матки и, возможно, рождения недоношенного ребенка. Прогестерон является ключевым гормоном для обеспечения рецептивности эндометрия в фазу «окна имплантации», создания оптимальных условий для адгезии и инвазии плодного яйца и дальнейшего нормального развития беременности. Пероральный прием способствует быстрому поступлению прогестерона в плазму крови и более выраженному нейропротекторному и анксиолитическому эффекту, что наиболее актуально у пациенток с предменструальным синдромом.

У женщин в период пременопаузы (с близкой к норме секрецией эндогенного эстрадиола, но короткой или недостаточной фазой

желтого тела) пероральное применение микронизированного прогестерона является эффективным методом купирования симптомов и устранения последствий недостаточности прогестерона (менструальные расстройства, вторичная аменорея, гиперплазия эндометрия).

У женщин в постменопаузальном периоде использование прогестерона не должно сопровождаться увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, оптимальным видом терапии будет пероральное применение прогестерона, который в адекватных дозах не снижает уровень липопротеидов высокой плотности, не влияет на метаболизм глюкозы и не устраняет благоприятного влияния эстрогенов на артериальную стенку (вазодилатация, перенос липопротеидов низкой плотности, активность макрофагов и их адгезия, пролиферация клеток гладкой мускулатуры, поддержание структуры соединительной ткани). Прогестерон в сочетании с трансдермальными эстрогенными препаратами снижает митотическую активность эпителиальных клеток молочной железы и тем самым снижает риск развития рака молочной железы (по сравнению с лечением только эстрадиолом). Именно поэтому показаны хорошие результаты комплексной заместительной гормональной терапии при применении прогестерона с любым эстрогенным компонентом.

Таким образом, накопленный отечественный и зарубежный опыт свидетельствует о том, что, несмотря на все возрастающее число синтетических прогестивных, использование микронизированного прогестерона остается актуальным и безопасным в практике акушера-гинеколога. С момента появления натурального прогестерона для перорального и вагинального применения его препараты заняли лидирующее положение и сегодня остаются средствами выбора в репродуктологии. ☺



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

7-9 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу:
Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

ТАБЛЕТКА РОССИЙСКОГО ВРАЧА
**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Архивъ
• внутренней •
медицины

Современные методы контрацепции: что нового?

Д. м. н., проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, к. м. н. Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА

Сохранение репродуктивного здоровья женщины и обеспечение безопасного материнства являются на сегодняшний день одной из приоритетных задач медицины. Во второй половине XX века произошел значительный пересмотр роли женщины в обществе и семье, а также изменились взгляды на ее здоровье и состояние репродуктивной системы, в том числе на планирование беременности и контрацепцию. В статье обобщены наиболее значимые изменения, которые произошли в последние годы в сфере контрацепции.

Низкая рождаемость в нашей стране во многом обусловлена нарушениями репродуктивного здоровья (бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды и др.), одной из причин которых является искусственное прерывание беременности. Количество проводимых аборт во всем мире достаточно высоко и составляет 37–40 на 1000 женщин фертильного возраста. Аборт наносит непоправимый вред здоровью женщины: это не только грубое, болезненное оперативное вмешательство в течение беременности, но и часто причина тяжелых осложнений (более трети всех аборт являются осложненными). По данным ВОЗ, ежегодно

500 тыс. женщин в мире умирают от осложнений, связанных с незапланированной беременностью. В 2009 г. было проведено панъевропейское научное исследование в 18 европейских странах. Было опрошено 25 590 женщин в возрасте 15–49 лет. Согласно результатам исследования, первая незапланированная беременность была выявлена у 38% женщин, причем самый низкий уровень был выявлен у женщин, живущих в Нидерландах (16%), а самый высокий – в Турции (47%).

Во второй половине XX века произошел значительный пересмотр роли женщины в обществе и семье, а также изменились взгляды на ее здоровье и состояние репродуктивной системы. Со-

временные женщины в возрасте 25–34 лет более образованны, чем женщины старшего поколения, гораздо легче усваивают университетские программы по сравнению с мужчинами, а девочки в 15 лет четко и достаточно оптимистично представляют свою карьеру по сравнению с мальчиками того же возраста [1]. По существующим данным, женщины в настоящее время занимают не менее половины рабочих мест. По сравнению с 1950 г. к 2000 г. процент работающих женщин возрос на 56,8%, а к 2050 г. ожидается его увеличение на 39,5%.

Изменение социального статуса оказало влияние и на репродуктивный анамнез современной женщины: поздний брак, небольшое количество родов и высокая частота медицинских аборт, непродолжительный период грудного вскармливания, длительный менструальный и овуляторный анамнез (450 овуляций в течение жизни), средний возраст наступления менопаузы – 51 год.

Контрацепция, безусловно, рассматривается как одно из важнейших направлений сохранения здоровья женщины. В настоящее время более 60 млн женщин в мире в возрасте от 15 до 49 лет



используют оральные контрацептивы. За последнее время возросли требования к современным методам контрацепции. Большое внимание уделяется безопасности, удобству и простоте применения препаратов. Особое значение имеет невысокая стоимость, прием, не зависящий от полового акта, высокая эффективность и отсутствие побочных эффектов, положительные неконтрацептивные эффекты, а также возможность альтернативного выбора контрацептивов. Все вышесказанное повлияло на стратегию развития гормональной контрацепции.

В последние годы произошли глобальные изменения в контрацепции. К ним можно отнести уменьшение дозы эстрогенного компонента, входящего в состав комбинированного орального контрацептива, появление новых прогестагенов с уникальными свойствами, включая лечебные (диеногест, дроспиренон, номегестрола ацетат), внедрение в клиническую практику препаратов, содержащих эстрадиол – эстроген, идентичный эндогенному, разработка новых путей введения, новых режимов дозирования контрацептивных препаратов. Основной акцент при этом был сделан на лечебных аспектах контрацептивных гормонов и возможностях применения индивидуального подхода при их назначении.

Наиболее значимыми среди последних инноваций в сфере контрацепции являются:

- новое вагинальное средство с контрацептивным и антиретровирусным действием, применимое для профилактики ВИЧ-инфекции;
- внедрение в практику комбинированных оральных контрацептивов, содержащих натуральные эстрогены: Клайра (эстрадиола валерат + диеногест); регистрация контрацептива, в состав которого входят 17-бета-эстрадиол (1,5 мг) и номегестрола ацетат (2,5 мг), который по своим свойствам близок прогестерону;

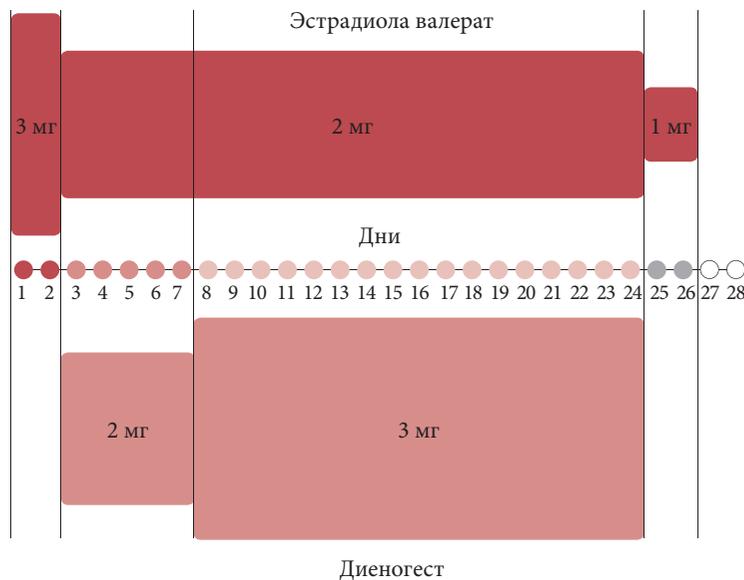


Рис. Уникальный динамический дозовый режим препарата Клайра

- разработка контрацептивов, содержащих фетальный эстроген (эстетрол) с отсутствием системных эффектов и оказывающих благоприятное действие на молочные железы;
- разработан новый метод экстренной контрацепции с улипристала ацетатом;
- разработан новый контрацептивный рентгеноконтрастный имплант – Nexplanon;
- женская стерилизация проводится гистероскопическим доступом.

За последние 50 лет было создано много новых гестагенов с уникальными свойствами, включая лечебные (диеногест, дроспиренон) [2]. До недавнего времени эстрогенным компонентом почти всех гормональных контрацептивов был этинилэстрадиол – мощный синтетический эстроген, впервые синтезированный учеными компании Schering. Этинилэстрадиол – это соединение с более высокой биодоступностью и биологической активностью, чем эстрадиол, но оказывающее системное побочное действие. Эстрадиол, в свою очередь, меньше влияет на систему гемостаза,

функцию печени, глобулинсвязывающие половые стероиды и ренин-ангиотензиновую систему, а следовательно, не так значительно воздействует на сердечно-сосудистую систему. И сейчас абсолютное большинство комбинированных оральных контрацептивов содержат этинилэстрадиол с различными комбинациями прогестагенов. Эстрогены в составе комбинированных оральных контрацептивов усиливают контрацептивный эффект за счет ингибирования уровня фолликулостимулирующего гормона, роста фолликулов и пролиферации эндометрия, а также обеспечивают стабильность менструального цикла и профилактику дефицита эстрогенов.

Первым пероральным контрацептивом с естественным эстрадиолом, идентичным натуральному, которой появился на фармакологическом рынке, был препарат Клайра. В 2009 г. препарат Клайра был зарегистрирован в Европе, в 2011 г. – в России, где уже накоплен положительный клинический опыт его применения. Препарат характеризуется высо-

гинекология

кой биодоступностью и биологической активностью при низком содержании стероидов. Низкая доза эстрадиола валерата (2 мг) по влиянию на рецепторные органы соответствует 15–20 мкг этинилэстрадиола.

Разработка Клайры длилась более 30 лет. Было проведено 10 исследований I–III фазы на 3 континентах, в которых приняли участие 3583 женщины. Уникальный динамический режим дозирования соответствует естественному менструальному циклу здоровой женщины (рис.).

Диеногест – это гестаген с выраженным гестагенным, антипролиферативным действием на эндометрий и антиандрогенным эффектом, детально изученный на мировом уровне. Он сочетает в себе положительные свойства 19-норстероидов и производных прогестерона, с минимальным влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, метаболизм липидов (подобно эндогенному прогестерону).

Препарат Клайры обладает рядом преимуществ. Во-первых, это высокая контрацептивная эффективность. Данные по контрацептивной эффективности Клайры были получены на основании трех крупномасштабных многоцентровых клинических исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, в которых принимали участие 2266 женщин. Индекс Перля составил 0,42–0,79 [3, 4].

Во-вторых, Клайра характеризуется минимальным системным влиянием. По результатам большинства исследований, Клайра оказывает минимальное влияние на параметры гемостаза и обмен веществ [4].

В-третьих, благодаря составу и динамическому режиму дозирования Клайра обеспечивает стабильный менструальный цикл или уменьшает длительность и объем менструальноподобного кровотечения. По результатам сводного анализа за 13 циклов выявлено, что средняя продолжительность менструальноподобной

Препарат Клайры можно рекомендовать женщинам, которые жалуются на обильные длительные менструации, хотя уменьшить продолжительность безгормонального интервала вследствие снижения выраженности симптомов предменструального синдрома, а также предпочитают натуральные эстрогены.

реакции на фоне применения препарата Клайры составляет 4,3 дня, реакция умеренная [3]. Кроме того, во время приема Клайры отсутствуют кровотечения отмены у 19% пациенток по сравнению с 7% женщин, принимающих препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела [5].

В-четвертых, согласно проведенному исследованию (n = 1377), наблюдается положительное влияние Клайры на удовлетворенность и эмоциональное/физическое благополучие женщин. Среди всех участниц 97,1% сочли использование препарата приемлемым, 79,5% остались довольны, а 78% сочли возможным продолжить его прием. Следует подчеркнуть, что 89,7–93,5% женщин отметили улучшение своего эмоционального состояния по сравнению с таковым до начала применения препарата [4].

В-пятых, прием Клайры редко сопровождается побочными реакциями. Так, в исследовании, проведенном S. Palacios и соавт. (2010), дискомфорт в области молочных желез отмечали 4,9% женщин, метrorрагии – 4,9%, головные боли – 3,1% и акне – 2,8% [6]. Необходимо отметить лечебный эффект применения Клайры у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, который был подтвержден результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (уровень доказательности A) [7]. Назначение Клайры было высокоэффективным в отношении

контроля цикла по сравнению с плацебо. Средний показатель (стандартное отклонение) снижения менструальной кровопотери составил -353 мл (309 мл) по сравнению с группой плацебо: -130 мл (338 мл), p < 0,001. Кроме того, значимо улучшились показатели гемоглобина, гематокрита и ферритина, чего не отмечалось в группе плацебо.

Изучалось влияние эстрадиола валерата на метаболические, реологические показатели. Исследователями не было выявлено клинически значимых эффектов в отношении большинства гемостатических параметров, которые оставались в пределах нормального диапазона [8]. Наблюдение в течение 7 циклов достоверно подтвердило стабильные показатели веса [9].

Таким образом, препарат Клайры можно рекомендовать женщинам любого возраста, которым разрешен прием комбинированных оральных контрацептивов, прежде всего женщинам с обильными длительными менструациями, желающим уменьшить продолжительность безгормонального интервала вследствие уменьшения симптомов предменструального синдрома, а также тем, кто предпочитает натуральные эстрогены.

В заключение необходимо отметить, что натуральная гормональная контрацепция – не только новый стиль и качество жизни женщины, но и новый шаг к улучшению репродуктивного здоровья. ♡

Клайра

Контрацепция с женской формулой

Отличное самочувствие*
Менструальный комфорт**
Стабильный вес***



Краткая инструкция по применению

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток – темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата (микро 20); розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 2 мг диеногеста (микро); бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 3 мг диеногеста (микро); красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозболи в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т. ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия); мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

*В открытом многоцентровом исследовании (European Efficacy Study) с участием 1377 женщин 18–50 лет в течение 20 циклов 89,7% и 86,4% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое самочувствие улучшилось соответственно или осталось прежним при приеме Клайры. Zein et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–232

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозболи: курение; ожирение; дислипотеинемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; обширные хирургические вмешательства; обширная травма; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хореза Сиденгама); послеродовой период. Препарат Клайра показан только после наступления менархе.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся аменорея, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия), дискомфорт и боли в молочных железах, нарушения в области сосков, боли в сосках, акне, головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), повышение массы тела, боли в животе (в т.ч. вздутие живота).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-00010. Актуальная версия инструкции от 21.10.2010 г.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, произведено Шеринг ТибХ и Ко. Производство КГ, Германия

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**У женщин, применявших Клайру, отмечалось значительное снижение менструального кровотечения по сравнению с плацебо. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostanoid-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991; 31 (1): 66–70

***B European Cycle Control Study с участием 399 женщин, применявших Клайру в течение 7 циклов, средняя масса тела оставалась без изменений. Mansour D., Nelson A., Parke S., and co. Abstract and oral presentation at 8th Congress of the European Society of Gynecology, 10–13 September 2009, Rome, Italy



Bayer HealthCare

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WH.05.2012.0135

Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза

К. м. н. Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, д. м. н. Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА

В статье рассмотрены этиология, клиника, диагностика и терапия бактериального вагиноза. Доказана эффективность использования для лечения БВ комбинированных препаратов, содержащих наряду с антибактериальным и антимикотический компонент, таких как Нео-Пентран и Нео-Пентран Форте.

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенной формой вагинальных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Проблема бактериального вагиноза в настоящий момент весьма актуальна, поскольку его патогенез окончательно не ясен, методы лечения несовершенны, а заболеваемость неуклонно растет. Статистические данные разных авторов показывают, что 40–50% всех случаев появления или изменения влагалищных выделений обусловлены бактериальным вагинозом и примерно от 25 до 50% женщин на сегодняшний день страдают этим заболеванием [1–5]. Частота встречаемости данного нарушения часто зависит от контингента обследованных женщин. Она составляет 17–19% в клиниках планирования семьи и среди студенток, наблюдающихся в студенческих поликлиниках; 24–37% – среди женщин, находящихся на

лечении в клиниках венерических заболеваний; 20–25% – среди беременных женщин [6, 7]. Наличие этого заболевания отмечается у 30–50% афроамериканок, у 10–20% женщин белой расы [8, 9].

До определенного времени любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомониазом или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 г. H.L. Gardner и C.D. Dukes описали синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым неспецифическим бактериальным вагинитом. Нарушения микроэкологии влагалища проявлялись снижением количества молочнокислых бактерий и колонизацией влагалища неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1980 г. этот микроорганизм был переименован в *Gardnerella vaginalis*, а неспецифические вагиниты стали

относить к гарднереллезам. Однако позднее было установлено, что *Gardnerella vaginalis* присутствуют не только у пациенток с неспецифическими вагинитами, но и у здоровых женщин и не являются единственными возбудителями данного заболевания. Существуют данные, согласно которым *Gardnerella vaginalis* выделяется из влагалища у 5–60% здоровых женщин [10–13]. В 1984 г. на I Международном симпозиуме по вагинитам (Стокгольм, Швеция) было предложено современное название заболевания – бактериальный вагиноз [14, 15].

В настоящее время бактериальный вагиноз не рассматривается как инфекционное заболевание влагалища, однако вопрос о передаче БВ половым путем остается дискуссионным. В работах разных авторов отмечено, что у 50–70% мужчин – половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом присутствует колонизация уретры *Gardnerella vaginalis* и другими возбудителями заболевания [16, 17]. При этом мужчине ничто не беспокоит, и носительство является только при обследовании высокоточными лабораторными методами. В пользу гипотезы о передаче заболевания половым путем свидетельствуют также следующие факты:



- одновременное выделение *Gardnerella vaginalis* из половых путей женщин, страдающих бактериальным вагинозом, и у их сексуальных партнеров;
- высокая частота реинфекции у излеченных женщин, половые партнеры которых не лечились одновременно;
- достоверные случаи заболевания бактериальным вагинозом здоровых женщин после половых контактов с мужчинами, у которых обнаружены *Gardnerella vaginalis*.

Другие исследователи не выявили статистической достоверности половой передачи БВ. Так, БВ был выявлен у 12% из 52 девственниц подросткового возраста и у 15% из 68 девочек той же возрастной группы, уже живших половой жизнью [2, 17].

Этиология бактериального вагиноза

Этиология БВ обсуждается на протяжении последних 40–50 лет. Известен состав нормальной микрофлоры влагалища у здоровых женщин, в который входят преимущественно лактобактерии – 70–98% – и 3–5% других видов бактерий [10, 14, 15, 18, 19]. Лактобактерии представляют собой полиморфные грамположительные палочки, обладающие высокой способностью препятствовать размножению условно-патогенной флоры. Продуктом жизнедеятельности лактобацилл является альфа-оксипропионовая, или молочная, кислота, которая обеспечивает кислую среду влагалищного содержимого. Наряду с молочной кислотой нормальная кислотность влагалищного отделяемого (рН 3,8–4,5) регулируется высокими уровнями содержания эстрогенов. Таким образом, микробиоценоз влагалища имеет прямую зависимость от кислотно-щелочного состояния.

Кроме кислой среды, размножение патогенных микроорганизмов препятствуют образующаяся в результате жизнедеятельности лактобацилл перекись водорода, лизоцим и другие гликолитиче-

ские ферменты. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, образование интерферонов и секреторных иммуноглобулинов. Антагонистические свойства лактобацилл по отношению к патогенным микробным агентам, их витаминообразующая и ферментная функции поддерживают природную резистентность к инфекционным заболеваниям. Преобладание кислотопродуцирующих (пероксидпродуцирующих) микроорганизмов определяет так называемую колонизационную резистентность – совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры и предотвращение засе-

вать H_2O_2 , которая подавляет рост патогенных микроорганизмов, начинают распространяться анаэробные виды возбудителей. К снижению кислотности влагалища и концентрации лактобацилл приводит не один патогенный микроорганизм, а несколько, вследствие чего бактериальный вагиноз считается полимикробным заболеванием [1, 10, 20, 21].

А. Swidsinski и соавт. (2005) исследовали микробиоценоз влагалища у женщин с БВ. В исследовании приняли участие 20 пациенток с бактериальным вагинозом и 40 здоровых женщин из группы контроля в пре- и постменопаузальном периодах. Было установлено, что бактериальный вагиноз ассоциируется с боль-

Актуальным представляется использование для лечения БВ комбинированных препаратов, таких как Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте. Препараты содержат и антибактериальный, и антимикотический компонент, а также, благодаря удобной форме в виде влагалищных пессариев, практически не оказывают местного раздражающего действия на слизистую влагалища.

ления влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза. При нарушенной колонизационной резистентности риск заболевания сифилисом и ВИЧ-инфекцией возрастает в 3 раза: частота заболевания сифилисом составляет 1 на 3–5 контактов, ВИЧ-инфекцией – 1 на 50 контактов, в то время как при нормобиоценозе частота заболевания сифилисом и ВИЧ-инфекцией составляет 1 на 12–15 и 1 на 150 контактов соответственно.

При бактериальном вагинозе количество защитных лактобацилл снижается, повышается рН влагалища. Кроме того, лактобактерии у больных БВ обладают недостаточной способностью продуциро-

вать большое количество и высокой концентрацией ряда бактериальных групп. Однако только *Gardnerella vaginalis* явилась специфичным микроорганизмом для бактериального вагиноза (табл.). Было выявлено также, что штамм *Gardnerella vaginalis*, связанный с бактериальным вагинозом, обладает цитотоксическим эффектом по отношению к эпителиальным клеткам влагалища [22].

Таким образом, в большинстве случаев БВ преобладающим видом бактерий становится *Gardnerella vaginalis*. Однако чистые культуры *Gardnerella vaginalis* не всегда вызывают БВ, и в отсутствие симптомов женщины часто являются носителями небольшого количества *Gardnerella vaginalis*. Налицо противоречие: *Gardnerella vaginalis* – оппортунистический

гинекология

патоген и причина развития БВ или БВ – полимикробное состояние, обусловленное изменениями микрофлоры? Последние исследования потенциала формирования биопленки и цитотоксической активности *Gardnerella vaginalis* возродили интерес к вирулентному потенциалу этого микроорганизма.

В отличие от пациенток с нормальной флорой, женщины с БВ имеют не факультативно-, а облигатно-анаэробные лактобактерии [1, 15, 23]. Некоторые авторы отмечают высокий полиморфизм анаэробов при бактериальном вагинозе [4, 6, 24]. Было выявлено, что концентрация различных факультативно- (*Gardnerella*

vaginalis) и облигатно-анаэробных (*Bacteroides peptococcus*) бактерий при БВ выше, чем у здоровых женщин. Так, например, концентрация микроаэрофильных бактерий (*Gardnerella vaginalis*) повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) – в 1000 раз и более [11, 20, 25]. На долю других видов микроорганизмов, находящихся в малых концентрациях (дифтероиды, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, облигатные анаэробы), приходится менее 5–10% общей вагинальной флоры. Общая концентрация бактерий во влагалище возрастает до 10^{11} КОЕ/мл.

Высокие концентрации этих микроорганизмов влекут за собой изменения в состоянии влагалища. Так, уменьшение содержания молочной кислоты, продуцируемой факультативными лактобациллами, приводит к повышению pH, что, в свою очередь, стимулирует рост анаэробных микроорганизмов [23, 26]. При увеличении бактериального роста при БВ возрастает продукция аномальных аминов факультативными анаэробами. Амины при увеличении вагинального pH становятся летучими, обуславливая типичный «рыбный» запах, усиливающийся при добавлении 10%-ного раствора гидроксида калия к влагалищному секрету. Бактериальные полиамины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусной и янтарной) оказывают цитотоксическое действие, вызывая отторжение эпителиальных клеток, что приводит к обильным вагинальным выделениям. *Gardnerella vaginalis* способствует интенсификации процесса отторжения эпителиальных клеток, особенно в условиях алкалоза, обнаруживаемого при БВ. В результате образуются патогномичные «ключевые клетки» (эпителиальные клетки, покрытые гарднереллами и анаэробами) (рис. 1, 2). На биоценоз влагалища, безусловно, влияют гормональные изменения, происходящие в организме женщины на протяжении всей жизни. Эпителиальные ткани, в том числе эпителий свода влагалища и шейки матки, реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, и в первую очередь на уровень стероидных гормонов [13, 14, 16]. Под действием эстрогенов происходит рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез гликогена, продукция слизистого секрета в шейке матки. Многослойный плоский эпителий, насыщенный гликогеном, и слизистая пробка цервикального канала, выполняя барьерную функцию, преграждают путь повреждающему агенту (специфической или неспецифической инфекции), препятству-

Таблица. Типы и концентрации бактерий, выделенных из вагинальных культур*

Тип бактерии, КОЕ/мл	Бактериальный вагиноз (n = 20)	Контроль пременопаузального возраста (n = 20)	Контроль постменопаузального возраста (n = 20)
<i>Lactobacillus</i> < 10 ²	6	5	3
<i>Lactobacillus</i> 10 ³⁻⁴	2	3	1
<i>Lactobacillus</i> 10 ⁵⁻⁷	3	4	5
<i>Lactobacillus</i> > 10 ⁸	0	3	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> < 10 ²	1	3	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> 10 ³⁻⁴	2	0	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> 10 ⁵⁻⁷	5	0	0
<i>Gardnerella vaginalis</i> > 10 ⁸	11	0	0
<i>Candida</i> < 10 ²	3	4	2
<i>Candida</i> 10 ³⁻⁴	0	1	2
<i>Candida</i> > 10 ⁵	2	0	3
<i>Corynebacteria</i>	4	1	2
<i>Mobiluncus</i>	1	0	0
<i>Streptococcus/Enterococcus</i>	5	2	3
<i>Staphylococcus</i>	8	5	4
Enterobacteriaceae (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> etc.)	7	2	5
<i>Bacteroides/Prevotella</i>	9	3	5
Clostridia	2	1	2
Другие анаэробы	8	2	3
Другие аэробы	3	1	3

* Адаптировано по [22].

ют развитию воспаления [7, 15]. Аналогичное эстрогенам пролиферативное действие на влагалыщный эпителий могут оказывать и андрогены. Прогестерон тормозит созревание многослойного плоского эпителия. Если его количество увеличено, то клетки могут созреть только до промежуточного слоя. Под действием прогестерона происходит цитолиз и десквамация многослойного плоского эпителия с высвобождением в просвет влагалыща гликогена. Из гликогена при участии клеточных ферментов образуются сахара мальтоза и декстроза, являющиеся питательной средой для молочнокислых бактерий.

В период постменопаузы в силу уменьшения продукции стероидных гормонов, влекущего за собой изменение процессов цитолиза и десквамации, уменьшение уровня гликогена, повышается рН влагалыща, что вызывает дальнейшее ухудшение состояния и способствует росту патогенных микроорганизмов [10, 11]. Анализируя патогенез бактериального вагиноза, можно предложить достаточно простую схему развития процесса (рис. 3) [27].

Определенная роль в возникновении БВ отводится нарушениям микробиоценоза влагалыща, происходящим в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных триггерных факторов заболевания [10, 13, 27, 28] (рис. 4). В нашей стране к триггерным факторам развития БВ в большей мере относят эндогенные факторы, а в зарубежной литературе [17, 18, 24, 29], наоборот, среди основных триггерных факторов развития БВ называют экзогенные причины, такие как частые незащищенные половые контакты, частые влагалыщные души, смена полового партнера, ношение облегчающего негигроскопичного белья, куннилингус, характер флоры препуциального мешка у партнеров и др. Следует отметить, что все эти факторы далеко не всегда приводят к нарушению микрофлоры влагалыща. Имунная система организма поддерживает нормальную

микрофлору и помогает ей восстанавливаться в случае незначительного нарушения.

Клиника бактериального вагиноза

Результаты проведенных исследований позволяют выделить два варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с клиническими симптомами. Следует отметить, что большинство женщин (50–75%), у которых выявляют бактериальный вагиноз, вообще не имеют никаких симптомов этого состояния. В этом случае говорят о так называемой бессимптомной форме бактериального вагиноза. При бессимптомном течении отсутствуют клинические проявления заболевания наряду с положительными лабораторными признаками. Остальные пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с «рыбным» запахом, особенно после незащищенного полового акта или во время менструации. Семенная жидкость имеет рН 7,0, поэтому после эякуляции вагинальная рН возрастает, вследствие чего амины переходят в свободное состояние и обуславливают неприятный запах. Таким образом, усиление неприятного запаха после полового сношения служит определенным дифференциально-диагностическим признаком БВ. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При прогрессирующем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенистыми, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалыща. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных. Сам по себе БВ не представляет угрозы здоровью, однако длительные и обильные вагинальные выделения сопровождаются значительным снижением качества жизни женщины (нарушается половая функция, снижается работоспособность и т.п.).

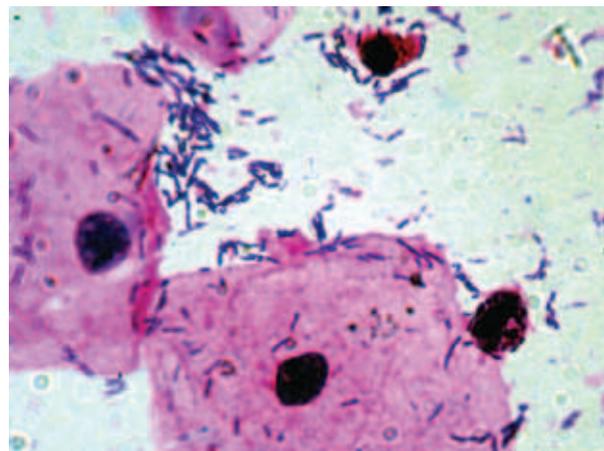


Рис. 1. «Ключевые клетки» (микроскопия мазка, окрашенного по Граму)

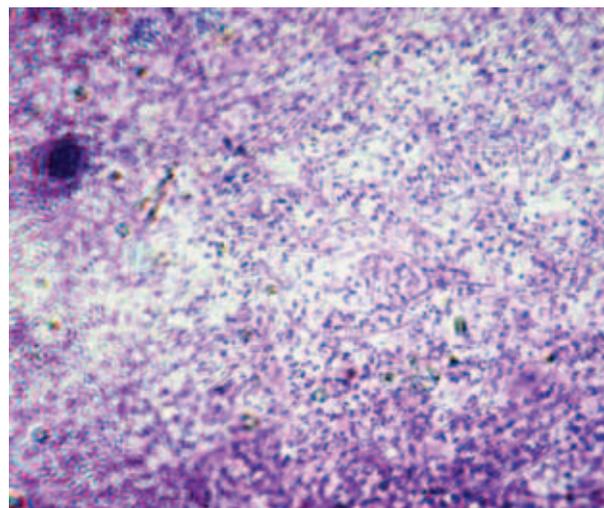


Рис. 2. Бактериальный вагиноз (микроскопия мазка, окрашенного по Граму)

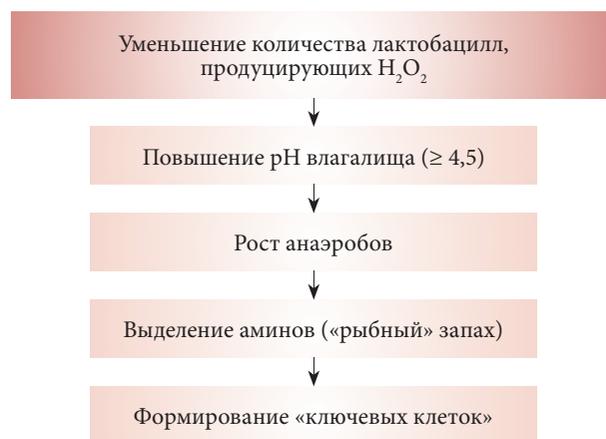


Рис. 3. Схема развития бактериального вагиноза*

* Адаптировано по [27].



Рис. 4. Роль эндогенных и экзогенных факторов в возникновении бактериального вагиноза

По другим данным, бактериальный вагиноз признается фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения заболеваний женской репродуктивной системы, осложнений течения беременности, родов и послеродового периода [2, 11, 14, 16, 20, 30]. Исследования многих авторов показали, что бактериальный вагиноз может привести к развитию патологических маточных кровотечений, росту частоты осложнений после операций на органах малого таза и кесарева сечения, преждевременному разрыву плодных оболочек, аномалии родовой деятельности, хориоамниониту, послеродовому эндометриту, снижению веса и пневмонии у новорожденного. При бактериальном вагинозе увеличивается риск инфицирования ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, передающимися половым путем. Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость разработки новых способов лечения бактериального вагиноза [4, 31].

Диагностика бактериального вагиноза

Основным клиническим проявлением БВ являются выделения из влагалища с неприятным запахом. Большинство женщин при данной патологии отмечают диспареунию.

Жалобы на зуд, жжение во влагалище, дизурические расстройства предъявляют 20–30% больных. При объективном исследовании чаще всего отмечается наличие у больных гомогенных, жидких, серого цвета выделений, равномерно распределенных по стенкам влагалища. Визуально и при кольпоскопии не выявляются признаки воспаления слизистой оболочки влагалища.

В настоящее время для диагностики бактериального вагиноза приняты критерии, предложенные R. Amsel и соавт. в 1983 г. [32]. Диагноз бактериального вагиноза можно поставить при выявлении трех из четырех симптомов:

- обильные выделения из влагалища с неприятным запахом;
- появление запаха «гнилой рыбы» при проведении аминного теста с вагинальными выделениями;
- увеличение pH вагинального содержимого выше 4,5;
- наличие «ключевых клеток» в мазках, окрашенных по Граму.

Одним из наиболее доступных и информативных методов диагностики БВ является положительный аминный тест – усиление или появление запаха «гнилой рыбы» при смешивании равных пропорций гидроокиси калия и влагалищ-

ных выделений. Этот признак достоверен у 94% пациенток с БВ [1, 2, 12, 31, 33]. «Рыбный» запах, вызываемый алкилированием влагалищного содержимого, свидетельствует о наличии летучих аминов, таких как кадаверин, фенетиламин, тирамин, путресцин, гистамин, изобутиламин, – продуктов метаболизма строгих анаэробов. Значение pH вагинального отделяемого при БВ превышает нормативные показатели (более 4,5), что определяется элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания. Для выполнения pH-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации pH-метров. В 1991 г. R.P. Nugent и соавт. предложили для диагностики БВ модификацию метода Spiegel по оценке окрашенных по Граму вагинальных мазков [34]. Метод основан на определении относительной доли морфотипов бактерий в окрашенных по Граму мазках из влагалища. Оценка проводится по наличию больших грамположительных палочек (морфотипы *Lactobacillus*), малых грамотрицательных/грамвариабельных палочек (морфотипы *Gardnerella vaginalis*) и изогнутых грампариабельных палочек (морфотипы *Mobiluncus spp.*), шкала включает от 0 до 10 пунктов (баллов). Оценка < 4 баллов – это норма, 4–6 баллов – промежуточное значение, оценка > 6 баллов (7–10) соответствует наличию бактериального вагиноза [34]. Однако данный анализ не позволяет учесть патологические изменения флоры, помимо явного бактериального вагиноза. Кроме того, природа так называемой промежуточной флоры остается неясной. Кроме скрининговых тестов, для диагностики БВ используют лабораторные методы: микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму, хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном содержимом, выявление ферментов пролинаминопептидазы, сиалидазы и некоторых других [1, 16, 21, 23]. Метод



газо-жидкостной хроматографии позволяет сравнить содержание в вагинальном отделяемом основных продуктов метаболизма лактобацилл и облигатно-анаэробных микроорганизмов: молочной и янтарной кислоты. В норме соотношение янтарной и молочной кислот – менее 0,4, а при БВ – более 0,4. Методом выбора для диагностики БВ в настоящее время считают микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму. Чувствительность и специфичность метода близки к 100%.

При бактериоскопии мазков дополнительными признаками БВ, кроме «ключевых клеток», являются: 1) преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами; 2) обнаружение при увеличении с иммерсией менее 5 лактобацилл в поле зрения. Культуральное исследование *Gardnerella vaginalis* для диагностики БВ не рекомендуется, поскольку не является специфичным.

В последнее время в практике акушеров-гинекологов часто наблюдаются рецидивы БВ. Нет четких критериев для определения рецидивирующего бактериального вагиноза. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 месяцев после курса лечения. По оценкам различных авторов, частота рецидивов составляет от 15 до 30%. После повторного курса лечения почти у 52% пациенток отмечаются повторные рецидивы в течение года.

Лечение бактериального вагиноза

Успешное лечение БВ, как и любого заболевания, зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии. Цель лечения БВ – подавить чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов и восстановить нормальную микрофлору влагалища. Терапия БВ остается непростой задачей ввиду частого рецидивирования заболевания и низкой эффективности ряда препаратов. Принципами

лечения бактериального вагиноза являются:

- элиминация условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов, выявляемых при БВ в высокой концентрации;
- восстановление микробиоценоза влагалища (пробиотики, иммунокоррекция, восстановление pH влагалища, исключение триггерных факторов развития БВ).

Следует отметить, что БВ разрешается спонтанно у одной трети небеременных женщин и у половины беременных [4, 5]. Лечение показано для устранения симптомов у женщин с признаками инфекции и для предупреждения послеоперационной инфекции у женщин с бессимптомным течением БВ при абортax или гистерэктомиях. В лечении также могут нуждаться женщины с бессимптомным течением БВ и преждевременными родами в анамнезе, однако их скрининг и лечение остаются дискуссионными. Доказано, что лечение БВ снижает риск заражения ИППП, включая ВИЧ [5, 13]. По этой причине некоторые эксперты поддерживают концепцию лечения всех женщин с БВ вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов.

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о том, что для этиотропной терапии БВ выбираются препараты, которые обладают антианаэробной активностью [2, 12, 21, 22, 28, 30, 35, 36]. Для лечения бактериального вагиноза применяется множество антимикробных средств (например, ампициллин, пенициллин и др.). Однако лекарством выбора при лечении БВ и одним из наиболее широко применяемых препаратов является метронидазол. Согласно рекомендациям Центра по контролю за заболеваемостью (Center for Disease Control, CDC), схема лечения БВ включает:

- метронидазол перорально по 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней;
- клиндамициновый крем 2% – 1 полный аппликатор (5 г) интравагинально на ночь в течение 7 дней;

Благодаря сочетанному антибактериальному, противопрозоидному и антимикотическому действию комбинация метронидазола и миконазола нитрата обладает высокой клинической эффективностью. По данным разных авторов, частота излечения БВ при применении Нео-Пенотрана достигает 96–98%.

- метронидазоловый гель 0,75% – 1 аппликатор (5 г) интравагинально на ночь в течение 5 дней. В качестве альтернативных режимов лечения называют следующие:
- метронидазол перорально по 2 г однократно;
- клиндамицин перорально по 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней;
- клиндамицин по 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), стандартом терапии бактериального вагиноза является прием метронидазола 400 или 500 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней или 2 г однократно. Европейская ассоциация по ИППП (IUSTI/WHO) также рекомендует метронидазол 400 или 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней или 2 г однократно или клиндамицин вагинальный крем 2% 5 г на ночь на протяжении 7 дней. Согласно Федеральному руководству 2010 г. (Формулярная система), при БВ рекомендуется:

- клиндамицин 2% 5 г 1 р/сут (на ночь) в/вл (с помощью стандартного аппликатора) в течение 3 дней;
- метронидазол п/о по 0,5 г каждые 12 ч курсом 7 дней;
- метронидазол в/вл 1 таб. (0,5 г) на ночь, курс 10 дней;
- метронидазол гель 0,75% (5,0 г) на ночь, курс 5 дней.

В рандомизированном клиническом исследовании с применением плацебо в качестве контроля изучалось ежедневное применение вагинального метронидазола в течение 16 недель [22]. В результате у 70% женщин в группе лечения не проявлялось симптомов БВ, по сравнению с 30% в группе плацебо. После окончания лечения рецидивы возникли у 65% женщин в группе лечения через 12 месяцев и у 80% женщин – в группе плацебо. Кроме того, у пациенток, применявших вагинальный крем метронидазол, чаще выявлялся вульвовагинальный кандидоз ($p = 0,02$).

С учетом вышесказанного, актуальным представляется использование для лечения БВ комбинированных препаратов, содержащих, кроме антибактериального, также и антимикотического компонента. Одним из таких комбинированных препаратов является Нео-Пенотран, содержащий 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата в удобной форме в виде влагалитических пессариев, практически не оказывающих местного раздражающего действия на слизистую влагалища, обеспечивающих быструю растворимость и хорошую приемлемость для пациентов, что выгодно отличает их от лекарственной формы – влагалитических таблеток. Благодаря сочетанному антибактериальному, противопротозоидному и антимикотическому действию представ-

ленная комбинация обладает высокой клинической эффективностью. По данным разных авторов [2], частота излечения БВ при применении Нео-Пенотрана достигает 96–98%. Препарат назначают по 1 вагинальному суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней.

В настоящее время существует вторая форма препарата – Нео-Пенотран Форте, отличающаяся дозировкой составляющих компонентов и в связи с этим имеющая ряд преимуществ. Предлагаемая комбинированная форма является более сбалансированной и содержит 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата. Это дает возможность применения препарата во II и III триместрах беременности и лактации под наблюдением врача. При необходимости применения во время лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Однако кормление грудью можно возобновить через 24–48 часов после окончания лечения в связи с отсутствием системного действия препарата. Еще одно преимущество Нео-Пенотрана Форте – достижение лечебного эффекта при использовании 1 р/сут. Рекомендованная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 1 р/сут в течение 7 дней.

При рецидиве симптомов применение препарата может быть продлено до 14 дней.

Влагалищное применение имеет ряд преимуществ перед пероральным введением лекарственных средств. Во-первых, это отсутствие системного воздействия на организм женщины, что имеет немаловажное значение при наличии экстрагенитальных заболеваний у пациентки, в том числе заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, мочевыводящих путей, уменьшение возможности развития системных побочных реакций. Во-вторых, быстрое и непосредственное воздействие на патологический процесс. При местной аппликации препарат доставляется непосредственно в место, колонизированное возбудителями заболевания, что позволяет достичь высокой эффективности при использовании малых доз антимикробного препарата.

Заключение

Таким образом, рациональная тактика ведения пациенток с бактериальным вагинозом предполагает комплексное клинико-лабораторное обследование, оценку и коррекцию выявленных факторов риска, способствующих рецидиву, определение видовой принадлежности микроорганизмов с оценкой их чувствительности к антибактериальным препаратам, поддержание $pH < 4,5$.

Следует подчеркнуть, что помимо лечебных мероприятий важную роль играет профилактика БВ, которая включает изучение здоровья женщин, оценку особенностей сексуального поведения, гигиены, регулярное посещение гинеколога, а также оценку факторов риска развития заболевания.

Можно заключить, что своевременная патогенетически обоснованная терапия бактериального вагиноза позволяет снизить общую заболеваемость бактериальным вагинозом, а также предотвратить развитие рецидивов и осложнений, ассоциированных с этим заболеванием. ❧

Литература
→ С. 59

NB

Нео-Пенотран Форте

Нео-Пенотран Форте – препарат с антибактериальным, противопротозоидным и противогрибковым действием для местного применения в гинекологии. Входящий в состав препарата метронидазол, активный в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, анаэробных бактерий, включая анаэробный стрептококк, оказывает антибактериальное и противопротозоидное действие. Миконазола нитрат, обладающий противогрибковым эффектом, особенно активен в отношении патогенных грибов, включая *Candida albicans*, а также в отношении грамположительных бактерий.

Показаниями к применению препарата Нео-Пенотран Форте являются вагинальный кандидоз; бактериальный вагиноз; трихомонадный вагинит; вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Нео-Пенотран® Форте

1 раз в день



Рациональная терапия
бактериального вагиноза.*



Быстрая эрадикация анаэробной флоры



Профилактика кандидозной суперинфекции

твой интимный косметолог



ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2, тел: (495) 231-12-00

НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ (NEO-PENOTRAN® FORTE)

Лекарственная форма: вагинальные суппозитории, каждый суппозиторий содержит 750 мг метронидазола микронизированного и 200 мг миконазола нитрата (микронизированного).

Показания к применению: вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным, первый триместр беременности, порфирия, эпилепсия, тяжелые нарушения функции печени, пациентки в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной категории, девственницы. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 24–48 часов после окончания лечения.

Способ применения и дозы: интравагинально. По 1 вагинальному суппозиторию вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней на ночь. При рецидивирующем вагините или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран® Форте следует применять в течение 14 дней.

Побочное действие: в редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь) и побочные действия, в частности боль в животе, головная боль, раздражение влагалища (жжение, зуд). Местные реакции: миконазол нитрат может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и при интравагинальном применении любых других противогрибковых препаратов на основе производных имидазола (2–6%). При сильном раздражении лечение следует прекратить. Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень метронидазола в плазме очень низкий.

Регистрационный номер: ЛСР-006559/09 от 17.08.2009

При применении Нео-Пенотрана® Форте необходимо учитывать взаимодействие с другими лекарственными веществами, и, в частности, с алкоголем!

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* L. Hüseyinova et al. Efficacy of once daily 7-day treatment with Neo-Penotran® Forte – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. The 2nd Asian Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology. Infertility held in Shanghai, China, November 2007, Abstract No: 139

Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии

К. м. н. Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, к. м. н. П.Р. АБАКАРОВА

В статье обсуждаются особенности диагностики, течения и терапии воспалительных заболеваний женских половых органов как наиболее распространенной гинекологической патологии. Рассматриваются возможности лечения вульвовагинитов локальными препаратами комплексного действия на примере препарата Полижинакс, обладающего выраженными антибактериальными и фунгицидными свойствами.

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место (55–70%) в структуре гинекологических заболеваний и могут привести к нарушению функционирования органов и систем женского организма [1]. Инфекции нижнего отдела половых путей остаются одним из самых частых поводов обращения женщин к гинекологу. В соответствии с последними статистическими данными Минздрава России, по своей частоте они уступают лишь нарушениям менструального цикла, которые, в свою очередь, нередко являются следствием инфекций. Влагалищная среда представляет собой строго сбалансированную систему, в которой все ее составляющие (микроорганизмы, эпителиальные клетки, транссудат, белки, сахара) стремятся к состоянию равновесия. В норме лактобакте-

рии составляют 95–98% от общего пула микроорганизмов влагалища и обеспечивают так называемую колонизационную резистентность [2]. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, и предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормального микроценоза. В условиях, негативно сказывающихся на размножении и жизнеспособности лактобактерий, экосистема влагалища нарушается, что позволяет условно-патогенным или патогенным микроорганизмам бесконтрольно размножаться, колонизируя слизистую оболочку влагалища, и приводит к различным воспалительным за-

болеваниям, а также снижает резистентность к ВИЧ и инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП)[3].

В настоящее время наблюдается тенденция к ежегодному росту заболеваемости воспалительными заболеваниями женских половых органов, которые нередко имеют длительное рецидивирующее течение с хронизацией воспалительного процесса [4]. Этому способствуют триггерные факторы как эндогенного, так и экзогенного характера, к которым относятся:

- гормональные изменения во время полового созревания, беременности, после родов, абортов, в постменопаузе, приводящие к снижению количества пероксидпродуцирующих лактобацилл;
- нарушения в системе местного иммунитета;
- длительная и/или нерациональная терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия;
- частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания;
- пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств;



- инородные тела во влагалище, матке (влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные спирали и др.).

Наряду с ростом заболеваемости отмечается развитие лекарственной устойчивости к антибиотикам [5]. Причиной воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий (вульвит, бартолинит, вагинит, цервицит) чаще всего являются полимикробные ассоциации, в которые входят как патогенные (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex virus*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*), так и условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp.), анаэробные бактерии (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*), факультативные аэробные бактерии (*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*) и др. [2].

Отмечено, что до 80% женщин, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов и уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию [4]. Смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне нарушения биоценоза влагалища, наблюдаются в 20–30% случаев клинически выраженных вульвовагинитов [1]. Вульвовагиниты с высеванием условно-патогенной флоры составляют 10%, вульвовагинальный кандидоз – 40% и более, гонококковая инфекция – 30–60%, хламидии – 20–40% [6].

Известно, что заболевания, вызванные смешанной инфекцией, характеризуются более длительным течением, клинически протекают тяжелее, часто рецидивируют, на их фоне нередко возникают различные осложнения со стороны репродуктивной системы (воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие и др.). Кроме того, при смешанной инфекции, особенно при хроническом течении заболевания, добиться излечения гораздо труднее, чем при моноинфекции.

Эффективность лечения вульвовагинита во многом зависит от точного определения возбудителя и, как следствие, правильно подобранной этиотропной терапии. На сегодняшний день клиницисты располагают достаточным спектром современных методов диагностики, включающих в себя бактериоскопические, культуральные методы, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Немаловажную роль играет приемлемость и переносимость применяемых препаратов [7].

Большое значение при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии имеет применение комплексных препаратов с широким спектром действия (антимикотическим и антибактериальным), используемых локально и способных воздействовать на несколько видов микроорганизмов [1]. Преимуществами локальной терапии являются:

- отсутствие системного воздействия на организм;
- минимальный риск развития побочных реакций;
- простота и удобство применения;
- отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата);
- возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса, таких как острые вульвиты, вагиниты, цервициты или обострения хронических процессов влагалища или шейки матки);
- быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие [8].

Данным требованиям, в частности, соответствует препарат Полижинакс, обладающий выраженным антибактериальным и фунгицидным свойствами. Полижинакс выпускается в виде вагинальных капсул и является комбинированным препаратом, включающим в себя два антибиотика бактерицидного действия – неомидин и полимиксин В, а также противогрибковый антибиотик нистатин. Неомидин (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ),

Полижинакс, обладающий выраженным антибактериальным и фунгицидным свойствами, является комбинированным препаратом, включающим в себя два антибиотика бактерицидного действия – неомидин и полимиксин В, а также противогрибковый антибиотик нистатин.

являясь аминогликозидом широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, таких как *Corynebacterium* и *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и др. Полимиксин В (одна капсула Полижинакса содержит 35 000 МЕ) – полипептидный антибиотик, чувствительность к которому проявляют грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa*, но исключая *Neisseria*, а также активный *in vitro* в отношении *Ureaplasma urealyticum*. Большинство анаэробных микробов устойчиво к этим двум антибиотикам. Еще один компонент Полижинакса – нистатин (одна капсула содержит 100 000 МЕ) – оказывает фунгицидное действие на грибы рода *Candida*. Благодаря диметикону, также входящему в состав Полижинакса, основные компоненты препарата равномерно распределяются по всей поверхности влагалища. Кроме того, диметикон оказывает на воспаленную слизистую оболочку влагалища успокаивающее, защитное и противозудное действие.

Нами проводилась оценка эффективности терапии препаратом Полижинакс при вульвовагинитах бактериальной и смешанной этиологии у 37 пациенток в воз-

расте 18–49 лет (средний возраст $29 \pm 2,3$ года). Все пациентки были обследованы с применением клинических (анамнез, жалобы, гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия) и лабораторных (бактериоскопическое, бактериологическое исследования, ПЦР-диагностика для исключения ИППП) методов исследования. Обследование пациенток проводили до начала терапии Полижинаксом и через 10 дней после окончания лечения.

При первичном обращении предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей 33 (89%) пациентки; зуд и жжение отмечали 22 (59%), дискомфорт при половом контакте – 9 (24%), дизурические расстройства – 7 (19%) пациенток. При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех женщин были выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности. При проведении пробы Шиллера поверхность слизистой шейки матки окрашивалась неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йодопозитивных, йоднегативных участков, отмечались расширенные субэпителиальные сосуды.

Литература
→ С. 60

Данные клинико-лабораторного исследования показали: эффективность терапии Полижинаксом составила при неспецифическом (бактериальном) вульвовагините 95%, а при смешанном бактериальном и кандидозном вульвовагините – 88%. Побочные реакции на фоне терапии препаратом Полижинакс не отмечены ни в одном случае.

При микробиологическом исследовании неспецифический (бактериальный) вульвовагинит выявлен у 21 (57%) пациентки, смешанный бактериальный и кандидозный вульвовагинит – у 16 (43%). Полижинакс назначали по 1 капсуле интравагинально на ночь в течение 12 дней. Системную противомикробную и антимикотическую терапию на фоне лечения Полижинаксом не проводили.

Эффективность терапии оценивали по следующим показателям:

- 1) общему состоянию и самочувствию пациенток;
- 2) клиническим данным (данным анамнеза и гинекологического осмотра);
- 3) лабораторным бактериоскопическим данным.

Результаты обследования и лечения показали общее улучшение состояния и купирование симптомов вульвовагинита у абсолютного большинства (92%) пациенток. Отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение раздражения, зуда, жжения). По данным гинекологического осмотра, у пациенток улучшилось состояние слизистой влагалища (уменьшилась отечность и гиперемия). Отмечен положительный бактериологический эффект препарата – у большинства пациенток выявлено подавление патогенной микрофлоры, в том числе и грибов рода *Candida* (по данным бактериоскопии). Побочные реакции на фоне терапии препаратом Полижинакс не отмечены ни в одном случае. Данные клинико-лабораторного исследования свидетельствуют: эффективность терапии Полижинаксом составила при неспецифическом (бактериальном) вульвовагините 95%, а при смешанном бактериальном и кандидозном вульвовагините – 88%.

Таким образом, высокая эффективность, отсутствие системного влияния на организм и необходимости в назначении антимикотических средств с целью профилактики кандидоза, а также удобство применения позволяют считать локальные препараты комплексного действия, в частности Полижинакс, эффективным и приемлемым средством для лечения смешанных инфекций нижнего отдела половых путей. 📌

NB

Полижинакс

Полижинакс – это комбинированный препарат (капсулы вагинальные), антибактериальное, бактерицидное и противогрибковое действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами (неомицин + нистатин + полимиксин В). Препарат равномерно распределяется по слизистой влагалища, оказывая местное бактерицидное и фунгицидное действие. Практически не всасывается с поверхности слизистой влагалища.

Показаниями к применению препарата Полижинакс являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: неспецифические, грибковые, смешанные вагиниты, вульвовагиниты и цервиковагиниты. Можно применять препарат для профилактики инфекционных осложнений при гинекологических вмешательствах, до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед внутриматочными диагностическими процедурами; перед родами.



ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО

НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В + НИСТАТИН

Местное ЛЕЧЕНИЕ
и ПРОФИЛАКТИКА
неспецифических,
кандидозных
и смешанных
ВУЛЬВОВАГИНИТОВ



БАЛАНС между
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
и **БЕРЕЖНЫМ**
ОТНОШЕНИЕМ
к экосистеме
влагалища



ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ
СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ



ОКАЗЫВАЕТ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



НЕ СОДЕРЖИТ ГОРМОНОВ



НЕ ОКАЗЫВАЕТ ПОДАВЛЯЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ НА ЛАКТОБАЦИЛЛЫ



УЛУЧШАЕТ ТРОФИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ
ВЛАГАЛИЩА

Представительство АО "ЛАБОРАТОРИЯ ИННОТЕК
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ" (Франция)
тел.: +7 (495) 775 41 12 WWW.INNOTECH.RU



LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

Остеопороз у женщин: профилактика и лечение

К. м. н. А.В. ЛЕДИНА, д. м. н., проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

В статье отражены факторы, предрасполагающие к развитию остеопороза, среди которых одним из наиболее значимых является дефицит кальция, определяющего жесткость и механическую прочность скелета. Своевременная диагностика и лечение, включающее назначение препаратов кальция, магния, витаминов, способствуют снижению риска возникновения остеопороза и его осложнений.

Остеопороз (ОП) – это многофакторное, прогрессирующее нарушение формирования скелета, характеризующееся уменьшением костной массы, изменением микроархитектоники кости и приводящее к повышению риска переломов [1]. Внимание к проблеме остеопороза вызвано высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий – переломов конечностей и позвоночника, которые могут приводить к временной или стойкой нетрудоспособности, ограничению подвижности пациента, снижению качества жизни [2, 3].

Развитие ОП у взрослого человека обусловлено возникновением дисбаланса между основными факторами, поддерживающими нормальное состояние костной ткани. Первым из них является пиковая костная масса, или максимальное количество костной

ткани, которого человек может достичь в своей жизни. Как правило, костная масса является наиболее высокой в возрасте 17–30 лет, когда доминируют процессы костеобразования. Вторым фактором является скорость потери костной массы, а также нарушение процессов ее обновления, или ремоделирования. При нормальном функционировании организма ежегодно заменяется около 4–10% общего объема костной массы и до 25% трабекулярной костной ткани [4, 5]. Соотношение между резорбцией костной ткани и формированием новой регулируется ионами кальция, магния, цинка, фосфора, метаболитами витамина D, кальцитонином, паратиреоидным гормоном, простагландинами, цитокинами и другими факторами [6].

Важнейшим минеральным компонентом костной ткани, определяющим жесткость и механическую прочность скелета, является

кальций, точнее соли кальция, которые связаны с белками органического матрикса, состоящего из коллагеновых волокон и других белков, синтезируемых остеобластами, или белков, поступающих из крови [7, 8]. Механизмы положительного влияния кальция на костную ткань многообразны. Кальций снижает скорость костного ремоделирования, способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, участвует в образовании и секреции инсулиноподобного фактора роста, запускает каскад процессов костного моделирования, вовлекая в него кальцитриол и ростовые факторы, оптимизирует костный метаболизм [9, 10]. В человеческом организме находится около 1000 г кальция, из них около 99% содержится в скелете в форме гидроксиапатита, а 0,5–1% – во внеклеточной жидкости и мягких тканях.

Для усвоения кальция необходим магний, который является одним из 12 основных структурных химических элементов организма и незаменимым элементом триады «кальций – магний – фосфор», регулирующим костный обмен. Магний усваивается легче, чем кальций, и способствует проникновению последнего внутрь клетки, а также удержанию и сохранению кальция в костной



ткани. При недостатке магния возможно накопление кальция не в костях, а его отложение в суставах, в желчном пузыре, почках в виде кальций-оксалатных камней. В клетках содержится около 40% от общего количества магния, 60% его находится в костной ткани. Ежедневная потребность в магнии у женщин составляет 320 мг [11].

Обмен кальция также тесно взаимосвязан с обменом фосфора, и вместе с кальцием соединения фосфора составляют основу твердого вещества кости [11, 12]. В организме взрослого человека содержится около 670 г фосфора (1% массы тела), который необходим для образования костей и клеточного энергетического обмена, при этом около 90% фосфора, подобно кальцию, находится в скелете. В костях фосфор в основном представлен трудно-растворимым фосфатом кальция (2/3) и растворимыми соединениями (1/3). Во многом аналогично кальцию, при недостаточном поступлении фосфора с пищей организм начинает расходовать фосфор костей скелета, в результате чего кости теряют свою прочность и упругость. Чрезмерное же потребление фосфора вызывает нарушения обмена кальция, приводит к выводу кальция из костной ткани. Фосфор активизирует всасывание ионов кальция в кишечнике. Суточная потребность в фосфоре у взрослых составляет 1600 мг в сутки, у детей – 1500–1800 мг в сутки [13].

Необходимыми для формирования костной ткани, связок и хрящей являются цинк и кремний, недостаточное поступление этих микроэлементов в организм может приводить к остеопорозу. Цинк совместно с витамином D способствует минерализации костной ткани посредством стимуляции синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в костных клетках [14, 15].

С минеральным обменом костной ткани тесно связан обмен витамина D, который существует в двух активных формах: эргокальци-

ферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃). Основная функция витамина D заключается в увеличении поступления кальция и фосфора в организм из кишечника и уменьшении потери этих веществ с мочой через почки. Витамин D запускает процесс синтеза белков, что, в свою очередь, способствует росту скелета, минерализации костей и зубов и укреплению мышц [11, 16, 17]. Он оказывает выраженное стимулирующее действие на иммунную систему, что определяет сопротивляемость организма по отношению к различным патологическим агентам.

Дефицит витамина D во время беременности может стать при-

девушек к нарушению созревания скелета, а у женщин – к потере костной массы. Это особенно важно в периоде климактерия [23, 24], когда на фоне возрастных изменений, связанных со снижением продукции стероидных гормонов, в организме преобладают инволюционные процессы, а в костной ткани – процесс резорбции.

Изучение вопроса о влиянии гормональной контрацепции на состояние костной ткани показало, что при применении медроксипрогестерона ацетата наблюдается тенденция к снижению костной массы вследствие гипострогении [25, 26], в то время как комбинированные оральные кон-

Остеокеа – препарат нового поколения для профилактики и лечения дефицита кальция, остеопороза, коррекции нарушений метаболизма кальция во время беременности и кормления грудью, в период реконвалесценции, а также ускорения заживления переломов костей.

чиной врожденного рахита у новорожденных, рахита в младенческом возрасте, особенно если ребенок находится исключительно на грудном вскармливании. Прием витамина D во время беременности с профилактической целью приводит к повышению концентрации кальция в сыворотке новорожденных, увеличению их веса и роста на первом году жизни [15, 18, 19]. Потребность в витамине D составляет: в возрасте 19–50 лет – 200 МЕ, 51–70 лет – 400 МЕ, 71 года и старше – 600 МЕ [20, 21].

Характер и интенсивность костного ремоделирования также в значительной степени зависят от состояния гормонального баланса в организме, в том числе от уровня половых стероидов [22]. После овариоэктомии, при амнорее, при различных нарушениях полового развития дефицит эстрогенов приводит у молодых

трацептивы оказывают положительное влияние на минеральную плотность костей [27].

Кальциевый гомеостаз в течение беременности – сложный процесс, который характеризуется отрицательным балансом костного метаболизма: увеличением уровня маркеров костной резорбции и снижением минеральной плотности костной ткани [28]. Статистически значимое увеличение уровня маркеров костной резорбции отмечается уже в ранние сроки гестации и достигает максимума к 38-й неделе [29, 30]. Высокая потребность в кальции в период беременности связана с формированием костной системы плода, которому ежедневно необходимо около 240 мг кальция. С учетом потерь микроэлемента организмом женщины ежедневное поступление кальция должно составлять как минимум 940 мг. У беременных абсорбция каль-

ция, его выделение с мочой приблизительно в два раза выше, чем у небеременных женщин, и в значительной мере зависит от возраста, числа родов, эндокринного статуса, особенностей питания, обмена веществ, наличия соматических заболеваний и других факторов [31–33]. Клинически значимая потеря костной массы встречается редко, но у многих женщин дефицит кальция может проявляться в виде парестезий, судорог, болей в костях, изменения походки в поздние сроки беременности, нарушения строения костной ткани зубов и др. Риск развития ОП повышается, если течение беременности осложнилось повышением артериального давления и преэклампсией [34], что связано с развивающимся при этой патологии нарушением кальций-фосфорного обмена и обмена витамина D. Эти нарушения могут оказывать влияние на соответствующие виды обмена у плода и приводить к рождению детей с признаками гипокальциемии, гипофосфатемии, недостаточной минерализации костной ткани, склонности к рахиту или проявляться в период новорожденности [35, 36].

Период лактации характеризуется значительным ростом потребности в кальции и высоким риском потери костной ткани и развития ОП [33]. Длительность костного ответа зависит от длительности лактации, индивидуальных особенностей организма; костный ответ продолжается приблизительно 3–6 месяцев и прекращается после завершения периода грудного вскармливания.

Средняя суточная потребность в кальции при беременности и лактации составляет 1200–1500 мг.

Во время беременности или лактации развитие ОП может быть обусловлено приемом медикаментов, а также некоторыми заболеваниями, патологическими состояниями, особенностями диеты и отсутствием адекватных физических нагрузок.

Результаты наблюдений за лабораторными животными, а также результаты обследований больных людей доказали, что ОП может развиваться при длительном лечении гепарином [37–40], при этом достоверное снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается у 30% пациентов, получающих гепарин более 1 месяца [41]. В исследованиях у животных было показано, что нефракционированный гепарин вызывает дозозависимую потерю массы решетчатой кости вследствие снижения скорости формирования и увеличения резорбтивной активности костной ткани. При этом препарат длительное время задерживается в костной ткани, то есть гепарин-ассоциированный ОП не является быстрообратимым состоянием [42].

В настоящее время для лечения и профилактики тромбозов у беременных, эмболии у женщин с искусственными сердечными клапанами, а также для предотвращения потери плода рекомендуется назначать низкомолекулярный гепарин. При его применении риск развития ОП ниже, чем при назначении обычного гепарина [43]; низкомолекулярный гепарин не проникает через плаценту и не оказывает отрицательного воздействия на развитие плода и новорожденного [44]. Тем не менее длительное применение и нефракционированного, и низкомолекулярного гепаринов повышает риск развития остеопении и ОП у женщин, принимающих эти препараты. Повышенный риск ОП выявлен также у беременных, принимаю-

щих кортикостероиды, которые могут назначаться с целью подготовки и пролонгирования беременности. При наличии аутоиммунных нарушений, особенно системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома и/или антифосфолипидных антител, патогенетически обоснованным является назначение стероидов, нестероидных противовоспалительных средств, побочным эффектом терапии которыми является потеря костной ткани. При этом развитие остеопении и ОП возникает даже при применении глюкокортикоидов в низких дозах [45–47]. Наибольшая потеря костной ткани происходит в первые шесть месяцев лечения [48, 49]. В связи с этим женщинам, принимающим гепарин, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства в период подготовки и с конца I – начала II триместра беременности, а также при физиологически протекающей беременности должен быть рекомендован прием кальция и витамина D для профилактики и лечения ОП.

У мужчин и у женщин после 50 лет ежегодная потеря костной ткани составляет 0,5–1%. У женщин в любом возрасте, особенно на фоне дефицита эстрогенов, потеря костной ткани происходит преимущественно в трабекулярной кости, которая находится главным образом в телах позвонков, пяточных костях и метафизах длинных костей [50–52].

Индивидуальные модели потери костной массы могут варьировать, однако, как правило, скорость потери увеличивается в течение 5–10 лет после менопаузы. В течение первых лет менопаузы у женщин скорость потери трабекулярной кости возрастает до 3–5%, а кортикальной кости – до 1–3%. При этом общие потери могут составлять 15% пиковой массы кости, а в последующие годы достигать 30–40% [23, 53, 54]. Во время менопаузы происходит не только интенсивная потеря костной массы, но и изменение внутренней архитектоники

Препарат Остеокеа содержит кальций в виде кальция карбоната, который является оптимальным источником кальция, так как в нем содержится больше элементарного кальция, чем в других соединениях.



кости с истончением остеонидных структур, перфорацией трабекулярных пластинок, увеличением деструкции горизонтальных связей, обуславливающей снижение качества кости, – все это приводит к развитию системного остеопороза [55, 56]. Переломы встречаются в любом возрасте, однако максимальное их количество приходится на возраст от 45 до 64 лет [35]. По данным статистики, в возрасте 50 лет и старше частота переломов у женщин значительно выше, чем у мужчин. При этом 78% переломов происходит в результате минимальной травмы или падения [57, 58]. Хотя доминирующим патогенетическим механизмом формирования остеопороза у женщин является изменение гормонального баланса, в развитии заболевания играют роль и другие факторы: генетическая предрасположенность, характер питания, физическая активность, наличие хронических болезней, неправильное формирование костной массы в детском и подростковом возрасте, а у женщин еще и метаболические изменения во время беременности, в период лактации и в постменопаузе [59]. Однако даже при достаточном питании и активном образе жизни, но недостаточном поступлении кальция и других микро- и макроэлементов может сформироваться низкая масса кости, не зависящая от уровня эстрогенов. Впоследствии это может увеличивать риск возникновения постменопаузального остеопороза и переломов [60]. Основными физиологическими источниками поступления кальция в организм являются пищевые продукты. Больше всего кальция содержится в молоке, кисломолочных продуктах (твороге, йогурте), а также сырах, особенно твердых сортов. Высокое содержание кальция отмечается в рыбе, яйцах. Однако избыточное потребление белков вызывает ацидоз и может провоцировать повышенное высвобождение фосфора и кальция из костей и приводить к ОП [61, 62].

Кофеин, избыток жиров, алкоголь, фосфаты и оксалаты также снижают биодоступность кальция.

Источником кальция также является питьевая вода, с которой в организм поступает около 10–30% необходимого кальция [13]. Из пищевых продуктов высокого содержания кальция обнаружено в капусте брокколи, орехах, семенах, плодах съедобных растений, в сое, моркови, яблоках, морской капусте, но больше всего кальция в сельдерее, миндале и кунжуте, содержащих в 100 г продукта 240, 254 и 1150 мг кальция соответственно.

Дефицит магния встречается значительно чаще, чем принято думать. Это связано с его пониженным содержанием в рафинированных продуктах питания. Продуктами с высоким содержанием магния являются миндаль, соевая мука, жареные фисташки, фасоль, какао, грецкие и другие орехи, семечки подсолнечника и т.д. Однако современные технологии выращивания, в том числе применение минеральных удобрений, а также глубокая переработка растений (сахарной свеклы, злаковых, масличных культур), термическая обработка продуктов выводят более 80% магния и остальных микро- и макроэлементов, что приводит к дефициту магния, который в популяции детей встречается в 16–42% случаев. Для полноценного всасывания кальция рекомендуется обеспечивать соотношение кальций:магний – 2:1, именно в такой концентрации элементы не вступают в антагонистические отношения.

К продуктам, содержащим фосфор, относятся: бобовые, кукуруза, дрожжи, сыр, отруби, молоко и молочные продукты, сухофрукты, чеснок, орехи, семена тыквы и подсолнечника, грибы, яичный желток, некоторые виды рыбы и икра, субпродукты, мясо, домашняя птица. Богатыми источниками фосфора являются: сыр, мясо, рыба, творог, фасоль, овсяная и гречневая крупы, хлеб

Прием двух таблеток Остеокеа обеспечивает суточную потребность в минералах, способствует поддержанию кальций-магний-цинкового запаса, снижая риск развития остеопороза и переломов костей.

из муки грубого помола. Важным является то, что для полноценного усвоения элементов из пищи оптимальным является соотношение между фосфором и кальцием, равное 1:1–1:1,5. Например, эти вещества в оптимальном соотношении содержатся в жирном сыре и фундуке, в приемлемых соотношениях – в свекле, моркови, капусте. Продукты, в которых соотношение содержания кальция и фосфора является наименее правильным, – это пшено, свинина, картофель, томаты, яблоки. Витамин D в организме человека образуется под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца или кварцевой лампы. Содержащийся главным образом в продуктах животного происхождения кальциферол поступает в организм человека с пищей. Наивысшее содержание кальциферола отмечается в рыбьем жире – 125 мкг%; печени трески – 100 мкг%; говяжьей печени – 2,5 мкг%; яйцах – 2,2 мкг%; сливочном масле – 1,3–1,5 мкг%. В растениях содержится провитамин D, который превращается в витамин D также в результате воздействия ультрафиолета.

Для профилактики и лечения остеопороза широко применяется медикаментозное лечение, основной целью которого является замедление скорости потери кальция костями и повышение минеральной плотности кости, что способствует снижению риска переломов костей. Выбор лечения пациента зависит от пола, варианта остеопороза (постменопаузальный, сенильный, вторичный), его тяжести,

наличия сопутствующих заболеваний и других факторов. Могут применяться бисфосфонаты (алендронат (Фосамакс), ибандронат (Бонвива), ризедронат (Актонель), золедроновая кислота (Резорба)) – эти препараты замедляют скорость разрушения кости и могут приводить к повышению плотности костной ткани. Для лечения остеопороза у женщин возможно назначение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (ралоксифен), препаратов кальцитонина (препараты, зарегистрированные за рубежом, Кальцимар (Calcimar) и Миакальцин (Miacalcin)), которые оказывают регуляторное действие на уровень кальция в организме и укрепляют костную ткань [63]. Паратиреоидный гормон (терипаратид) применяется для лечения остеопороза и в популяции мужчин и женщин старшей возрастной группы с высоким риском переломов [64]. Заместительная гормональная терапия (эстрогены), проводимая с целью лечения тяжелых проявлений климактерического синдрома, оказывает положительное влияние на костную массу и способствует увеличению минеральной плотности костной ткани на 5–10% через 1–3 года лечения.

Для лечения остеопороза у мужчин могут назначаться препараты мужских гормонов [65, 66]. Пациентам, принимающим препараты для лечения остеопороза, а также пациентам групп высокого риска развития остеопороза (беременным, пациентам, получающим гепарины, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства и другие препараты) ежедневно следует употреблять кальций, магний, витамин D и другие необходимые для поддержания костной ткани микро- и макроэлементы [67–69]. В первую очередь это препараты кальция, в состав которых введен витамин D (Кальций-Д₃, Никомед, Натекаль Д₃, Альфа Д₃-Тева, Витрум Остеомаг и др.), которые способствуют лучшему всасыванию кальция из кишечника, благодаря чему количество кальция в крови резко увеличивается. Более высокая концентрация кальция в крови препятствует его обратному выведению из костной ткани в кровь и, соответственно, способствует его накоплению в костях. Учитывая повышение костной резорбции в первой половине ночи, кальций рекомендуется принимать дробно малыми дозами во время еды и перед сном.

Инновационным препаратом 3-го поколения для профилактики и лечения дефицита кальция, остеопороза, коррекции нарушений метаболизма кальция во время беременности и кормления грудью, в период реконвалесценции, для ускорения заживления переломов костей, при других состояниях является Остеокеа. Остеокеа имеет две формы выпуска: таблетки и раствор. Одна таблетка Остеокеа содержит 400 мг кальция (кальция карбонат), 150 мг магния (магния гидроксид), 5 мг цинка (цинка сульфат) и 2,5 мкг витамина D (холекальциферол). Схема приема – 1 таблетка 2 раза в день во время или сразу после еды, не разжевывая. В 10 мл Остеокеа раствор содержится 300 мг кальция (кальция карбонат), 150 мг магния (магния гидроксид), 6 мг цинка (цинка сульфат) и 3,8 мкг витамина D₃ (холекальциферол). Остеокеа раствор назначают взрослым и детям старше 6 лет по 1–2 чайной ложке (5 мл) 2–3 раза в день во время еды. Препарат Остеокеа содержит кальций в виде кальция карбоната, который является оптимальным источником кальция, так как в нем содержится больше элементарного кальция, чем в других соединениях [69]. Для эффективного усвоения кальция в препарате дополнен магнием, цинком, витамином D. Прием двух таблеток Остеокеа обеспечивает суточную потребность в минералах, обладает высокой терапевтической и профилактической эффективностью, способствует поддержанию кальций-магний-цинкового запаса, снижая риск развития остеопороза и переломов костей. Кроме медикаментозного лечения, в любом возрасте профилактике остеопороза способствуют регулярные занятия спортом, здоровый образ жизни, сбалансированное питание, богатое белками, витаминами и минералами. Соблюдение всех рекомендаций позволит пациенту достичь хорошего результата лечения, избежать серьезных осложнений остеопороза и сохранить активность на длительное время. ❁

Литература
→ С. 60–62

NB

Остеокеа раствор

Остеокеа раствор – единственный на российском рынке кальциевый препарат последнего поколения в готовой жидкой форме, его можно рекомендовать детям с 6 лет и взрослым, испытывающим трудности при глотании таблеток. Комбинированная формула кальция, магния, цинка и витамина D обеспечивает высокую терапевтическую эффективность для профилактики остеопороза, строит запас «кальций–магний–цинк» в оптимальном соотношении. Магний снижает потери кальция с мочой, нивелирует его побочные действия, цинк улучшает абсорбцию кальция, стимулирует синтез ДНК, ускоряя костную минерализацию, витамин D₃ обеспечивает полную и быструю абсорбцию кальция из тонкого кишечника. Состав препарата исключает риск нарушения работы кишечника, поддерживает максимум костной массы, снижает риск костных потерь, увеличивает плотность скелета.

Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в акушерско-гинекологической практике и перинатологии



ФГБУ «Научный
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова»



Организаторы:

- ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Место проведения

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий» – одна из ведущих научных организаций, в стенах которой работают ведущие отечественные специалисты в области акушерства и гинекологии; проводятся конгрессы и конференции с международным участием, сопровождаемые выставочной экспозицией фармацевтических компаний и компаний-производителей медицинского оборудования.

Метилтетрагидрофолат – превосходная альтернатива фолиевой кислоте

Дж. СКОТТ

В статье рассматриваются свойства, механизмы действия и влияние различных форм витаминов группы В. Обосновываются преимущества применения в медицинской практике 5-метилтетрагидрофолата – естественного фолата – по сравнению с синтетическим провитамином – фолиевой кислотой.

Фолатные коферменты в природе

Фолаты – соединения, которые включают около 10 разных форм витамина группы В [1]. Молекула любого соединения из этой группы содержит птеридиновое кольцо, парааминобензоатную группу, а также одну или несколько глутаминовых боковых цепей (рис. 1). У естественных форм витаминов группы В птеридиновое кольцо восстановлено до тетрагидрофолата – одного или с различными присоединенными к нему одноуглеродными группами, такими как формильная (-CHO), метиленовая (-CH₂-), метильная (-CH=) или метильная (-CH₃). Единственным исключением является дигидрофолат, образующийся в результате действия фермента тимидилатсинтазы. Дигидрофолат участвует в превращении основания урацил (входит в состав рибонуклеиновой кислоты (РНК)) в основание тимин (входит в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)). Во всех клетках к фолатам присоединены не один, а несколько

глутаминовых боковых цепей, связанных друг с другом посредством гамма-карбоксильной группы. Во время всасывания в кишечнике эта полиглутаматная цепь удаляется ферментом глутамилкарбоксипептидазой (конъюгазой), который присутствует в щеточной кайме клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Данный фермент превращает все естественные фолаты полиглутаматы в фолаты моноглутаматы.

Всасывание фолатов из кишечника

Фолаты моноглутаматы, например, тетрагидрофолат, 10-формилтетрагидрофолат и 5-метилтетрагидрофолат, абсорбируются в кишечнике и поступают в кровь только в виде 5-метилтетрагидрофолата, который проникает в клетки посредством эндоцитоза при участии специфических фолатных рецепторов [2]. Скорее всего, поглощение этого кофермента клетками происходит посредством пассивной, или облегченной, диффузии. В клетке есть

только один фермент, который использует 5-метилтетрагидрофолат в качестве субстрата, – витамин-B₁₂-зависимый фермент метионин-синтаза. Данный фермент является частью цикла метилирования (рис. 2). Его роль заключается в повторном метилировании гомоцистеина в метионин, который затем активируется аденозинтрифосфатом (АТФ) с целью продуцирования S-аденозилметионина (САМ). Данная форма метионина, иногда называемая «активным метионином», является донором метила для ряда метилтрансфераз, присутствующих во всех клетках. Эти метилтрансферазы метилируют широкий спектр разнообразных субстратов, включающий гормоны (например, допамин); липиды (например, фосфатидилэтаноламин) и белки (например, основной белок миелина).

Клетки используют реакцию метионин-синтазы для удержания 5-метилтетрагидрофолата [3]. 5-метилтетрагидрофолат – это слабый субстрат для полиглутаматсинтазы, но после действия на него данного фермента в процессе цикла метилирования он превращается в тетрагидрофолат. Этот кофермент, а также другие восстановленные однозамещенные фолаты (например, 10-формилтетрагидрофолат) являются хорошими субстратами для полиглутамации

[3]. Таким образом, после того как 5-метилтетрагидрофолат моноглутамат метаболизируется до тетрагидрофолата моноглутамата, он становится полиглутаматом и будет удержан клеткой. Решающим фактором для использования метионин-синтазой нового захваченного 5-метилтетрагидрофолата моноглутамата является его концентрация относительно концентрации полиглутамата метилтетрагидрофолата, уже присутствующего в клетке. Метионин-синтаза может использовать как моноглутаматную форму, так и полиглутаматную форму 5-метилтетрагидрофолата. Чаще всего в клетках, насыщенных фолатами, концентрация полиглутамата выше, а концентрация моноглутамата ниже, следовательно, очень небольшая часть моноглутамата преобразуется в тетрагидрофолат и удерживается в клетке, а непреобразованный моноглутамат покидает клетку путем диффузии. Однако если в клетках количество фолатов уменьшается и концентрация клеточных фолатов полиглутаматов относительно фолатов моноглутаматов снижается, то метионин-синтаза, используя все больше 5-метилтетрагидрофолата моноглутамата, трансформирует его в тетрагидрофолат моноглутамат и в 10-формилтетрагидрофолат моноглутамат. Поскольку тетрагидрофолат моноглутамат и 10-формилтетрагидрофолат моноглутамат являются хорошими субстратами для полиглутамат-синтазы, они превращаются в полиглутаматы и удерживаются в клетках. По мере того как эти коферменты подвергаются полиглутамации и удерживаются в клетках, они вновь преобразуются в 5-метилтетрагидрофолаты полиглутаматы, которые все больше конкурируют за метионин-синтазу с новыми захватываемыми 5-метилтетрагидрофолатами моноглутаматами. Когда в клетках наступает состояние насыщения фолатами, они удерживают все меньше и меньше недавно захваченного 5-метилтетрагидрофолата. В результате клеткам нужно

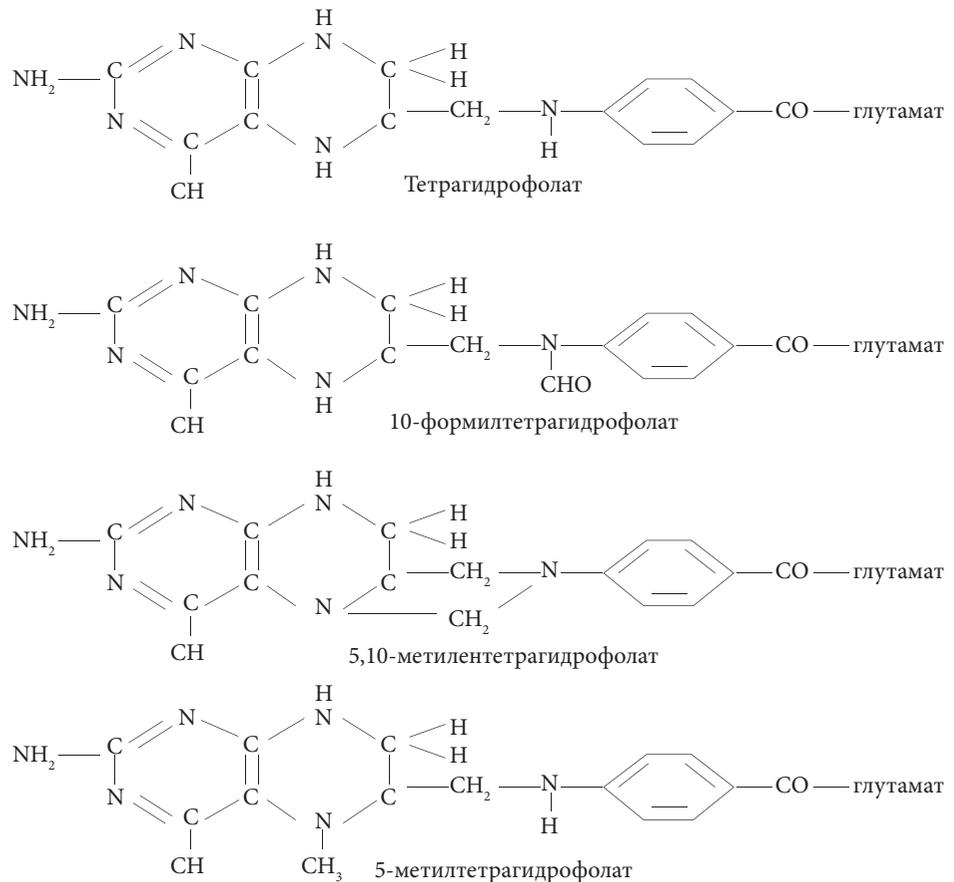


Рис. 1. Структуры некоторых типичных фолатов, существующих в естественной форме

захватывать и удерживать больше фолатов из-за их дефицита. Кроме того, при делении клеток дочерние клетки имеют половину от исходной концентрации фолатов, которая была в родительских клетках. Это приводит к более низкой, чем оптимальная, концентрации доступного для метионин-синтазы 5-метилтетрагидрофолата полиглутамата. Следовательно, метионин-синтаза будет использовать 5-метилтетрагидрофолат моноглутамат, захваченный из циркулирующей плазмы. Поскольку он превращается в тетрагидрофолат и удерживается, концентрация фолатов в клетке начинает повышаться. Концентрация 5-метилтетрагидрофолата также растет, поэтому все меньше и меньше моноглутамата используется метионин-синтазой и удерживается. Другим фактором, который влияет на конечную

концентрацию моноглутамата, удерживаемого в клетках, является концентрация 5-метилтетрагидрофолатов моноглутаматов в плазме. Чем выше эта концентрация, тем выше концентрация моноглутамата в клетках и тем больше шансов, что он будет использован метионин-синтазой и, таким образом, удержан.

Поглощение фолиевой кислоты клетками

Фолиевая кислота, впервые выделенная из листьев шпината (от лат. folium – лист) [4], представляет собой синтетическую форму витамина группы В (рис. 3) и отличается от естественных фолатов невосстановленным птеридиновым кольцом. Из клеток можно выделить очень небольшое количество фолиевой кислоты, все клеточные формы витамина находятся в восстановленном состоянии по типу



фолат-зависимого фермента, участвует в метаболизме клетки и удерживается клетками благодаря превращению в полиглутамат.

В отличие от фолиевой кислоты, 5-метилтетрагидрофолат моноглутамат – единственная циркулирующая в организме человека естественная форма витамина В – должен деметилироваться до тетрагидрофолата, прежде чем превратится в полиглутамат и будет удержан клетками. Посредством увеличения или уменьшения потребления 5-метилтетрагидрофолата моноглутамата вместо 5-метилтетрагидрофолата полиглутамата клетки контролируют число циркулирующих фолатов. Повышенное удержание фолатов происходит в тех клетках, где был дефицит 5-метилтетрагидрофолата полиглутамата или где клеточное деление сократило его внутриклеточное содержание относительно содержания соответствующего моноглутамата. Кроме того, повышение уровня содержания 5-метилтетрагидрофолата в крови оказывает некоторое влияние на повышение внутриклеточного уровня его содержания, в результате чего в реакции с метионин-синтазой участвует (и, соответственно, удерживается в виде полиглутамата) большее количество 5-метилтетрагидрофолата моноглутамата. Таким образом, данная система призвана регулировать удержание новых фолатов соразмерно потребностям клетки. В отличие от сказанного выше, поглощение фолиевой кислоты не имеет такого ограничения в части удержания. После экспрессии клетками фермента дигидрофолат-редуктазы, характерной особенности всех делящихся клеток, они будут метаболизировать и удерживать фолиевую кислоту. Чем выше будет уровень содержания фолиевой кислоты в плазме крови и, следовательно, уровень ее внутриклеточного содержания, тем в большей степени она будет поглощаться и удерживаться. Следовательно, фолиевая кислота не подвержена обычному контролю клеточного поглоще-



Рис. 3. Структура фолиевой кислоты – синтетической формы витамина группы В

ния, которому подвергается 5-метилтетрагидрофолат.

Роль витамина В₁₂ в удержании клетками 5-метилтетрагидрофолата и фолиевой кислоты

Как указывалось выше, фермент метионин-синтаза зависит от витамина В₁₂ (рис. 2). Хорошо известно, что дефицит витамина В₁₂ приводит к двум различным клиническим последствиям – анемии и невропатии. Установлено, что невропатия возникает в результате прерывания цикла метилирования [6], что по ряду причин вызывает деструкцию миелиновой оболочки [7, 8]. При пернициозной анемии также наблюдается анемия, идентичная анемии, наблюдаемой при дефиците фолатов [9], поэтому представляется вероятным, что прерывание действия метионин-синтазы каким-то образом нарушает нормальную функцию фолатов. Это объяснение, которое, возможно, подходит для большей части экспериментальных и клинических доказательств, называется «гипотезой метильной ловушки». Она предполагает, что в клетках с дефицитом витамина В₁₂ клеточные фолаты захватываются в форме 5-метилтетрагидрофолатов полиглутаматов. Согласно этой гипотезе, при пернициозной анемии все больше и больше клеточных фолатов превращаются в эту форму, захватываются и становятся неспособными к дальнейшему метаболизму. Такое непрерывное захватывание приводит к сильному уменьшению содержания в клетках других форм фолатов, необходимых для биосинтеза пурина (10-формилтетрагидрофолата) и пиримидина

(5,10-метилтетрагидрофолата). Таким образом, клетки начинают испытывать своего рода псевдодефицит фолатов: в них есть фолаты, но в той форме, которую невозможно использовать для биосинтеза пурина и пиримидина. Впоследствии прекращаются биосинтез ДНК и клеточное деление, как если бы в клетках был дефицит фолатов. Если это происходит в костном мозге, развившаяся в результате анемия идентична анемии, которая имеет место при дефиците фолатов.

При дефиците витамина В₁₂, в связи со снижением уровня метионин-синтазы, повторное превращение гомоцистеина обратно в метионин также замедляется. Это, в свою очередь, вызывает снижение уровня САМ. Поскольку САМ является жизненно важным донором метила для ряда метилтрансфераз во всех клетках млекопитающих, клетки с дефицитом витамина В₁₂ начинают восстанавливать уровень САМ путем стимулирования синтеза метионина и синтеза САМ с его участием. Для того чтобы производить больше метионина, клеткам нужно повысить клеточную концентрацию двух субстратов для синтеза метионин-синтазы, зависимой от витамина В₁₂, – гомоцистеина и 5-метилтетрагидрофолата. Это повышает уровень гомоцистеина посредством снижения САМ-зависимого ингибирования фермента 5,10-метилтетрагидрофолат-редуктазы (МТГФ-редуктазы). Данное ингибирование достигается с помощью фермента, имеющего аллостерический участок связывания для САМ. Когда САМ связывается с ферментом, его активность снижается,

гинекология

что сигнализирует клетке о достаточных концентрациях составляющих элементов цикла метилирования. С точки зрения гипотезы метильной ловушки важнее, что на редуктазу, фермент, который образует 5-метилтетрагидрофолат, также влияют низкие уровни содержания САМ. Когда уровень САМ начинает уменьшаться, активность редуктазы прогрессивно повышается и, следовательно, все больше и больше фолатных коферментов превращаются в 5-метилтетрагидрофолат. Кроме того, гипотеза метильной ловушки предполагает, что действие МТГФ-редуктазы необратимо, и, скорее всего, это предположение является верным, поскольку для обращения редуктазы нужно наличие очень сильного акцептора электронов. Это условие достижимо *in vitro* путем использования искусственного акцептора электронов, такого как менадион, однако в клетках такого акцептора, по всей вероятности, нет. Кроме того, гипотеза метильной ловушки подразумевает, что единственным ферментом, который может метаболизировать 5-метилтетрагидрофолат, является витамин- B_{12} -зависимый фермент метионин-синтаза. Это предположение подтверждается тем, что никакой другой фермент, обладающий подобным действием, до сих пор не обнаружен. Следовательно, при возникновении дефицита витамина B_{12} в костном мозге 5-метилтетрагидрофолат метаболически захватывается и не

может использоваться в фолат-зависимом биосинтезе ДНК. Это, в свою очередь, препятствует делению клеток и приводит к анемии, идентичной анемии, развивающейся при дефиците фолатов. Лечение анемии при дефиците фолатов фолатами или фолиевой кислотой приведет к пополнению клеточных запасов фолатов и, таким образом, повторному запуску биосинтеза пурина и пиримидина, а с ним и биосинтеза ДНК и клеточного деления. Назначение витамина B_{12} не даст результата, поскольку метионин-синтаза уже находится в полностью активном состоянии. Лечение анемии при дефиците витамина B_{12} , например, пернициозной анемии, витамином B_{12} приведет к реактивации метионин-синтазы и высвобождению захваченного метилтетрагидрофолата для производства тетрагидрофолата и других фолатных коферментов. В результате возобновится биосинтез пурина и пиримидина, синтез ДНК и клеточное деление, результатом будет излечение от анемии. Восполнение дефицита витамина B_{12} с помощью фолатного кофермента 5-метилтетрагидрофолата, предположительно, не приведет к успеху. 5-метилтетрагидрофолат просто добавится к уже захваченному количеству фолата такой же формы. Как и эндогенный фолат аналогичной формы, он не сможет участвовать в реакции с ферментом метионин-синтазой, неактивным в этот период из-за недостаточного количества витамина B_{12} . Можно предположить, что 5-метилтетрагидрофолат даже не будет удержан клетками с дефицитом витамина B_{12} , поскольку, не являясь субстратом для полиглутамат-синтазы, он просто покинет клетку. Существует убедительное доказательство того, что это происходит естественным образом, если 5-метилтетрагидрофолат находится в системе кровообращения. Особенность дефицита витамина B_{12} заключается в том, что уровни содержания фолатов в клетках значительно снижены, даже если

уровень 5-метилтетрагидрофолата в плазме соответствует норме или даже превышает ее.

Однако если при дефиците витамина B_{12} в клетках костного мозга принимать фолиевую кислоту, можно увидеть другую картину. Как описывалось выше, при проникновении фолиевой кислоты в клетки, например, в клетки костного мозга, которые делятся и содержат фермент дигидрофолат-редуктазу, фолиевая кислота ферментативно восстанавливается в дигидрофолат. Он, в свою очередь, превращается в тетрагидрофолат и формил- и метилпроизводные, которые участвуют, соответственно, в биосинтезе пурина и пиримидина. Последние формы также переходят в полиглутаматы, гарантируя, таким образом, удержание клетками поглощенной метаболизированной фолиевой кислоты. Такой процесс идет и в здоровых клетках, и в клетках с дефицитом витамина B_{12} , поскольку метионин-синтаза не вовлечена в вышеуказанный процесс. Следовательно, в здоровых клетках и в клетках с дефицитом витамина B_{12} фолиевая кислота быстро и напрямую обеспечивает синтез фолатных коферментов, необходимых для биосинтеза пурина и пиримидина, и инициирует процессы биосинтеза ДНК и деления клеток. В результате эти производные фолатов транспортируются к МТГФ-редуктазе, которая в это время очень активна из-за низкого уровня содержания САМ, и захватываются клетками. Если человек с дефицитом витамина B_{12} постоянно получает фолиевую кислоту, костный мозг отвечает на терапию, имеющаяся анемия будет излечиваться. Может показаться, что данная терапия является верным решением, однако невропатию, которая также является характерной особенностью пернициозной анемии, намного сложнее распознать клинически. Маскировка анемии будет препятствовать своевременной диагностике пернициозной анемии, и, хотя анемия будет излечиваться, невропатия станет прогрессировать. Причиной невро-

Главное преимущество 5-метилтетрагидрофолата заключается в том, что он не маскирует пернициозную анемию, поскольку кофермент не удерживается клетками с дефицитом витамина B_{12} и не дает синтезироваться ДНК в клетках костного мозга.



пации является отсутствие цикла метилирования, поскольку сама по себе фолиевая кислота, даже в случае метаболизирования до дигидро-, тетрагидро- или соответствующих формил- и метилена-фолатов, не может повторно запустить цикл метилирования. Не приведет к повторному запуску цикла метилирования и конечное превращение фолиевой кислоты в результате метаболизма в 5-метилтетрагидрофолат, поскольку цикл будет прерываться из-за неактивности метионин-синтазы, играющей в нем важнейшую роль. Таким образом, терапия фолиевой кислотой будет препятствовать диагностике пернициозной анемии из-за маскировки анемии и не обеспечит лечения невропатии. Существуют данные, что лечение фолиевой кислотой усугубляет невропатию, способствуя ее более быстрому прогрессированию, которое становится все более и более необратимым [10].

Обоснование необходимости улучшения фолатного статуса

Ранее считалось, что прием три-четыре раза в день разнообразной пищи обеспечивает поступление достаточного количества всех питательных веществ. Однако на сегодняшний день даже в большинстве развитых стран Европы и Северной Америки рацион питания не является оптимальным для профилактики некоторых заболеваний. Так, было показано, что у большинства женщин риск рождения ребенка с расщеплением позвоночных дуг можно значительно снизить путем дополнительного потребления фолатов/фолиевой кислоты в период до и после зачатия [11]. Существует очень убедительное (и, по мнению некоторых специалистов, практически неопровержимое) доказательство того, что любое повышение уровня гомоцистеина в плазме крови вызывает повышенный риск развития заболеваний сердца [12] и инсульта [13]. Гомоцистеин – это аминокислота, которая естественным образом присутствует в плазме. Она возникает

при расщеплении пищевой аминокислоты – метионина, который обнаруживается в большей части пищи в количестве, примерно на 60% превышающем потребности организма (рис. 2). Уровень гомоцистеина строго контролируется как в клетках, так и в плазме крови посредством его разложения или обратного превращения в метионин, последний используется для поддержания уровня содержания САМ и обеспечения достаточного количества метильных групп для цикла метилирования. Это достигается с помощью трех ферментов. Двум из них для функционирования нужны фолатные коферменты. Очевидно, что питание не обеспечивает то количество фолатов, которое бы позволило этим ферментам оптимально функционировать [14]. Таким образом, большинство практически здоровых людей имеют повышенный уровень гомоцистеина, который может быть снижен путем приема небольших физиологических доз фолиевой кислоты [15]. В целом рацион питания, не обогащенный фолиевой кислотой/фолатами, обуславливает риск развития заболеваний сердца и инсульта [16]. Был выдвинут ряд доказательств, что потребление фолиевой кислоты/фолатов с пищей уменьшает риск колоректального рака [17]. Так, исследование 1998 г. показало, что длительный прием витаминной добавки, содержащей фолиевую кислоту, значительно снизил частоту случаев возникновения колоректального рака у женщин [18]. Следует подчеркнуть, что данный защитный эффект был выявлен только у тех, кто принимал витаминные добавки в течение длительного времени – от нескольких лет до десятилетий, чего следовало ожидать, учитывая биологические предпосылки.

Сравнение фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата в отношении улучшения фолатного статуса

Можно выделить три способа, посредством которых можно достичь улучшения фолатного статуса:

5-метилтетрагидрофолат участвует в метаболизме гомоцистеина, поэтому вероятно, что данная форма витамина будет эффективно нормализовывать концентрации гомоцистеина в плазме, повышение которых является фактором риска развития сердечных заболеваний и инсульта.

- изменение моделей пищевого рациона с целью включения в рацион пищи, богатой естественными фолатами;
- прием витаминных добавок;
- обогащение пищи витаминами.

Первый вариант трудно реализовать на практике. Обычному человеку сложно изменить привычки питания и придерживаться новой модели пищевого рациона. Кроме того, несмотря на то что фолаты широко распространены в природе, их содержание в пищевых продуктах невысоко, исключением является печень. Таким образом, повысить содержание фолатов можно либо за счет приема витаминных добавок, либо за счет потребления пищевых продуктов, обогащенных витаминами группы В. В обоих случаях это будет дополнительный прием фолиевой кислоты.

Эта форма, как указывалось выше, не существует в природе и в действительности является провитамином. Фолиевая кислота химически чрезвычайно стабильна и, по всей вероятности, полностью всасывается в организме. Однако прием свыше 300 мкг фолиевой кислоты приводит к тому, что в кровотоке появляется синтетический провитамин. В рекомендуемых нормах потребления (Recommended Dietary Allowances (RDA)) оптимальная норма потребления эквивалента пищевых фолатов в сутки для взрослых повышена до 400 мкг [19]. Это соот-

5-метилтетрагидрофолат, в отличие от фолиевой кислоты, *in vivo* восстанавливает функцию эндотелиальных клеток у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, что происходит в результате стимуляции регенерации эндогенного тетрагидробиоптерина — кофактора фермента синтазы оксида азота.

ветствует 200 мкг чистой фолиевой кислоты.

Употребление обогащенных витамином продуктов питания может привести к повышению уровня неизменной фолиевой кислоты в плазме крови, поскольку практически невозможно контролировать потребление продуктов, обогащенных фолиевой кислотой. Существует один очевидный способ избежать этой ситуации, который заключается в том, чтобы добавки или обогащенные продукты содержали вместо фолиевой кислоты естественную форму витамина, а именно 5-метилтетрагидрофолат.

5-метилтетрагидрофолат в виде витамина или в обогащенных продуктах питания

Для того чтобы иметь возможность использовать 5-метилтетрагидрофолат в витаминных добавках или в обогащенных продуктах питания, необходимо преодолеть две технические проблемы: получить химическим путем природный изомер и его стабилизировать.

Получение природного изомера

Восстановление птеридинового кольца фолиевой кислоты до тетрагидро-формы приводит к возникновению асимметричной молекулы. Таким образом, традиционный химический синтез дает одинаковое количество обоих эписомов С-6, то есть биологически активного (6S) диастереомер-

ра и биологически неактивного (6R) диастереомера [20]. Именно данная смесь является исходным материалом для получения 5-метилтетрагидрофолата, который имеется в продаже и используется в добавках. Соответствующее ферментативное восстановление фолиевой кислоты до дигидрофолата и тетрагидрофолата дает только активный (6S) диастереоизомер. Когда фолаты синтезируются в растениях и бактериях, производится только активный диастереомер (6S), так что все существующие в природе восстановленные фолаты будут представлены именно этой формой. Только эта форма является биологически активной, она распознается всеми системами транспорта фолатов и задействуется во всех фолат-зависимых реакциях. Изомер (6R), будучи зеркальным отражением активной формы, не связывается ни с одним из биологически активных фолат-связывающих веществ и не связывается с системами транспорта. Аналогичным образом он не встраивается в активный участок фолат-зависимых ферментов. Таким образом, хотя его химические и физические свойства (например, стабильность, диффузия и растворимость) идентичны свойствам активного (6S) изомера, он полностью лишен какой-либо биологической функции. Следовательно, исходя из химических и биологических предпосылок, он пассивно всасывается в слизистой оболочке кишечника с той же скоростью, что и активный изомер. Он проникает в клетки с такой же скоростью, но не подвергается воздействию фермента метионин-синтазы. В отличие от активной формы, он не переходит в тетрагидро-форму, которая превращается в полиглутамат, удерживаемый клетками. В конце концов он выводится из организма, не выполнив никакой биологической функции. В некоторых научных исследованиях было установлено, что комбинация из двух изомеров терапевтически не оказывала никакого явно вредного воздействия. Однако невозможно абсолютно

точно предсказать, что данный диастереомер не будет взаимодействовать ни с одной из биологических систем. Несмотря на то что доказательств существования каких-либо проблем при использовании рацемической смеси не выявлено, очевидно, было бы лучше использовать только биологически активный (6S) диастереомер.

Стабилизация природного изомера
Молекула фолиевой кислоты отличается химической стабильностью [21]. Однако химические свойства молекулы сильно изменяются, если птеридиновое кольцо восстановлено до дигидро- или тетрагидро-формы. И дигидрофолат, и тетрагидрофолат чрезвычайно чувствительны к окислительному расщеплению молекулы в области связи C₉-N₁₀ с образованием двух продуктов распада: птеридина и p-аминобензоилглутамата [22]. Обе эти молекулы сами по себе неактивны и не могут биологическим путем обратно превратиться в какую-то активную форму фолата. Подключение группы к азоту N-5 оказывает стабилизирующий эффект на процесс окислительно-расщепления, поэтому 5-метилтетрагидрофолат не расщепляется, как тетрагидрофолат, однако он чувствителен к другому типу окислительного воздействия. Этот химический процесс сначала дает 5-метилдигидрофолат, который может подвергнуться обратному восстановлению до 5-метилтетрагидрофолата под воздействием фермента МТГФ-редуктазы (рис. 2). Хотя обычным исходным субстратом для этого фермента является 5,10-метилентетрагидрофолат, вероятно, что 5-метилдигидрофолат представляет собой промежуточную форму при получении 5-метилтетрагидрофолата, продукта реакции данного фермента. Подвергнувшаяся частичному окислению форма 5-метилдигидрофолата становится чувствительной к дальнейшему химическому окислению, которое включает перестройку кольца для образования нового производного. Сперва оно было



приписано структуре 4а-гидрокси-5-метилдигидрофолата [22], но позднее было определено, что у него иная химическая структура [23]. В любом случае данная структура абсолютно неактивна биологически. Кроме того, она ни химически, ни ферментативно не может быть превращена обратно в активный фолат.

Что касается стабильности 5-метилтетрагидрофолата, следует обратить внимание на два важных аспекта. Первый – вопрос его стабильности в препарате, который мог бы использоваться в витаминных добавках или добавляться в пищевые продукты в целях их обогащения витамином. Технически удалось добиться создания препарата, который представляется достаточно стабильным для этих целей. Второй аспект заключается в вопросе стабильности 5-метилтетрагидрофолата на разных этапах его поглощения и всасывания в организме, а также его общей биодоступности. Для получения ответа на эти вопросы нужна информация о возможной стабильности 5-метилтетрагидрофолата в кислой среде желудка и далее в кишечнике. Есть некоторые прогнозы относительно возможной стабильности в данных условиях: высока вероятность того, что он достаточно стабилен, чтобы оставаться активным на этих этапах. Однако условия окисления и химического воздействия, которые будут иметь место в ходе этого сложного процесса, трудно смоделировать. Для решения этого вопроса необходимо провести полное сравнительное исследование биодоступности фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата.

Возможные преимущества 5-метилтетрагидрофолата по сравнению с фолиевой кислотой в добавках или обогащенных продуктах питания

Сравнение природного витамина и провитамина

Одно из преимуществ 5-метилтетрагидрофолата по сравнению

с фолиевой кислотой заключается в том, что, учитывая одинаковую биодоступность и т.д., природная форма витамина предпочтительней, поскольку можно предположить, что эволюция гарантировала его безопасность и переносимость.

Терапия пернициозной анемии

Главное преимущество 5-метилтетрагидрофолата заключается в том, что он не маскирует пернициозную анемию. Любой 5-метилтетрагидрофолат, поступающий к клеткам костного мозга с дефицитом витамина B_{12} , предположительно, плохо метаболизируется и удерживается, потому что для метаболизма необходим витамин- B_{12} -зависимый фермент метионин. Как обсуждалось ранее, именно пониженная активность этого фермента или полное его отсутствие приводит к возникновению ловушки для такого клеточного фолата, как 5-метилтетрагидрофолат. Очевидно, что внутриклеточные полиглутаматы этой формы используются неэффективно. Кроме того, представляется вероятным, что 5-метилтетрагидрофолат моноглутамат не используется или не удерживается клетками с дефицитом витамина B_{12} , что, следовательно, не дает проходить синтезу ДНК в клетках костного мозга и, в свою очередь, предотвращает маскировку анемии.

Существуют два экспериментальных доказательства, свидетельствующие о том, что 5-метилтетрагидрофолат не вызывает реакцию костного мозга при дефиците витамина B_{12} . Во-первых, в трех отдельных исследованиях было показано, что костный мозг, взятый у людей с дефицитом витамина B_{12} , не реагирует на 5-метилтетрагидрофолат, хотя реагирует на фолиевую кислоту в отношении биосинтеза ДНК в клетках [24–26]. В этих исследованиях рассматривалась реакция недавно полученных клеток костного мозга *in vitro* посредством измерения повышения *de novo* биосинтеза пиримидина в срав-

нении со случаями добавления двух разных форм витамина [27]. Кроме того, есть исследование *in vivo* одного участника с дефицитом витамина B_{12} . У этого участника исследования было показано отсутствие гематологической реакции, измеряемой по количеству ретикулоцитов при приеме 5-метилтетрагидрофолата в дозе ~100 мкг в день в течение 10 дней. Не было установлено и реакции на внутривенное введение 100 мкг 5-метилтетрагидрофолата. Лечение внутривенным B_{12} вызвало стойкое повышение количества ретикулоцитов.

Снижение уровня гомоцистеина в плазме

Поскольку 5-метилтетрагидрофолат участвует в метаболизме гомоцистеина, представляется вероятным, что данная форма витамина будет, так же как фолиевая кислота, эффективно нормализовывать концентрации гомоцистеина в плазме, повышение которых, как показано многими клиническими исследованиями, является фактором риска развития сердечных заболеваний и инсульта [28].

Функция эндотелия

М.С. Verhaar и соавт. [29] выявили, что 5-метилтетрагидрофолат, в отличие от фолиевой кислоты, *in vivo* восстанавливает функцию эндотелиальных клеток у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Было высказано предположение, что это происходит в результате стимуляции регенерации эндогенного тетрагидробиоптерина, который, в свою очередь, может восстанавливать активность оксида азота.

Лечение психических заболеваний

В плацебоконтролируемом исследовании P.S. Godfrey и соавт. [30] было продемонстрировано значительное улучшение состояния 123 пациентов с острыми психическими расстройствами на фоне применения 5-метилтетрагидрофолата в дозировке 15 мг/сут в течение 6 месяцев в сравнении с плацебо. ☺

Литература
→ С. 62



Мифепристон – одна таблетка вместо трех в схеме прерывания беременности



На симпозиуме «Мифепристон – одна таблетка вместо трех в схеме прерывания беременности. Мировой опыт», прошедшем 24 мая с.г. в рамках II Конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», обсуждалась новая для российской клинической практики технология медикаментозного аборта с применением мифепристона в дозе 200 мг. Открывая заседание, председатель симпозиума профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ, д. м. н., засл. деятель науки РФ, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, напомнил коллегам, что до недавнего времени в России была разрешена 600-миллиграммовая доза мифепристона. В октябре прошлого года в Российской Федерации был зарегистрирован препарат Мифепристон 200 мг (1 таблетка в упаковке)¹. Это единственный в России

препарат, содержащий мифепристон, в инструкции по медицинскому применению которого разрешено применять одну таблетку (200 мг) для медикаментозного аборта в сочетании с аналогом простагландина через 36–48 часов. «На использование этой методики не требуется дополнительных разрешительных документов, что окончательно было подтверждено Письмом Минздравсоцразвития России № 12-1/10/2-2744 от 23.03.2012². Внедрение этой методики, – подчеркнул профессор В.Е. Радзинский, – позволит существенно снизить стоимость медикаментозного аборта, сделав данный метод более дешевым и доступным по сравнению с хирургическим абортом. Это, безусловно, открывает новые возможности для широкого применения медикаментозного аборта в отечественной акушерско-гинекологической практике». Вот почему обсуждение международного клинического опыта медикаментозного аборта с использованием низких доз мифепристона, состоявшееся в рамках симпозиума, оказалось столь актуальным и вызвало пристальный интерес у специалистов.

¹ Рег. уд. № ЛП-000914 от 18.10.2011.

² На основании Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

³ Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., Cheng L., Campana A. Medical methods for first trimester abortion // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 11. CD002855.

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Клиническое применение мифепристона в Китае

В своем докладе профессор Цзинь Ли (Jin Li, Китай, Пекин) детально остановилась на рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) схемах применения мифепристона для прерывания беременности в I и II триместрах, а также рассказала об опыте использования различных дозировок мифепристона в составе комбинированной терапии в Китае. Мифепристон – первый антигестаген – был разработан и лицензирован в 1980 г. французской компанией Roussel Uclaf. Проведенные в Европе клинические испытания препарата в качестве монотерапии при прерывании беременности в I триместре показали его 60-процентную эффективность. А результаты клинических испытаний применения мифепристона совместно с простагландином для прерывания беременности на ранних сроках продемонстрировали более высокую – 95-процентную – эффективность этой схемы терапии. Именно Франция стала первой страной, в которой уже с 1988 г. началось совместное использование мифепристона с простагландинами в клинической практике. В Китае этот метод медикаментозного аборта был внедрен в 1992 г., в США он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (United States Food and Drug Administration, FDA) в 2000 г. С тех пор метод медикаментозного аборта с использованием мифепристона в комбинации с простагландинами применяется в 32 странах мира, в том числе и в России. Ежегодно в Китае проводится от 12 до 16 млн медикаментозных аборт, из них 8,5 млн – с помощью мифепристона, выпускаемого компанией «Бейджинг Жижу Фармасьютикал». «В 1990-х в нашей стране применялась та же схема терапии, что и во Франции, – с использованием 600-миллиграммо-

вой дозы мифепристона. Однако результаты проведенных в Китае многочисленных многоцентровых исследований показали, что процент успешных полных аборт при применении дозы 600 мг и 150 мг мифепристона в комбинации с простагландином не различается и варьирует в диапазоне 88,7–97,3%», – отметила профессор Цзинь Ли (табл. 1). Профессор Цзинь Ли привела рекомендованные ВОЗ схемы применения мифепристона в сочетании с простагландинами при проведении медикаментозного аборта (рис. 1). Докладчик особо подчеркнула, что ВОЗ рекомендует применение фиксированной дозы мифепристона – 200 мг. В Кокрановском обзоре 2011 г.³ на основании результатов 58 клинических исследований эффективности различных доз комбинации мифепристон/



Профессор Цзинь Ли

простагландин были сделаны следующие выводы:

- дозы мифепристона 600 мг и 200 мг имеют сопоставимую эффективность в отношении числа полных аборт (4 исследования, ОР (относительный риск) 1,07; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,87–1,32);

Таблица 1. Эффективность применения различных дозировок мифепристона в качестве моно- и комбинированной терапии для прерывания беременности, согласно данным клинических исследований, проведенных в Китае*

Доза мифепристона	Простагландин	Количество случаев аборта	Полный аборт, %	Неполный аборт, %	Неудачи, %
600 мг	–	204	65,2	3,4	31,4
600 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	112	88,7	8,9	3,6
150 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	1572	91,1	4,9	4,0
150 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	н/д	93,0	4,3	1,7
150 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	н/д	92,0	5,8	0,8
150 мг	Мизопропростол 600 мкг	600	94,3	3,0	1,7
150 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	600	97,3	2,0	0,7
200 мг	Мизопропростол 600 мкг	600	94,6	2,7	2,0
150 мг	Карбопрост (PG05) 1 мг	17523	93,2	4,1	1,5
150 мг	Мизопропростол 600 мкг	н/д	93,3	3,9	1,7

* Адаптировано по: презентация группы экспертов, посвященная десятилетию выхода мифепристона на рынок Китая.

II Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»



Рис. 1. Схемы применения мифепристона в комбинации с простагландинами при медикаментозном аборте в зависимости от срока беременности (согласно рекомендациям ВОЗ)

- пероральный способ приема мизопроста менее эффективен (больше неудач), чем вагинальный (ОР 3,00; 95% ДИ 1,44–6,24), и ассоциируется с более высокой частотой развития таких побочных эффектов, как тошнота и диарея;
- сублингвальный и буккальный пути введения мизопроста по эффективности сопоставимы с вагинальным, но сопровождаются большим количеством нежелательных эффектов.

Исследования фармакокинетики мифепристона показали: препарат является дозозависимым, то есть его концентрация в крови через 72 ч после приема 100, 200, 400, 600 или 800 мг препарата не отличается. «Именно поэтому abortивная эффективность высокой дозы мифепристона идентична его низкой дозе, – подчеркнула профессор Цзинь Ли. – Официально в Китае в целях медикаментозного аборта разрешены два способа применения мифепристона». В первом случае назначается однократный прием

мифепристона в дозе 200 мг (1 таблетка), а через 36–48 часов – прием 600 мкг мизопроста перорально на пустой желудок или вагинально 1 мг карбопроста (PG05). Во втором случае назначается дробный прием дозы 150 мг мифепристона (6 таблеток по 25 мг в каждой) по следующей схеме:

- День 1. Прием утром 50 мг (2 таблетки), через 8–12 часов – следующий прием 25 мг (1 таблетка);
- День 2. Прием утром и вечером по 25 мг препарата (по 1 таблетке), либо утром – 50 мг (2 таблетки), а через 8–12 часов – 25 мг (1 таблетка);
- День 3. В 7.00 утра прием 25 мг (1 таблетка) мифепристона на

пустой желудок, через 1 час – прием простагландина.

По окончании курса пациентка госпитализируется на 6–8 часов для наблюдения.

«В настоящее время в китайской клинической практике распространение получила вторая схема, то есть дробный прием мифепристона в дозе 150 мг. Именно эта схема терапии оказалась наиболее оптимальной с точки зрения минимизации гормональной нагрузки на организм пациентки и стоимости процедуры», – уточнила профессор Цзинь Ли. Докладчик ознакомила участников симпозиума с результатами исследования T.D. Ngo и соавт. (2012), в котором изучалась эффективность (оценивалась по

Исследования фармакокинетики мифепристона показали: препарат является дозозависимым. Именно поэтому abortивная эффективность высокой дозы мифепристона идентична его низкой дозе.

⁴ Ngo T.D., Park M.H., Xiao Y. Comparing the World Health Organization-versus China-recommended protocol for first-trimester medical abortion: a retrospective analysis // Int. J. Womens Health. 2012. Vol. 4. P. 123–127.



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

параметру полных аборт) рекомендованной ВОЗ схемы медикаментозного аборта в I триместре беременности в сравнении с китайским протоколом⁴. Результаты ретроспективного анализа данных по медикаментозным абортам у 337 пациенток показали достоверно более значимую эффективность протокола ВОЗ по сравнению с протоколом, применяемым в Китае: 91% полных аборт против 77,7% соответственно. «Тем не менее, – считает профессор Цзинь Ли, – полученные данные следует рассматривать как предварительные, а для окончательного сравнения эффективности и приемлемости протоколов в дальнейшем необходимо провести широкомасштабное исследование».

Далее докладчик более детально остановилась на особенностях ведения пациенток, которым проводится медикаментозный аборт. В Китае показаниями для проведения пациентке медикаментозного аборта являются: маточная беременность с задержкой менструации < 49 дней, желание пациентки прервать беременность медикаментозно, наличие высокого риска при проведении хирургического аборта, а также страх или неуверенность пациентки перед хирургическим аборт. Перед процедурой врач проводит консультацию, выявляет показания и/или противопоказания к абарту, определяет срок беременности (тест мочи), проводит ультразвуковое исследование (УЗИ) и другие диагностические исследования. Пациентка получает полную информацию об эффективности аборта и обо всей процедуре. Пациентка обязательно подписывает информированное согласие на проведение аборта, затем с ней обсуждается дата приема препарата, сроки посещения врача, меры предосторожности. В Китае женщины принимают мифепристон в дозе 150 мг по вышеописанной схеме на дому. На третий день, после приема простагландина, когда происходит изгнание

плодного яйца, пациентка наблюдается в клинике. При отсутствии кровотечения/активного кровотечения пациентка выписывается из стационара. Через неделю она приходит на осмотр, во время которого врач проверяет, вышел ли эмбрион полностью. Через две недели назначается еще один – контрольный – осмотр. В случае если во время первого визита установлено, что изгнания плодного яйца не произошло, пациентке назначается хирургический аборт методом вакуум-аспирации (бесплатно). Стоимость медикаментозного аборта покрывается за счет меди-

цинского, материнского или коммерческого страхования.

«Таким образом, – сказала в заключение профессор Цзинь Ли, – 20-летний опыт применения медикаментозного аборта в Китае свидетельствует о безопасности и эффективности этого метода прерывания беременности на ранних сроках. Низкие дозы мифепристона (200 и 150 мг) так же эффективны, как и высокие (600 мг), в отношении достижения полного аборта. При этом в схемах комбинированной терапии предпочтение следует отдавать мизопростолу, вводимому вагинально».



Продлеваем жизнь, сохраняем здоровье!

Таков девиз крупнейшей китайской фармацевтической компании по производству гормональных препаратов «Бейджинг Жижу Фармасьютикал Ко., Лтд.». «Компания основана в 1969 г. Сегодня в ее составе – 17 производственных линий, – рассказывает директор компании госпожа Инь СЮИН (Yin Xuying). – Основные производственные подразделения «Бейджинг Жижу Фармасьютикал» располагаются в Пекине. В 2009 г. компания инвестировала 500 млн юаней в строительство нового завода для производства субстанций стероидных гормонов в г. Циньхуандо. На сегодняшний день завод имеет лицензии COS от Евросоюза и ВОЗ».

«Бейджинг Жижу Фармасьютикал Ко., Лтд.» – основной игрок на китайском рынке препаратов для планирования семьи. Так, компании принадлежит 60% рынка экстренных контрацептивов (левоноргестрел таблетки 0,75 мг, левоноргестрел таблетки 1,5 мг и мифепристон таблетки 10 мг), 58% рынка препаратов для прерывания беременности (мифепристон таблетки 25 мг). «Бейджинг Жижу Фармасьютикал» также специализируется на производстве большого количества субстанций (левоноргестрел, норгестрел, этинилэстрадиол, мифепристон, тиболон, гестоден, гестринон, эстриол, дезогестрел, тестостерон, эстрон и др.) и промежуточных продуктов. Компания имеет китайские и международные сертификаты (GMP, ISO9001:2000, ISO14001, OHSAS18001) на всю производимую ею продукцию, которая поставляется на рынки многих стран мира. Выпускаемые «Бейджинг Жижу Фармасьютикал» препараты мифепристон, мизопростол, левоноргестрел, этинилэстрадиол востребованы и применяются в России, Индии, Украине, Казахстане, Таджикистане, Кыргызстане, Замбии, Монголии и других странах мира. Широкая линейка высокотехнологичной продукции позволяет компании «Бейджинг Жижу Фармасьютикал» оставаться одним из наиболее конкурентоспособных производителей гормональных препаратов на мировом рынке.

Медикаментозный аборт в странах Восточной Европы



Профессор И.С. Савельева

По словам президента Восточно-Европейского альянса за репродуктивный выбор (EEARC), д. м. н., профессора кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии РУДН И.С. САВЕЛЬЕВОЙ, самый большой «прорыв» в снижении числа аборт в Европе за последние 20 лет произошел именно в странах Восточно-Европейского региона. Это обусловлено внедрением новых технологий, программ планирования семьи, развитием

эффективных и безопасных методов искусственного прерывания беременности, которые не оказывают такого негативного влияния на фертильность, как хирургические аборты с использованием острой кюретки.

На современном этапе развития медицины весь мир рассматривает медикаментозный аборт как наиболее безопасную технологию искусственного прерывания беременности, которая должна быть еще и широко доступной. «Доступность медикаментозного аборта определяется, прежде всего, законодательством страны, – подчеркнула Ирина Сергеевна. – Сегодня практически во всех странах Восточной Европы, кроме Польши и Литвы, где велико влияние католической церкви, зарегистрированы мифепристон и мизопропростол для проведения медикаментозного аборта».

В последнее время в странах Западной Европы и ряде стран Восточной в соответствии с рекомендациями ВОЗ в протоколах ведения медикаментозных аборт

тов доза мифепристона 600 мг снижена до 200 мг. Еще одна важная тенденция – легализация использования медикаментозного аборта дома. Увеличение доступности медикаментозного аборта для разных слоев населения достигается, в том числе, путем делегирования ряда полномочий, связанных с подготовительным этапом медикаментозного аборта, среднему медицинскому персоналу. «Это позволит сделать этот способ прерывания беременности доступным не только жителям крупных мегаполисов, но и отдаленных и малонаселенных регионов, – комментирует докладчик. – Данный пункт будет включен в новые рекомендации ВОЗ по медикаментозному аборту, которые появятся уже в этом году».

Профессор И.С. Савельева акцентировала внимание участников симпозиума на результатах ряда двойных плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Грузии, Армении, Азербайджане, Узбекистане в период с 2007 по 2010 г. при

Таблица 2. Эффективность схем медикаментозного аборта с применением мифепристона 200 мг в сочетании с мизопропростом в зависимости от дозы и путей введения простагландина, согласно данным клинических исследований, проведенных в Грузии, Армении, Азербайджане, Узбекистане

Показатель эффективности, %	Доза и путь введения мизопростола				
	Грузия		Армения	Азербайджан	Узбекистан
	400 мкг буккально (n = 442)	800 мкг буккально (n = 447)	800 мкг буккально (n = 459)	800 мкг буккально (n = 500)	400 мкг сублингвально (n = 450)
Полный аборт	96,6	96,2	95,8	97,6	95,3
Общее число хирургических вмешательств	3,4	3,8	4,2	2,4	4,7
Продолжающаяся беременность	1,1	0,7	2,0	1,0	1,1
Медицинские показания	0,5	1,1	–	–	0,9
Неполный аборт	1,1	1,3	1,1	0,6	1,6
Предпочтения пациентки	0,7	0,7	1,1	0,8	1,1



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

поддержке компании «Пенткрофт Фарма», в которых изучались различные протоколы медикаментозного аборта. В исследованиях приняли участие более 2600 женщин старше 18 лет со сроком беременности до 63 дней аменореи. Пациенткам назначался мифепристон в дозе 200 мг с приемом на дому, мизопропростол – 400 мкг буккально, или 800 мкг буккально, или 400 мкг сублингвально. Контроль эффективности терапии проводился через 12–15 дней после приема мифепристона. Все используемые схемы медикаментозного

аборта показали высокую эффективность (95,8–97,6%) (табл. 2). При применении 200 мг мифепристона в комбинации с 800 мкг мизопростола буккально отмечен наиболее высокий abortивный эффект (97,6% полных абортов), а также самый низкий показатель числа неполных абортов (0,6%) и хирургических вмешательств (2,4%).

Анализ данных по практическому применению медикаментозного аборта в странах Восточной Европы за 2011 г. показал, что только в России использовался мифепри-

стон в дозе 600 мг на сроке 42 дня аменореи.

Завершая выступление, профессор И.С. Савельева отметила, что сейчас в России созданы все предпосылки для усовершенствования протокола медикаментозного аборта, что позволит сделать этот метод прерывания беременности на ранних сроках эффективным, безопасным и доступным всем женщинам, желающим добровольно прервать незапланированную беременность и имеющим для этого необходимые показания.

Гнойно-септические осложнения после прерывания беременности в поздние сроки

Результаты социологических исследований свидетельствуют, что 50% всех беременностей в мире – незапланированные, а 25% – нежелательные. Как известно, наиболее оптимальным сроком прерывания беременности является I триместр. Аборты, проведенные на 13–22-й неделе гестации, относятся к поздним и считаются чрезвычайно опасными, поскольку практически всегда приводят к нарушению репродуктивного здоровья женщины.

Согласно данным, приведенным главным врачом Люберецкого родильного дома (Московская область), к. м. н. Т.Н. МЕЛЬНИК, из порядка 1 млн 236 тыс. абортов, ежегодно проводимых в России, более 25% приходится на II триместр беременности. В настоящее время для прерывания беременности в поздние сроки наиболее часто используются консервативные методы (амниоинфузии гипертонического раствора, амниоинфузии простагландинов, применение ламинарий с последующим введением окситоцина, антипрогестинов), а также хирургические (малое кесарево сечение, дилатация шейки матки с последующим удалением плода и инструментальным выскабливанием

стенки полости матки). Однако к самым щадящим следует отнести медикаментозный метод с применением мифепристона – препарата, который с 2000 г. входит в состав Реестра лекарственных средств РФ. Мифепристон блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов, восстанавливает чувствительность миометрия к окситоцину, потенцирует действие простагландинов, усиливает сократительную деятельность миометрия. В мировой практике прерывание беременности во II триместре с помощью мифепристона осуществляется по разным схемам, эффективность которых колеблется от 87 до 97% (табл. 3). В Люберецком роддоме, который специализируется на оказании



К. м. н. Т.Н. Мельник

помощи по прерыванию беременности тем женщинам, у которых обнаружены аномалии развития плода, не совместимые с жизнью, проведен ряд исследований эффективности консервативных ме-

Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую степень травматичности прерывания беременности методами амниоинфузий, что является основанием для их исключения из врачебной практики в пользу наиболее безопасного и эффективного медикаментозного метода прерывания беременности во II триместре.

гинекология

II Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

Таблица 3. Современные схемы медикаментозного аборта во II триместре, имеющие доказанную эффективность

Режим сочетанного приема мифепристона и простагландина	Эффективность (процент полных абортов)	Исследование
Мифепристон 200 мг орально, через 36 часов – мизопростол 800 мкг вагинально, затем мизопростол 400 мкг орально каждые 3 часа (не более 4 раз)	97%	H. El-Refaey и соавт., 1995
Мифепристон 200 мг орально, через 36 часов гемепрост 1 мг вагинально, повторные дозы каждые 6 часов (не более 4 раз)	88,5%	O.S. Tang и соавт., 1996
Мифепристон 200 мг орально, через 3 часа мизопростол 400 мкг орально или гемепрост 1 мг 6 раз	87,6%	H. El-Refaey и соавт., 1993; J.E. Dickinson и соавт., 1998; M. Nuutila, 1997

тодов прерывания беременности в поздние сроки. В одном из них приняли участие 300 беременных пациенток, из них у 288 женщин были диагностированы пороки развития плода, у 3 – ВИЧ, 9 пациенток имели социальные показате-

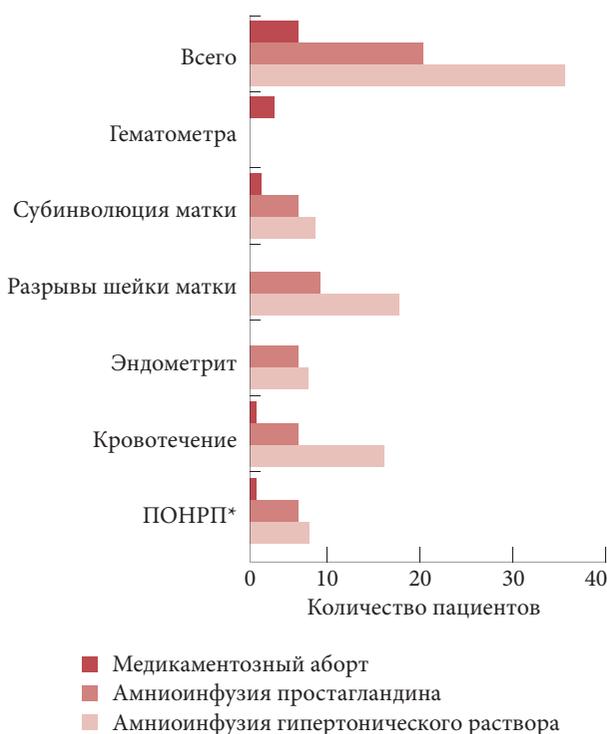
ния к прерыванию беременности. Пациентки были разделены на 2 равнозначные группы: 100 пациенткам 1-й группы назначалась амниоинфузия гипертонического раствора, 50 – амниоинфузия простагландина; 150 пациенткам 2-й группы – медикаментозное прерывание беременности с использованием мифепристона. Многолетний опыт применения медикаментозного аборта позволил специалистам Люберецкого роддома при поддержке Московского областного НИИ акушерства и гинекологии разработать собственную схему:

- мифепристон 600 мг перорально, по 1 таблетке (200 мг) через 4 часа;
- мизопростол 200 мкг перорально – через 12 часов.

Эта схема продемонстрировала свою эффективность во время исследования. «Использование данной схемы позволило нам исключить амниоинфузии, а также выскабливание стенок полости матки после прерывания беременности во II триместре. Обладая достаточно большим опытом прерывания беременности на позднем сроке, мы доказали, что продолжительность прерывания беременности медикаментозным способом во II триместре в 3–4 раза ниже, чем при амниоинфузиях, а эффективность этого метода составляет 99,3%», – пояснила докладчик. Однако, по мнению Татьяны Николаевны, об эффективности каждого

метода судят, прежде всего, по его ближайшим осложнениям. Результаты собственного исследования показали, что наиболее частые осложнения, такие как, например, кровотечения, разрыв шейки матки, эндометрит, отмечались после применения амниоинфузии гипертонического раствора и амниоинфузии простагландина, но они практически отсутствовали после медикаментозного аборта (рис. 2).

На фоне медикаментозного метода наблюдались лишь незначительные случаи субинволюции матки и гематометры. Последующее наблюдение за пациентками, которые в последние 4 года прошли процедуру прерывания беременности в поздние сроки в клинике с помощью консервативных методов, показало следующее: повторная беременность наступила у 9,9% из 44 женщин после амниоинфузии гипертонического раствора; у 10,6% из 44 женщин – после амниоинфузии простагландина; у 15% женщин из 252 – после медикаментозного аборта. «Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую степень травматичности прерывания беременности методами амниоинфузий, что является основанием для их исключения из врачебной практики в пользу наиболее безопасного и эффективного медикаментозного метода прерывания беременности во II триместре», – подчеркнула Т.Н. Мельник.



* ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Рис. 2. Осложнения после прерывания беременности в поздние сроки медикаментозным методом и при помощи амниоинфузии гипертонического раствора или простагландина

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»



Д. м. н. Г.Б. Дикке

В 2012 г. доктором медицинских наук, заслуженным деятелем науки и образования Г.Б. ДИККЕ проводятся интерактивные лекции на основе кейс-метода (клинические случаи из практики) на тему: «Восстановительный период после медикаментозного аборта: осложнения, лечение и профилактика», во время которых слушатели отвечают на поставленные жизнью вопросы путем голосования с помощью пультов. Эта лекция всегда вызывает большой интерес аудитории.

«Мы суммировали результаты голосования, – рассказывает Галина Борисовна, – и вот какие результаты получили».

Объем и продолжительность кровопотери (скудные выделения) после приема мизопростала не являются свидетельством прерывания беременности или ее продолжения, тем не менее около 20% врачей готовы были выполнить инструментальную ревизию полости матки ранее контрольных сроков определения эффек-

Восстановительный период после медикаментозного аборта: осложнения, лечение и профилактика

тивности метода. Большинство врачей (80%) адекватно расценивают клиническую картину послеабортного периода и соотносят ее с данными ультразвуковой картины, однако лишь половина из них готовы к консервативному ведению пациентки при наличии большого количества детрита в полости матки или задержке отслоившегося плодного яйца, предпочитая активную хирургическую тактику (рис. 3).

В некоторых медицинских центрах, где выполняется медикаментозный аборт, отмечается тенденция к излишнему контролю за течением процесса опорожнения полости матки с помощью метода УЗИ, частота которого достигает в некоторых клиниках 5–7 раз в течение 2 недель, что приводит к гипердиагностике неполного аборта и повышению частоты неоправданных инструментальных вмешательств (например, до 50% в одном частном медицинском центре г. Екатеринбург). Более 40% врачей (в том числе преподаватели профильных кафедр) считают необходимым проведение исследования методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) при визуализации детрита в полости матки, что не предусмотрено протоколом медикаментозного аборта (рис. 4).

90% врачей не рассматривают возможность использования метода определения бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГЧ) для оценки эффективности медикаментозного аборта (как альтернативы УЗИ) или в сомнительных случаях (рис. 5).

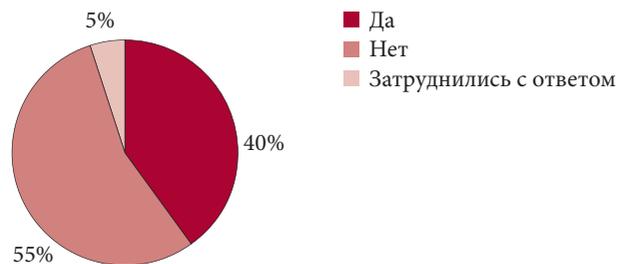


Рис. 3. Ответы на вопрос «Показана ли инструментальная ревизия полости матки, если толщина эндометрия (М-Эхо) превышает 7–8 мм на 14-е сутки после медикаментозного аборта?»

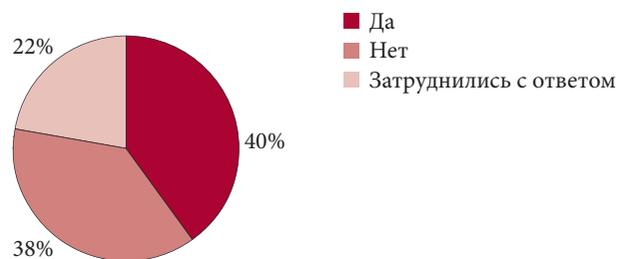


Рис. 4. Ответы на вопрос «Следует ли выполнять доплерографию при визуализации в полости матки остатков хориальной ткани?»



Рис. 5. Ответы на вопрос «Ультразвуковой контроль в оценке эффективности медикаментозного аборта. Возможна ли альтернатива?»

Объем и продолжительность кровопотери (скудные выделения) после приема мизопростала не являются свидетельством прерывания беременности.

II Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

- Перерыв в кормлении на 14 дней
- Перерыв в кормлении на 7 дней
- Перерыв в кормлении на 3 дня
- Перерыв в кормлении на 6 часов
- Затруднились с ответом

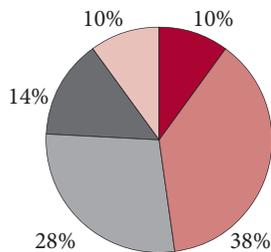


Рис. 6. Ответы на вопрос «На какой срок при выполнении медикаментозного аборта у кормящей матери необходимо сделать перерыв в кормлении?»

- Начать использовать КОК в день приема простагландина или на следующий день
- Начать прием КОК после контрольного осмотра врачом (10–14-й день), убедившись в том, что беременность прервана
- Начать прием КОК в первый день следующего менструального цикла после медикаментозного аборта

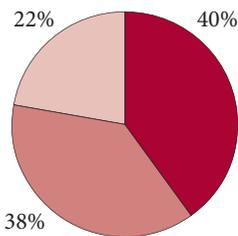


Рис. 7. Ответы на вопрос «Когда следует начать принимать КОК после медикаментозного аборта?»

- Нет, беременность следует прервать
- Да, пролонгирование беременности возможно при условии, что женщина будет предупреждена о возможности рождения больного ребенка

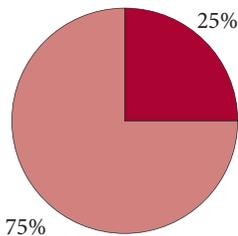


Рис. 8. Ответы на вопрос «Возможно ли пролонгирование беременности после неудавшейся попытки медикаментозного аборта?»

- Неправильно
- Затруднились с ответом
- Правильно

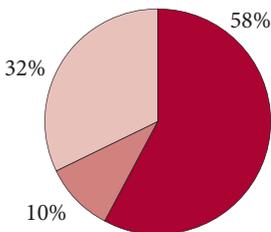


Рис. 9. Суммарное количество голосов, полученных при ответах на все вопросы во время интерактивной лекции «Восстановительный период: осложнения, лечение, профилактика» путем голосования с помощью пультов

Лишь 14% респондентов оказались осведомлены об особенностях фармакокинетики мифепристона и мизопростол у лактирующих женщин и возможности прекращения кормления грудью только на 6 часов. Остальные посоветовали бы своим пациенткам прекратить кормить ребенка грудью на 7–14 дней, согласно инструкции по медицинскому применению препаратов. Интересно отметить, что 28% врачей посоветовали бы сделать перерыв на 3 дня (как это указано в инструкции к Миропристону, без учета 7 дней перерыва, рекомендованных при использовании препарата мизопростол) (рис. 6). Половина врачей испытывали затруднения в выборе средств контрацепции и сроков их назначения после использования медикаментозного аборта. Так, без малого 50% врачей назначили бы комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с 14-го дня после приема мифепристона/мизопростол после оценки эффективности аборта методом УЗИ – как раз в дни предполагаемой овуляции, создавая, таким образом, риск наступления повторной нежелательной беременности (рис. 7). Прием КОК должен быть рекомендован в первый день менструального цикла, то есть в день приема мизопростол (или на следующий день), либо, если гормональный контрацептив не был назначен в эти сроки, с первого дня очередного (следующего) менструального цикла, а с началом половой жизни в цикле прерывания следует рекомендовать использование презерватива. Несмотря на возможное тератогенное действие мизопростол, 75% ответов врачей свидетельствовали о положительном решении вопроса о пролонгировании беременности при условии, что женщина будет предупреждена о возможности рождения больного ребенка (рис. 8). Суммарное количество ошибок, допущенных врачами во время

опроса, показано на рис. 9. «Сравнительный анализ ответов врачей, распределенных по группам в зависимости от места работы, показал, что лучше всех осведомлены о методах обеспечения безопасности аборта, об особенностях выполнения вакуумной аспирации и медикаментозного аборта и ведения восстановительного периода врачи медицинских организаций частных форм собственности», – комментирует Г.Б. Дикке.

Заключение

Докладчики, опираясь на данные клинических исследований, показали, что медикаментозное прерывание беременности с использованием мифепристона – высокоэффективный и безопасный метод как в I, так и во II триместрах. Низкие дозы мифепристона (200 мг), используемые в мире согласно рекомендациям ВОЗ для прерывания беременности на ранних сроках, имеют сопоставимую с высокими дозами препарата (600 мг) abortивную эффективность.

Подводя итоги симпозиума и последующей за выступлениями дискуссии, профессор В.Е. Радзинский подчеркнул, что внедрение в российскую клиническую практику схемы медикаментозного аборта с применением 200 мг мифепристона – 1 таблетки вместо 3 – это революция, которая позволит существенно снизить стоимость метода и в конечном итоге даст возможность российским женщинам планировать свою беременность без ущерба для репродуктивного здоровья. «А отставание схемы с использованием 600 мг – это удел коммерсантов, зарабатывающих деньги на аборте и здоровье женщин. Не получится!». Однако, по словам В.Е. Радзинского, для широкого внедрения новой технологии «...возможно, придется противостоять собственному опыту, каким бы большим он ни был».

Репродуктивный
выбор ?



Блестящее решение:
Мифепристон 200 мг

ВСЕГО
ОДНА
ТАБЛЕТКА



ЗАО "ПЕНТКРОФТ ФАРМА"
Тел./факс:(495)788-77-46

www.ru486.ru
www.mva.ru
www.misoprostol.ru



Литература

В.Н. СЕРОВ, В.Л. ТЮТЮННИК, О.И. МИХАЙЛОВА Особенности терапии плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен малого таза

1. Аржанова О.Н. Лечение плацентарной недостаточности у беременных с антифосфолипидным синдромом и варикозной болезнью // *Consilium medicum. Женское репродуктивное здоровье*. 2006. № 6. С. 28–31.
2. Соколян А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 25 с.
3. Baptiste-Roberts K., Salafia C.M., Nicholson W.K. et al. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008. Vol. 23. № 8. P. 44.
4. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение гипотрофии плода и плацентарной недостаточности // *Фармакотерапия гестоза*. СПб., 2005. С. 378–400.
5. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 2. С. 7–10.
6. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200. № 6. P. 613–619.
7. Morris R.K., Selman T.J., Verma M. et al. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152. № 1. P. 3–12.
8. Краснополяский В.И., Логанова Л.С., Туманова В.А. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности // *Акушерство и гинекология*. 2006. № 1. С. 13–16.
9. Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
10. Amato N.A., Maruotti G., Scillitani G. et al. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation // *Minerva Ginecol.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 357–367.
11. Gerber S., Hohlfeld P., Viquerat F. et al. Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short- and long-term fetal morbidity and mortality // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 126. № 1. P. 20–26.
12. Fatemi H.M., Bourgain C., Donoso P. et al. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 5. P. 1260–1263.
13. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 5. P. 462–469.
14. Wyatt K., Dimmock P., Jones P. et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review // *BMJ*. 2001. Vol. 323. № 7316. P. 776–780.
15. Shoham Z., Leong M. Progesterone Support in IVF Patients. Results of > 50,000 IVF treatment cycles // www.ivf-worldwide.com/survey/survey-progesterone-results.html.

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА Современные методы контрацепции: что нового?

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога

1. Allen W.M. The isolation of crystalline progestin // *Science*. 1935. Vol. 82. № 2118. P. 89–93.
2. Slotta K.H. Reindarstellung der Hormine aus dem corpus luteum // *Berichte Deutsche chemische Gesellschaft*. 1934. Vol. 67. № 7. P. 1270–1273.
3. Bernstein R., van de Weijer P.H. Progestogens: pharmacological characteristics and clinically relevant differences // *Eur. Menopause J.* 1996. Vol. 3. № 4. P. 266–271.
4. Education Levels Rising in OECD Countries but Low Attainment Still Ham pers Some. OECD. // www.oecd.org/document/31/0,3343,en_2649_34487_33710751_1_1_1_1,00.html
5. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 448 с.
6. Nelson A.L., Westhoff C., Schnare S.M. et al. Real-world patterns of prescription refills for branded hormonal contraceptives: a reflection of contraceptive discontinuation // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. № 4. P. 782–787.
7. Nahum G.G., Parke S., Wild I. Efficacy and tolerability of a new oral contraceptive containing estradiol and dienogest [abstract] // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. Suppl. 4. P. 15.
8. Mansour D., Nelson A., Parke S. Abstract and oral presentation at 8th Congress of the European Society of Gynecology, 10–13 September 2009, Rome, Italy // www.seg2009.com/congressonline/swf/0183.html
9. Palacios S., Wildt L., Parke S. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 149. № 1. P. 57–62.
10. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* Vol. 117. № 4. P. 777–787



Литература

8. Parke S., Nahum G., Mellinger U. et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest [abstract] // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. Suppl. 4. P. 12–13.
9. Ahrendt H.J., Makalová D., Parke S. et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel // *Contraception.* 2009. Vol. 80. № 5. P. 436–444.
10. **Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА**
Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза
1. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 1. С. 18.
2. Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинакс при лечении неспецифического вагинита // *Гинекология.* 2009. Т. 11. № 1. С. 13–17.
3. Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания, передаваемого половым путем // *Вісник морської медицини.* 2000. № 3. С. 28–32.
4. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // *Trials.* 2011. Vol. 12. P. 239.
5. Leppäluoto P.A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011. Vol. 90. № 12. P. 1302–1306.
6. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Лазарева О.В. Бактериальный вагиноз // *Лечащий врач.* 2008. № 6. С. 61–66.
7. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // *Фарматека.* 2005. № 2. С. 20–24.
8. Eschenbach D.A. Vaginitis including bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 4. № 6. P. 389–391.
9. Sobel J., Peipert J.F., McGregor J.A. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 9. № 1. P. 9–15.
10. Анкирская А.С. Микробиология влагалища и профилактика акушерской патологии // *Гинекология.* 1999. Т. 1. № 3. С. 80–82.
11. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки. М.: Медицина, 1997. С. 82–85.
12. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Муравьева В.В. и др. Препарат тиберал в лечении бактериального вагиноза // *Гинекология.* 2006. Т. 8. № 4. С. 44–47.
13. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 165. № 4. Pt. 2. P. 1210–1217.
14. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 1999. 414 с.
15. ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 216–217.
16. Livengood C.H. 3rd, Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. № 2. P. 515–520.
17. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women // *Compr. Ther.* 1999. Vol. 25. № 6–7. P. 335–346.
18. Eschenback D.A., Hiller S.L. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 158. № 4. P. 819–828.
19. Playford E.G., Sorrell T.C. Optimizing therapy for Candida infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 28. № 6. P. 678–688.
20. Горбасенко Н.В. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза // www.health-ua.org/archives/woman/37.html.
21. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции // *Гинекология.* 2005. Т. 7. № 2. С. 32–34.
22. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. № 5. Pt. 1. P. 1013–1023.
23. Verboon-Macielek M.A., Gerards L.J., Stoutenbeek P., van Loon A.M. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001. Vol. 145. № 4. P. 153–156.
24. Sobel J.D. Bacterial vaginosis // www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis.
25. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р., Фоханова И.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза // *Гинекология.* 2010. Т. 12. № 2. С. 44–48.
26. Meizoso T., Rivera T., Fernandez-Acenero M.J. et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 77–79.
27. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему // *Гинекология.* 2005. Т. 7. № 1. С. 29–33.
28. Рюттгерс Х. Бактериальный вагинит: защита от инфекции и уровни секреторного иммуноглобулина во влагалище после иммунизации Солкотриховаком // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 4. С. 219–222.
29. Malazy O.T., Shariat M., Heshmat R. et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 46. № 4. P. 399–404.
30. Дранник Г.Н. Лиофилизат Солкотриховак в лечении генитальных инфекций у женщин // *Аптека.* 2002. № 4. С. 12–18.
31. Modak T., Arora P., Agnes C. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011. Vol. 5. № 5. P. 353–360.
32. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Amer. J. Med.* 1983. Vol. 74. № 1. P. 14–22.
33. Венцовский Б.М., Цыпкун А.Г., Бакшеев С.Н. и др. Эффективность применения вакцины Солкотриховак у женщин с трихомонозом, бактериальным вагинозом и вагинальным кандидозом // *Здоровье женщины.* 2004. № 2. С. 1–5.
34. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation // *J. Clin. Microbiol.* 1991. Vol. 29. № 2. P. 297–301.
35. Большаков И.Н., Цхай В.Б., Полянская Р.Т. Способ местного лечения бактериального вагиноза. 2004. Патент 2236851.
36. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Эхо, 2010. С. 425.



Литература

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии

1. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза: клиническая лекция // Гинекология. 2001. Т. 3. № 6. С. 201–205.
2. Муравьева В.В., Анкирская А.С. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе // Акушерство и гинекология. 1996. № 6. С. 27–30.
3. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. Т. 5. № 4. С. 44–47.
4. Жаров Е.В., Серов В.Н., Голубева О.Н., Архипова В.И. Эффективность Полижинакса при лечении неспецифического и кандидозного вульвовагинита // Здоровье женщины. 2009. № 8. С. 38–39.
5. Бруа М.Л. Место комбинированных антибиотиков местного действия в лечении грибковых и смешанных вагинитов // Качество жизни. Медицина. 2004. № 3.
6. Абакарова П.Р. Опыт применения препарата «Полижинакс» при лечении неспецифических и смешанных вульвовагинитов // Гинекология. 2007. Т. 9. № 3. С. 8–9.
7. Одебер А.Ж.М. Применение Полижинакса для профилактики цервик-вагинальных инфекций у беременных женщин // Здоровье женщины. 2009. № 7. С. 256–258.
8. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Гинекология. 2000. № 2. Т. 2. С. 57–59.

А.В. ЛЕДИНА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ Остеопороз у женщин: профилактика и лечение

1. Lirani-Galvão A.P., Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2010. Vol. 54. № 2. P. 171–178.
2. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 6. С. 240–244.
3. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 3. С. 2–6.
4. Huiskes R., Ruimerman R., van Lenthe G.H., Janssen J.D. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone // Nature. 2000. Vol. 8. № 405. P. 704–706.
5. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. № 2. P. 115–137.
6. Matsumoto T., Kuriwaka-Kido R., Kondo T. et al. Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling // Endocr. J. 2012. Vol. 59. № 2. P. 91–101.
7. Martin R.M., Correa P.H. Bone quality and osteoporosis therapy // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2010. Vol. 54. № 2. P. 186–199.
8. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // Bone. 2008. Vol. 42. № 2. P. 246–249.
9. Щеплягина Л.А., Мусеева Т.Ю. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 6. С. 29–31.
10. Hwang S.Y., Putney J.W. Jr. Calcium signaling in osteoclasts // Biochim. Biophys. Acta. 2011. Vol. 1813. № 5. P. 979–983.
11. Nieves J.W. Osteoporosis: the role of micronutrients // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 81. № 5. P. 1232S–1239S.
12. Fenton T.R., Lyon A.W., Eliazziw M. et al. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis // Nutr. J. 2009. Vol. 15. № 8. P. 41.
13. Смоляр В.И. Рациональное питание // К.: Наукова думка, 1991. 368 с.
14. Farrell V.A., Harris M., Lohman T.G. et al. Comparison between dietary assessment methods for determining associations between nutrient intakes and bone mineral density in postmenopausal women // J. Am. Diet. Assoc. 2009. Vol. 109. № 5. P. 899–904.
15. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn // J. Nutr. 2003. Vol. 133. № 5. Suppl. 2. P. 1693S–1699S.
16. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health // Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep.). 2007. Vol. 158. P. 1–235.
17. Gallagher J.C., Rapuri P.B., Smith L.M. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 1. P. 51–58.
18. Delvin E.E., Salle B.L., Glorieux F.H. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis // J. Pediatr. 1986. Vol. 109. № 2. P. 328–334.
19. Specker B., Ho M.L., Oestreich A. et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China // J. Pediatr. 1992. Vol. 120. № 5. P. 733–739.
20. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Роль кальция и витамина Д в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов // РМЖ. 2004. Т. 12. № 7. С. 476–479.
21. Van den Bergh J.P., Bours S.P., van Geel T.A., Geusens P.P. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis // Curr. Osteoporos. Rep. 2011. Vol. 9. № 1. P. 36–42.
22. Clarke B.L., Khosla S. Female reproductive system and bone // Arch. Biochem. Biophys. 2010. Vol. 503. № 1. P. 118–128.
23. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Малышева О.И., Дрожжина К.А. Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 6. С. 257–260.
24. Suzuki Y., Whiting S.J., Davison K.S. et al. Total calcium intake is associated with cortical bone mineral density in a cohort of postmenopausal women not taking estrogen // J. Nutr. Health Aging. 2003. Vol. 7. № 5. P. 296–299.
25. Lo S.S., Fan S.Y. Bone loss associated with long-term use of depot medroxyprogesterone acetate // Hong Kong Med. J. 2005. Vol. 11. № 6. P. 491–495.
26. Schrager S., Paddock E., Dalby J., Knudsen L. Contraception in Wiconsin: a review // WMJ. 2010. Vol. 109. № 6. P. 326–331.
27. Berenson A.B., Radecki C.M., Grady J.J. et al. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. № 4. P. 576–582.



Литература

28. Black A.J., Topping J., Durham B. et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 3. P. 557–563.
29. Janakiraman V., Ettinger A., Mercado-Garcia A. et al. Calcium supplements and bone resorption in pregnancy: a randomized crossover trial // *Am. J. Prev. Med.* 2003. Vol. 24. № 3. P. 260–264.
30. More C., Bhattoa H.P., Bettembuk P., Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 106. № 2. P. 209–213.
31. Kalkwarf H.J., Specker B.L. Bone mineral changes during pregnancy and lactation // *Endocrine.* 2002. Vol. 17. № 1. P. 49–53.
32. Kovacs C.S., Kronenberg H.M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation // *Endocr. Rev.* 1997. № 18. P. 832–872.
33. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation // *Ann. Rev. Nutr.* 2000. № 20. P. 249–272.
34. Roberts J.M., Balk J.L., Bodnar L.M. Nutrient involvement in preeclampsia // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 5. Suppl. 2. P. 1684–1692.
35. Cooper C., Harvey N., Cole Z. et al. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009. Vol. 646. P. 31–39.
36. Cooper C., Harvey N., Javaid K. et al. Growth and bone development // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2008. Vol. 61. P. 53–68.
37. Ginsberg J.S., Kowalchuk G., Hirsh J. et al. Heparin effect on bone density // *Thromb. Haemost.* 1990. Vol. 64. № 2. P. 286–289.
38. Javier R.M., Sibilia J., Durckel J., Kuntz J.L. Drug-induced osteopathies // *J. Radiol.* 1999. Vol. 80. № 7. P. 709–713.
39. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C., Hughes G.R. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? // *Lupus.* 2001. Vol. 10. № 9. P. 597–600.
40. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update // *Lupus.* 2002. Vol. 11. № 10. P. 680–682.
41. Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.F. et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. № 2. P. 254–257.
42. Shaughnessy S.G., Hirsh J., Bhandari M. et al. Histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats // *Blood.* 1999. Vol. 93. № 4. P. 1231–1236.
43. Le Templier G., Rodger M.A. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008. Vol. 14. № 5. P. 403–407.
44. Deruelle P., Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy: how safe are they? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19. № 6. P. 573–577.
45. Bultink I.E., Vis M., van der Horst-Bruinsma I.E., Lems W.F. Inflammatory rheumatic disorders and bone // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 224–230.
46. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rev. Bras. Reumatol.* 2012. Vol. 52. № 4. P. 580–593.
47. Rizzoli R., Adachi J.D., Cooper C. et al. Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2012. Aug 10. [Epub ahead of print].
48. De Nijs R.N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options // *Minerva Med.* 2008. Vol. 99. № 1. P. 23–43.
49. Sadat-Ali M., Alelq A.H., Alshafei B.A. Osteoporosis prophylaxis in patients receiving chronic glucocorticoid therapy // *Ann. Saudi Med.* 2009. Vol. 29. № 3. P. 215–218.
50. De Bakker P.M., Manske S.L., Ebacher V. et al. During sideways falls proximal femur fractures initiate in the superolateral cortex: evidence from high-speed video of simulated fractures // *J. Biomech.* 2009. Vol. 42. № 12. P. 1917–1925.
51. Hernandez C.J., Beaupré G.S., Carter D.R. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2003. Vol. 14. № 10. P. 843–847.
52. Khosla S., Melton L.J. 3rd, Achenbach S.J. et al. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 3. P. 885–891.
53. Garriguet D. Bone health: osteoporosis, calcium and vitamin D // *Health Rep.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 7–14.
54. Siris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E. et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 22. P. 2815–2822.
55. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз // *Consilium Medicum.* 2002. Т. 4. № 8. С. 4–11.
56. Clarke B.L., Khosla S. Physiology of bone loss // *Radiol. Clin. North Am.* 2010. Vol. 48. № 3. P. 483–495.
57. Cawthon P.M. Gender differences in osteoporosis and fractures // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2011. Vol. 469. № 7. P. 1900–1905.
58. Melton L.J. 3rd, Christen D., Riggs B.L. et al. Assessing forearm fracture risk in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 1161–1169.
59. Underwood B.A., Deckelbaum R.J., Akabas S.R. Women and micronutrients: addressing the gap throughout the life cycle // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 1187S.
60. Bone fractures after menopause / ESHRE Capri Workshop Group // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. № 6. P. 761–773.
61. Peters B.S., Martini L.A. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010. Vol. 54. № 2. P. 179–185.
62. Stransky M., Rysava L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis // *Physiol. Res.* 2009. № 58. Suppl. 1. P. 7–11.
63. Khajuria D.K., Razdan R., Mahapatra D.R. Drugs for the management of osteoporosis: a review // *Rev. Bras. Reumatol.* 2011. Vol. 51. № 4. P. 365–371, 379–382.
64. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 19. P. 1434–1441.
65. Лесняк О.М. Лекарственные препараты для лечения остеопороза // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 3. № 2. С. 112–118.
66. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis // *Bull. World Health Organ.* 2003. Vol. 81. № 9. P. 657–664.



Литература

67. *Daly R.M.* Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly // *Nutrients*. 2010. Vol. 2. № 9. P. 1005–1017.
68. *Morris H.A.* Osteoporosis prevention: a worthy and achievable strategy // *Nutrients*. 2010. Vol. 2. № 10. P. 1073–1074.
69. *Heaney R.P., Recker R.R., Watson P., Lappe J.M.* Phosphate and carbonate salts of calcium support robust bone building in osteoporosis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 1. P. 101–105.
70. *Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W. et al.* Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population // *JAMA*. 1993. Vol. 270. № 22. P. 2693–2698.
71. *Ward M., McNulty H., McPartlin J. et al.* Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease can be effectively reduced by physiological amounts of folic acid // *QJM*. 1997. Vol. 90. № 8. P. 519–524.
72. *Scott J.M., Weir D.G.* Homocysteine and cardiovascular disease // *QJM*. 1996. Vol. 89. P. 561–563.
73. *Mason J.B.* Folate status: effects on carcinogenesis // *Folate in health and disease* / Ed. by L. Bailey. N.Y.: Marcel Dekker, 1995. P. 361–378.
74. *Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al.* Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses' Health Study // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129. № 7. P. 517–524.
75. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998. P. 1–68.
76. *Bailey S.W., Ayling J.E.* Total chemical synthesis of chirally pure (6S)-tetrahydrofolic acid // *Methods in Enzymology* / Ed. by D.B. McCormick, J.W. Suttie, C. Wagner. N.Y.: Academic Press, 1997. P. 3–16.
77. The biochemistry of folic acid and related compounds / Ed. by R.L. Blakley. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1969. P. 76–96.
78. *Gapski G.R., Whiteley J.M., Hennekens F.M.* Hydroxylated derivatives of 5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolate // *Biochemistry*. 1971. Vol. 10. № 15. P. 2930–2934.
79. *Mager H.I., Berends W.* Activation and transfer of oxygen VIII. Autooxidative ring contraction of blocked dihydroalloxazines and tetrahydropteridines in the presence of H₂, 18O and 18O₂ // *Tetrahedron Lett.* 1973. Vol. 41. P. 4051–4052.
80. *Metz J., Kelly A., Swett V.C. et al.* Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B₁₂-deficient humans // *Br. Med. J.* 1968. Vol. 14. № 6. P. 575–592.
81. *Ganeshgura K., Hoffbrand A.V.* The effect of deoxyuridine, vitamin B₁₂, folate and alcohol on the uptake of thymine and on the deoxynucleoside triphosphate concentrations in normal and megaloblastic cells // *Br. J. Haematol.* 1978. Vol. 40. № 1. P. 29–41.
82. *Zittoun J., Marquet J., Zittoun R.* Effect of folate and cobalamin compounds on the deoxyuridine suppression test in vitamin B₁₂ and folate deficiency // *Blood*. 1978. Vol. 51. № 1. P. 119–128.
83. *Gutstein S., Bernstein L.H., Levy L., Wagner G.* Failure of response to N5-methyltetrahydrofolate in combined folate and vitamin B₁₂ deficiency. Evidence in support of the «folate trap» hypothesis // *Am. J. Dig. Dis.* 1973. Vol. 18. P. 142–146.
84. *Weir D.G., Scott J.M.* Homocysteine as a risk factor for cardiovascular and related disease: nutritional implications // *Nutr. Res. Rev.* 1998. Vol. 11. № 2. P. 311–338.
85. *Verhaar M.C., Wever R.M., Kastelein J.J. et al.* 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia // *Circulation*. 1998. Vol. 97. № 3. P. 237–241.
86. *Godfrey P.S., Toone B.K., Carney M.W. et al.* Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate // *Lancet*. 1990. Vol. 336. № 8712. P. 329–395.

Дж. СКОТТ

Метилтетрагидрофолат – превосходная альтернатива фолиевой кислоте

1. *McPartlin J., Weir D.G., Scott J.M.* Folic acid: physiology, dietary sources and requirements // *Encyclopaedia of Human Nutrition* / Ed. by M.J. Sadler, B. Caballero, J.J. Strain. London: Academic Press, 1998. P. 803–811.
2. *Scott J.M., Weir D.G.* Folate/Vitamin B₁₂ interrelationships // *Essays in Biochemistry*. Vol. 28 / Ed. by K.F. Tipton. London: Portland Press, 1994. P. 63–72.
3. *Shane B.* Folate chemistry and metabolism // *Folate in health and disease* / Ed. by L. Bailey. N.Y.: Marcel Dekker, 1995. P. 1–22.
4. *Mitchell H.K., Snell E.E., Williams R.J.* The concentration of «folic acid» // *J. Am. Chem. Soc.* 1941. Vol. 63. P. 2284.
5. *Kelly P., McPartlin J., Goggins M. et al.* Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements // *Am. J. Clin. Nutrition*. 1997. Vol. 65. № 6. P. 1790–1795.
6. *Scott J.M., Weir D.G.* The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia // *Lancet*. 1981. Vol. 2. № 8242. P. 337–340.
7. *Bergmann S., Vladimir S., Ratter F. et al.* Adenosine and homocysteine together enhance TNF-mediated cytotoxicity but do not alter activation of nuclear factor- κ B in L929 cells // *J. Immunol.* 1994. Vol. 153. № 4. P. 1736–1743.
8. *Buccellato F.R., Miloso M., Braga M. et al.* Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin-deficient rats are TNF-alpha-mediated // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. № 2. P. 297–304.
9. *Chanarin I.* The Megaloblastic Anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979. P. 198–229.
10. *Savage D.G., Lindenbaum J.* Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects // *Baillieres Clin. Haematol.* 1995. Vol. 8. № 3. P. 657–678.
11. *Scott J.M., Weir D.G., Kirke P.* Folate and neural tube defects // *Folate in health and disease* / Ed. by L.B. Bailey. N.Y.: Marcel Dekker, 1994. P. 329–360.
12. *Wald N.J., Watt H.C., Law M.R. et al.* Homocysteine and ischaemic heart disease: results of a prospective study with implications on prevention // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. № 8. P. 862–867.
13. *Perry I.J., Refsum H., Morrise R.W. et al.* Prospective study of serum total homocysteine concentrations and risk of stroke in middle aged British men // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8987. P. 1395–1398.



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

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» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

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 (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

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

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) _____	

Препараты: Фероглобин В12, Остеокеа, Прегнакеа. Адрес: Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сибирская, д. 10. Контакт: +7 (495) 988-3927. E-mail: info@vitabiotics.ru. Сайт: www.vitabiotics.ru. Препараты: Фероглобин В12, Остеокеа, Прегнакеа. Адрес: Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сибирская, д. 10. Контакт: +7 (495) 988-3927. E-mail: info@vitabiotics.ru. Сайт: www.vitabiotics.ru.

Прегнакеа

BRITAIN'S
№1 FORMULA
FOR PREGNANCY

До зачатия,
во время беременности,
в период грудного вскармливания



Прегнакеа



Прегнакеа — это:

капсулы

- Прегнакеа обеспечивает эффективную поддержку женского организма до зачатия, во время беременности и в период грудного вскармливания.
- Препарат Прегнакеа содержит только самые необходимые микронутриенты в оптимальных количествах и максимально безопасных формах для поддержания естественного хода беременности и реабилитации организма матери в послеродовой период.

крем

- Прегнакеа крем не только борется с уже появившимися растяжками, но и обеспечивает профилактику нарушения естественной структуры кожи во время и после беременности.
- В состав крема входят только натуральные компоненты, которые разглаживают, тонизируют и смягчают кожу, возвращая телу упругость и красоту.

Прегнакеа

В самые важные месяцы жизни матери и ребёнка.

Feroglobin[®]

B12

Железное
ЗДОРОВЬЕ
и жизненная
АКТИВНОСТЬ



Новое поколение препаратов для здорового кроветворения

Фероглобин — это:

- Оптимальный подход к лечению и профилактике анемии различного генеза;
- Максимальная эффективность за счет дополнительных микронутриентов;
- Удобная форма приема: сироп с приятным вкусом для детей с года и взрослых, а также капсулы для взрослых.

Фероглобин В12

Osteocare[®]

Больше чем просто кальций



BRITAIN'S
№1 FORMULA
FOR BONES

КАЛЬЦИЙ
МАГНИЙ
ЦИНК
ВИТАМИН D3

Остеокеа — это:

кальцевый препарат последнего поколения в наиболее биодоступной форме.

Дополнительные микронутриенты обеспечивают максимальную эффективность:

- Цинк улучшает костную минерализацию и участвует в обновлении костной ткани;
- Присутствие магния помогает избежать нежелательных эффектов кальция;
- Витамин D3 улучшает усваиваемость кальция.

Единственный полноценный кальцевый препарат в готовой жидкой форме с приятным апельсиновым вкусом для взрослых и детей с 6 лет.

Остеокеа

Мы знаем, как сделать легче заботу о здоровье

ООО «Витабиотикс»

115201 г. Москва, Каширский проезд, д. 21, стр. 10
Тел./факс: +7 (495) 988-3927. E-mail: info@vitabiotics.ru
www.vitabiotics.ru | www.perfectil.ru | www.menopace.ru

VITABIOTICS Ltd

1 Apsly Way, London NW2 7HF, England
Tel./fax: +44 (0) 20 8955 2600/01
www.vitabiotics.com


VITABIOTICS
WHERE NATURE MEETS SCIENCE

БАД. Не является лекарством. Перед применением необходимо ознакомиться с информацией на упаковке.

DR. REDDY'S

femibion®

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**

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

Рег. уд. № 77.99.11.003.E.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. № 77.99.23.3.Y.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