

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

18
2013

*акушерство и
гинекология №2*

Актуальное интервью

Профессор М.А. ГОМБЕРГ о современных возможностях диагностики, лечения и профилактики ИППП

Клинические исследования

Возможности агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в восстановлении репродуктивной функции после миомэктомии

Клиническая эффективность

Преимущества джозамицина в терапии уреаплазменной инфекции

Итраконазол в лечении и профилактике кандидозного вульвовагинита

Лекции для врачей

Тактика ведения преждевременных родов

Урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузе: этиология, патогенез и клинические симптомы



НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



Рег. ул.: П№012028/01 от 23.01.12

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях уrogenитального тракта^{1-5, 9}
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно российским и международным рекомендациям^{6, 7, 9}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М.: Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
7. Lanjouw E, et al. Available from http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamyd_2010.pdf
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П№012028/01 от 23.01.12)

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147. Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53, 54, 57.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Реклама

rus/wipr/06.2012/ksht/018

Эффективная
фармакотерапия. 18/2013.
Акушерство
и гинекология. № 2

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СЕНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор
А. ЗИМЕНКОВА

Журналист
С. ЕВСТАФЬЕВА

Дизайнер
А. ВАСЮК

Фотосъемка
И. ЛУКЬЯНЕНКО

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

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

© **Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»**
ISSN 2307-3586

127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17500 экз.

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

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

Профессор М.А. ГОМБЕРГ: «Главная задача Гильдии – распространить среди практикующих врачей знания о современных возможностях диагностики, лечения и профилактики ИППП» 4

Лекции для врачей

А.А. ГАВИСОВА, М.А. ТВЕРДИКОВА, В.Л. ТЮТЮННИК
Современный взгляд на проблему уреоплазменной инфекции 8

Т.Э. КАРАПЕТЯН, А.А. ВЕРЕСОВА
Особенности терапии кандидозного вульвовагинита 14

В.Н. СЕРОВ, В.Л. ТЮТЮННИК, А.А. БАЛУШКИНА
Способы терапии угрожающих преждевременных родов 20

О.И. МИХАЙЛОВА, А.А. ВЕРЕСОВА
Особенности послеродовой контрацепции в современных условиях 26

И.В. КУЗНЕЦОВА
Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция 32

Клинические исследования

А.Н. ПЛЕХАНОВ, Н.А. ТАТАРОВА, Г.Б. РЯБИНИН, Ю.А. ШИШКИНА
Восстановление репродуктивной функции у женщин после консервативной миомэктомии 42

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА
Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе 48

И.Н. ЗУЙКОВА, А.Е. ШУЛЬЖЕНКО
Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии 54

Н.А. ТАТАРОВА, М.В. ШАМАНИНА, Х.С. СОХАДЗЕ
Влияние эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений у женщин в послеродовом периоде 62

Клиническая эффективность

Е.В. ШИХ
Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минерального комплекса Остеокеа с целью профилактики нарушений ремоделирования костной ткани 68

О.М. КУРБАЧЕВА, С.М. ШВЕЦ
Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии 74

Editorial Council

N.Yu. ARBATSKAYA, V.Ye. BALAN,
N.V. VARTAPETOVA, O.A. GROMOVA,
I.O. MAKAROV, S.A. LEVAKOV,
I.B. MANUKHIN, L.Ye. MURASHKO,
V.N. PRILEPSKAYA, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, O.A. SAPRYKINA,
I.S. SIDOROVA, N.A. TATAROVA,
Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Publishing House**
ISSN 2307-3586

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager

Ye. KONEVA
kakoneva@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA,
1redaktor@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

Professor M.A. GOMBERG: 'Main mission of the Guild is to diffuse up-to-date information for the physicians on the diagnosis, treatment and prevention of Sexually Transmitted Diseases' 4

Review

A.A. GAVISOVA, M.A. TVERDIKOVA, V.L. TYUTYUNNIK
Current approaches to management of ureaplasma infection 8

T.E. KARAPETYAN, A.A. VERESOVA
Therapy of vulvovaginal candidiasis 14

V.N. SEROV, V.L. TYUTYUNNIK, A.A. BALUSHKINA
Strategy of treatment of threatened preterm labor 20

O.I. MIKHAYLOVA, A.A. VERESOVA
Postpartum contraception in the modern world 26

I.V. KUZNETSOVA
Menstrual cycle during the late reproductive period: disorders
and rational correction 32

Clinical studies

A.N. PLEKHANOV, N.A. TATAROVA, G.B. RYABININ, Yu.A. SHISHKINA
Restoration of reproductive function in women after conservative myomectomy 42

V.Ye. BALAN, L.A. KOVALYOVA
Combination treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary
tract infections in postmenopausal women 48

I.N. ZUYKOVA, A.Ye. SHULZHENKO
Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance
and treatment strategies 54

N.A. TATAROVA, M.V. SHAMANINA, Kh.S. SOKHADZE
Influence of endocrine pathology on the development of anxiety and depressive
disorders in the postpartum period 62

Clinical efficacy

Ye.V. SHIKH
Medical and pharmacological aspects of administration of vitamin and mineral
complex Osteocare for the prevention of abnormal bone remodeling 68

O.M. KURBACHYOVA, S.M. SHVETS
Allergic rhinitis and pregnancy: current treatment options 74



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России



Правительство
Свердловской
области



Евразийский конгресс Медицина, фармация и общественное здоровье 2013

с международным участием

г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 года,
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

I. Актуальные вопросы применения лекарственных средств в:

- акушерстве и гинекологии
- аллергологии
- вакцинопрофилактике
- гастроэнтерологии
- дерматовенерологии
- иммунологии
- кардиологии
- косметологии
- неврологии и психиатрии
- нефрологии
- онкологии
- офтальмологии
- педиатрии и неонатологии
- пульмонологии
- реаниматологии и анестезиологии
- репродуктологии
- стоматологии
- терапии
- урологии
- эндокринологии

II. Фармация и общественное здоровье:

- Актуальные вопросы законодательства в области надлежащей фармацевтической практики.
- Современные достижения экспериментальной и клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологии.

Интеграция наук во имя человека

Генеральный спонсор



Главный спонсор



Спонсор



Информационная поддержка



МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК



БУДЬ ЗДОРОВ!
ВАСА СЕРВИСНАЯ ЭКСПЕРТОЛОГИЯ ЗДОРОВЬЯ

Всегда Ваш журнал!

Фармацевтический
ВЕСТНИК

Оператор Конгресса

Группа компаний «ММ Форум» (ООО «ММ») — организатор
крупномасштабных мероприятий в сфере здравоохранения на Урале
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81
www.2mforum.ru e-mail: med@ymama.ru



Профессор М.А. ГОМБЕРГ: «Главная задача Гильдии – распространить среди практикующих врачей знания о современных возможностях диагностики, лечения и профилактики ИППП»

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), остаются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено высокой заболеваемостью, а также тяжелыми осложнениями, которые могут вызывать ИППП, вплоть до необратимого нарушения репродуктивной функции у мужчин и женщин. О необходимости международного и междисциплинарного подхода к решению проблем, связанных с ИППП, о современных возможностях диагностики и терапии этих инфекций – в беседе с президентом Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ», доктором медицинских наук, профессором кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Михаилом Александровичем ГОМБЕРГОМ.



– Инфекции, передаваемые половым путем, – проблема, актуальная для всего мирового медицинского сообщества. Как она решается на международном уровне?

– Еще в 1923 г. был создан Международный союз по борьбе с ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI). Он на сегодняшний день является одной из самых авторитетных международных организаций, занимающихся медицинскими, научными, социальными и эпидемиологическими вопросами борьбы с ИППП. IUSTI – официальный партнер и консультант ВОЗ – организует регулярные международные и региональные конференции по проблеме ИППП, издает экс-

пертные клинические рекомендации по их диагностике и лечению. Без профессионального (не только междисциплинарного, но и международного) взаимодействия специалистов невозможно выработать единый подход к совершенствованию стандартов лабораторного контроля, организации эффективной профилактики и повышению качества медицинской помощи больным ИППП. Именно поэтому, как и IUSTI-World, российское отделение европейской ветви IUSTI «ЮСТИ РУ» объединяет экспертов в самых различных областях (акушерства и гинекологии, урологии, дерматовенерологии, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, эпидемиологии, лабораторной диагности-

ки, иммунологии, молекулярной биологии и др.). Все наши усилия направлены на то, чтобы распространить среди практикующих врачей знания о современных возможностях диагностики, лечения и профилактики ИППП.

– Что предпринимается для достижения этой цели?

– Повышению квалификации специалистов в том числе способствует участие в крупных научно-практических конференциях с международным участием по ИППП, которые теперь проводятся и в нашей стране. Так, уникальным для профессионального сообщества стало проведение совместной конференции двух крупнейших региональных от-



Актуальное интервью

делений IUSTI – Европы и Азии. Конференция состоялась в рамках II Международного конгресса Евроазиатской ассоциации дерматовенерологов, проходившего в 2012 г. в Москве. В ходе заседания были представлены самые новые данные по эпидемиологии ИППП, обсуждались проблемы ИППП в России и за рубежом, стандарты современной лабораторной диагностики, основанная на доказательной медицине тактика терапии ИППП при беременности и ВИЧ-инфекции, вопросы оптимизации управления репродуктивным здоровьем и ряд других тем. Отмечу, что заседания конгресса проходили на русском и английском языках, с блестящим синхронным переводом, что позволило российским специалистам активно принимать участие в обсуждении этих важных вопросов. В марте 2013 г. в рамках Международного форума дерматовенерологов и косметологов в Москве состоялся симпозиум Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ». В симпозиуме приняли участие ведущие отечественные и зарубежные ученые – специалисты в области венерологии, лабораторной диагностики, акушерства и гинекологии, дерматологии, вирусологии и др. Экс-президент IUSTI-World, а ныне президент Международного общества по исследованиям в области ИППП (International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, ISSTD) Ангелика Стари (Австрия) представила последние достижения в области диагностики и лечения хламидийной и гонokokковой инфекции. Джонатан Росс из Великобритании осветил основные положения недавно опубликованных Европейских рекомендаций по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Джонатан Росс является основным автором этих рекомендаций, поэтому его доклад вызвал особый интерес. Президент IUSTI-World Радж Пател (Великобритания) выступил на симпозиуме Российского герпес-

форума с докладом о современных проблемах герпетической инфекции.

– Какие мероприятия, организованные IUSTI, ожидаются в ближайшее время?

– 2–3 июня 2013 г. в Одессе в рамках III Конгресса Евроазиатской ассоциации дерматовенерологов пройдет День IUSTI. Для практикующих врачей-дерматовенерологов будет организован обучающий семинар по вопросам последних достижений мировой науки и практики в диагностике и лечении ИППП. После теоретической части состоится разбор клинических случаев и задач, предоставленных самими слушателями. В таком формате ничего подобного в IUSTI еще не проводилось. Кроме того, участники семинара смогут пообщаться со спикерами в непринужденной обстановке благодаря синхронному русско-английскому переводу. Среди ведущих европейских специалистов в семинаре примут участие президент IUSTI-World доктор Радж Пател (Великобритания), его соотечественник Кит Рэдклифф – директор IUSTI-Europe, а также профессор Ангелика Стари (Австрия). Подробную информацию об этом мероприятии можно найти на сайте www.eaad2013.org.

Наконец, главное событие этого года – это совместный Мировой конгресс IUSTI-World и ISSTD, который состоится в Вене с 14 по 17 июля. Впервые два основных мировых конгресса по венерологии будут проходить одновременно на одном континенте и в одном городе.

– Еще одним направлением деятельности «ЮСТИ РУ» является популяризация важнейших международных документов, которые затрагивают проблему ИППП...

– Да, на нашем сайте уже выложены Европейские рекомендации по диагностике и лечению хламидийной инфекции, гонореи,

генитального герпеса (на русском языке). Например, все зарегистрированные пользователи могут ознакомиться с Европейскими рекомендациями IUSTI по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. Эти рекомендации, опубликованные в 2010 г. в рамках новой редакции Европейского руководства по ИППП, являются наиболее полным и современным подобного рода документом в мировой практике. В них подробно описаны и обоснованы все положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики урогенитальной хламидийной инфекции с позиции доказательной медицины.

– Чем вызвано такое внимание к хламидийной инфекции?

– По данным ВОЗ, во всем мире ежегодно регистрируется около 90 млн новых случаев заражения хламидийной инфекцией, при этом согласно ежегодным отчетам Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) заболеваемость стремительно возрастает. Однако более чем в 50% случаев у мужчин и почти в 90% случаев у женщин хламидийная инфекция протекает бессимптомно, поэтому реальная распространенность инфекции еще выше.

Поражение урогенитального тракта человека вызывают только *C. trachomatis*, причем не все известные 15 серотипов, а только некоторые из них. Такое разнообразие среди хламидий может стать косвенной причиной недооценки или переоценки их роли как возбудителей урогенитальных инфекций. Это связано с тем, что широко распространенные серологические методы диагностики, если они не типоспецифичны, не позволяют дискриминировать виды хламидий. В таком случае положительные серологические тесты на хламидии, обитающие, к примеру, в легких, неопытные врачи могут трактовать как наличие у пациен-

гинекология

Актуальное интервью

та передаваемых половым путем *C. trachomatis*, что будет серьезной диагностической ошибкой.

– **Какие методы диагностики рекомендуются использовать?**

– Ведущая роль при идентификации *C. trachomatis* сегодня принадлежит методам амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), поскольку их преимущества перед другими диагностическими методами подтверждены во множестве исследований. Особенно важно, что МАНК позволяют выявить инфекцию при бессимптомной форме заболевания, в том числе не сопровождающейся лабораторными признаками воспаления урогенитального тракта.

И мужчинам, и женщинам, инфицированным *C. trachomatis*, также следует пройти обследование и на другие ИППП: как минимум на гепатит В, гонорею, сифилис и ВИЧ-инфекцию, тем более что риск развития ВИЧ на фоне хламидийной инфекции достоверно выше. Больным хламидиозом, особенно при персистирующем и рецидивирующем течении заболевания, стоит обследоваться и на *Mycoplasma genitalium*. Этот возбудитель также передается половым путем и вызывает клинические проявления, схожие с теми, которые сопутствуют инфекции *C. trachomatis*, включая воспалительные заболевания органов малого таза. Подчеркну, что целенаправленное обследование – это главное условие проведения адекватной терапии.

– **Что входит в алгоритм лечения хламидийной инфекции?**

– Для предупреждения серьезных осложнений хламидийной инфекции необходимо начать терапию как можно раньше. Стратегия лечения определяется в зависимости от того, насколько выражен воспалительный процесс, какие очаги поражения имеются у пациента, как давно он болен, получал ли он ранее терапию и насколько она была успешна, есть ли основания ожидать персистенции инфекции.

Кроме того, для женщин важным фактором при назначении лечения является наличие/отсутствие беременности.

Основными антибиотиками, указанными во всех мировых руководствах по лечению хламидийной инфекции, являются тетрациклины и макролиды. Подчеркну, что эритромицин больше не относится к числу препаратов, рекомендованных для лечения хламидиоза даже у беременных. Из рекомендаций по лечению хламидийной инфекции также были исключены фторхинолоны.

Надо иметь в виду, что терапия азитромицином в дозе 1 г однократно может быть рекомендована только при моноинфекции *C. trachomatis*, но такие случаи встречаются крайне редко. Кроме того, азитромицин в дозе 1 г не эффективен при инфекции, вызванной *M. genitalium*, в этих случаях необходимы другие схемы терапии – например, джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.

Джозамицин – это еще один макролид, который включен в рекомендации. Джозамицин демонстрирует универсальную активность в отношении наиболее распространенных возбудителей ИППП – *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и *M. hominis*. *M. hominis* не относится к ИППП, но часто им сопутствует, поэтому элиминация этого возбудителя также желательна при наличии признаков воспаления.

Джозамицин уже более 20 лет применяется в европейских странах и отличается высокой эффективностью и безопасностью. Если бы джозамицин был зарегистрирован в США, он непременно нашел бы свое место и в рекомендациях CDC.

– **Как осуществляются диагностика и лечение хламидийной инфекции у беременных?**

– Ведущие руководства по ведению больных хламидийной инфекцией рекомендуют проводить рутинный скрининг беременных

на *C. trachomatis* в регионах с высокой заболеваемостью. При выявлении *C. trachomatis* у беременных лечение является обязательным, поскольку урогенитальная хламидийная инфекция может приводить к преждевременным родам, а также развитию конъюнктивита и пневмонии у новорожденных.

По мнению экспертов, основанному на строгом анализе клинических и лабораторных, в том числе токсикологических, тератологических и эмбриотоксических, исследований, а также с учетом сложившейся в России практики, для лечения беременных с хламидийной инфекцией рекомендовано использование ограниченного числа препаратов. Из макролидов возможно назначение джозамицина или азитромицина, из группы бета-лактамов – амоксициллина. Сохранение амоксициллина в этом перечне в большей степени обусловлено безопасностью его применения у беременных, чем его эрадикационным потенциалом. Между тем джозамицин давно и успешно применяется в Европе у беременных и детей, поскольку не оказывает тератогенного и мутагенного действия.

Еще раз отмечу, что включение какого-либо препарата в авторитетные международные руководства или исключение его из них осуществляется на основании солидной доказательной базы. Эксперты рекомендуют назначение только тех препаратов, которые доказали свою эффективность в сравнительных рандомизированных исследованиях и по результатам метаанализа таких исследований. Именно поэтому практикующие врачи, определяя стратегию терапии, могут без опасений руководствоваться подобными рекомендациями. Напомню, что самые новые данные и международные рекомендации по лечению ИППП, можно найти на сайте www.iusti.ru, где также доступна информация о международных (мировых и региональных) конгрессах IUSTI. 📍

DISCOVERYMED

VI Междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

с симпозиумами: «Генетические аспекты репродукции»
и «Заболевания шейки матки»



28-29 мая 2013 г.

с 10.00 до 17.00

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

МАСТЕР КЛАСС

по кольпоскопии, патологии
шейки матки и деструктивным
методам лечения с разбором
клинических ситуаций

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 28 апреля 2013 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте urgyn@yandex.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).

Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.



Оргкомитет конференции:

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



¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России

² Центральная клиническая больница Российской академии наук

Современный взгляд на проблему уреаплазменной инфекции

А.А. Гависова¹, М.А. Твердикова², В.Л. Тютюнник¹

Адрес для переписки: Виктор Леонидович Тютюнник, v_tioutiounnik@oparina4.ru

В статье приводятся основные характеристики уреаплазм, рассматриваются методы диагностики, лечения и профилактики уреаплазменной инфекции. Отмечается необходимость своевременного выявления как специфических, так и неспецифических возбудителей с целью назначения оптимальной антибактериальной терапии. Особое внимание уделено антибиотику группы макролидов – джозамицину, который рекомендован ведущими российскими экспертами в качестве препарата первого ряда для лечения уреаплазменной и микоплазменной инфекции и при своевременном назначении позволяет добиться полного излечения в 97,5% случаев.

Ключевые слова: уреаплазменная инфекция, микоплазменная инфекция, беременные, джозамицин

В последние десятилетия значительно возросла частота уреаплазменной и микоплазменной инфекции, которая у женщин чаще всего поражает мочеполовую систему. Однако специалисты до сих пор сомневаются, можно ли считать уреаплазмоз отдельным заболеванием, так как его возбудитель обнаруживается

во влагалище у здоровых женщин в 60%, а у новорожденных девочек – в 30% случаев [1, 2].

Основные характеристики класса *Mollicutes*

Первые представители класса *Mollicutes* были описаны в 1896 г. Е. Nocard и Е. Roux в качестве возбудителя атипичной

плеввропневмонии у крупного рогатого скота, но детальное исследование этих микроорганизмов стало проводиться только с начала 1960-х гг., когда были предложены первые искусственные питательные среды для культивирования микоплазм. До этого времени было принято считать, что микоплазмы являются L-формами бактерий. Это не позволяло рассматривать их как самостоятельную таксономическую единицу в классификации микроорганизмов. Введение метода ДНК-гибридизации в микробиологическую практику в начале 1970-х гг. позволило доказать, что микоплазмы являются самостоятельной группой, получившей название класс *Mollicutes* [3, 4].

Класс *Mollicutes* – это прокариоты без клеточной стенки, не способные синтезировать а-Е-диаминопимелиновую кислоту, в результате чего они осмотически неустойчивы и проявляют пластичность и разнообразие форм. Для представителей класса *Mollicutes* (микоплазмы, ахолеплазмы, спиоплазмы, уреаплаз-



мы, анаэроплазмы) характерен ряд особенностей, уникальных для прокариот:

- чрезвычайно простая организация клетки, имеющая минимальное количество органелл;
- отсутствие клеточной стенки;
- самое низкое соотношение Г+Ц (гуанин + цитозин) пар оснований в их ДНК, наименьший среди прокариот размер генома (0,5–1,0 МДа).

На твердой питательной среде эти микроорганизмы образуют колонии с плотным врастающим в агар центром и более светлой периферией, размер колоний варьирует от 50 до 500 мкм. Поверхностную часть колонии обычно составляют более крупные клетки, а центральную, более глубинную часть – мелкие, оптически более плотные [2, 5].

Размножение микоплазм происходит путем обычного деления клеток, распада нитей на кокковидные клетки, при этом процесс деления микоплазм в общем не отличается от такового у других бактерий.

Будучи факультативными паразитами, микоплазмы зависят от хозяина по широкому спектру питательных веществ, поэтому растут на комплексной среде, в которой роль большинства компонентов определить сложно.

В качестве источника энергии *Mollicutes* используют способность к гидролизу аргинина и переработке глюкозы. Последний процесс идет по типу гликолиза, и его результатом является продукция молочной кислоты. *Ureaplasma* spp. гидролизует мочевины с образованием аммиака и углекислого газа.

Для роста и размножения все *Mollicutes* нуждаются в многокомпонентных средах, содержащих стеролы, предшественники нуклеиновых кислот, как минимум 12 аминокислот и витамины группы В [3, 4].

Уреаплазмы, как представители микоплазм, принадлежат к царству *Procarriota*, отделу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, они входят в порядок *Mycoplasmatales*, семейство

Mycoplasmataceae и объединяются в род *Ureaplasma*. В этот род входят *U. urealyticum* и *U. diversum*. При этом паразитом человека является *U. urealyticum*, а *U. diversum* выявляют у крупного рогатого скота и других животных [2, 6].

Ureaplasma urealyticum впервые была выделена М. Shepard в 1954 г. от больного негонеомонококковым уретритом. Своеобразие биологии уреоплазм выражается также в их относительно быстром росте. Кривая роста уреоплазм совпадает с таковой у микоплазм в латентной фазе и ранней логарифмической фазе, однако стационарная фаза достигается за 16–18 часов. Оптимум pH ростовой среды для уреоплазм ниже, чем для большинства микоплазм, и составляет 6,0–6,5. На плотной среде уреоплазмы лучше культивируются в атмосфере газовой смеси, состоящей из 95% N₂ и 5% CO₂ либо 5% O₂, 10% CO₂ и 85% N₂. Согласно электронно-микроскопическим наблюдениям клетки *U. urealyticum* можно разделить на 3 типа: малые (120–150 нм) – с гомогенной цитоплазмой и множеством рибосом; средние (500–750 нм) – с рибосомами по периферии; большие – с оптически более плотной неомогенной цитоплазмой и выраженным нуклеоидом.

Уреаплазмы не редуцируют тетразол и не обладают каталазной активностью. Они отличаются от других представителей *Mollicutes* способностью синтезировать как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты. Уреаплазмы продуцируют пигмент гипоксантин – продукт пуринового обмена, обладают растворимым бета-гемолизинном, активным в отношении эритроцитов кролика и морской свинки. С помощью специфических антисывороток удалось выделить 14 серотипов *U. urealyticum*. Эти серотипы можно объединить в 2 биовара – Parvo и T-960. К биовару Parvo относятся серотипы 1, 3, 6 и 14; к биовару T-960 – 2, 4, 5, 7–13 [1, 4]. В настоящее время интенсивно исследуется роль биова-

В отличие от многих других антибиотиков джозамицин (Вильпрафен®) хорошо проникает внутрь клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами.

ров в развитии патологических проявлений уреоплазменной инфекции. Предполагается, что биовар Parvo является более патогенным, чем биовар T-960.

В настоящее время считается, что патогенные свойства уреоплазм проявляются при определенных состояниях организма, которые характеризуются снижением сопротивляемости к действию патогенных агентов и определяются их способностью прикрепляться к эпителию слизистых оболочек, образованием эндо- и экзотоксинов и других токсически действующих химических соединений. Факторами патогенности для *U. urealyticum* являются:

1. Адгезины – поверхностные компоненты клеток, функция которых – связывание клеток микроорганизма с клетками-мишенями макроорганизма. Они играют решающую роль в развитии начальной стадии процесса. Адгезия микоплазм к клеткам-мишеням происходит в 2 этапа: 1-й – этап неспецифического взаимодействия; 2-й – этап лиганд-рецепторного взаимодействия (функцию лиганда выполняет адгезин, функцию рецептора – соответствующие структуры мембраны клетки-мишени гликопротеиновой природы). Адгезины могут обладать антигенными свойствами и быть видо- и серотипоспецифичными. Получены сведения об адгезии уреоплазм к человеческим эпителиальным клеткам, эритроцитам и сперматозоидам. Последние исследования показывают наличие у уреоплазм нескольких адгезинов.

2. Протеаза IgA человека. Обнаружено, что протеазы *U. urealyticum* расщепляют IgA человека на 2 фрагмента, по массе соответствующих Fc- и Fab-фрагментам. В результате воздействия протеаз иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреоплазм и предотвращать развитие инфекции.

3. Фосфолипазы. В мембране уреоплазм были обнаружены фосфолипазы A1, A2 и C, причем активность фосфолипазы A2 от 60 до 300 раз выше, чем у фосфолипазы A1. Предполагается, что эти фосфолипазы при инфицировании плода и плаценты гидролизуют фосфолипиды мембраны клеток плаценты, что приводит к увеличению количества свободной арахидоновой кислоты и к активации синтеза простагландинов.

4. Уреаза. Как уже было отмечено выше, *U. urealyticum* обладают уреазной активностью. При гидролизе мочевины образуется аммиак, который оказывает токсический эффект на клетки-мишени.

Для уреоплазменной инфекции характерна длительная персистенция. *U. urealyticum* может вызвать острую инфекцию, однако в большинстве случаев наблюдаются латентные формы инфекции. Специфическая терапия способствует купированию клинических признаков, однако элиминация возбудителя часто не происходит, при этом острая форма инфекции переходит в латентную. Персистирую-

щие уреоплазмы могут активироваться под влиянием различных факторов (присоединение инфекции другой этиологии, изменение иммунного статуса организма). Факторами риска инфицирования *U. urealyticum* являются молодой возраст, низкий социально-экономический статус, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, использование оральных контрацептивов, беременность [5].

Статистически достоверных данных о распространенности *U. urealyticum* в разных странах мира среди различных групп населения очень мало, однако известно, что частота колонизации уреоплазмой мочеполювых органов у женщин значительно выше (до 60%), чем у мужчин. Отдельные исследования позволяют сделать вывод о наличии *U. urealyticum* у клинически здоровых лиц. Уреоплазмы входят в состав индигенной (облигатной) микрофлоры влагалища с детского возраста. Доказано, что колонизационная частота зависит от сексуальной активности женщины, в подростковом периоде жизни частота выявления возрастает с 8–10% у девушек с отсутствием половых контактов в анамнезе до 23–55,4% после начала половой жизни.

Среди гинекологических больных *U. urealyticum* выявляется в 49–55% случаев, это может быть связано с наличием клинической симптоматики у женщин и более частым скрининговым обследованием [7, 8]. Уреоплазменная инфекция может сопровождаться воспалительными процессами гениталий, приводящими к бесплодию, прерыванию беременности, преждевременным родам, пренатальной патологии плода, а также вызывать уретриты, простатиты и бесплодие у мужчин [9].

Уреоплазмоз входит в число тех инфекций, на которые женщине следует обследоваться до предполагаемой беременности. Даже незначительное количество микроорганизмов в мочеполювом тракте здоровой женщины во время беременности может активизи-

роваться и привести к развитию уреоплазменной инфекции. В то же время впервые обнаруженный уреоплазмоз во время беременности не является показанием для прерывания беременности, так как уреоплазма не обладает тератогенным действием. Однако уреоплазмоз может быть причиной различных осложнений во время беременности. По данным литературы, заболеваемость новорожденных в неонатальном периоде в результате внутриутробного инфицирования составляет от 5,3 до 32,6%. У новорожденных детей, чаще недоношенных, развиваются острые пневмонии, хронические заболевания легких с бронхолегочной дисплазией, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, конъюнктивиты, менингиты, сепсис [8].

Следует подчеркнуть, что уреоплазмы редко существуют в виде моноинфекции. Наиболее частыми являются ассоциации с факультативно-анаэробными микроорганизмами, несколько реже – с хламидиями, еще реже – с вирусами. Чаще всего (73–79%) *U. urealyticum* встречается в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*, реже – с *Chlamydia trachomatis* (25–30%), *M. hominis* (21,4%) и другими возбудителями. Частое (до 75–80% случаев) выявление уреоплазм одновременно с анаэробной микрофлорой, возможно, обусловлено способностью *G. vaginalis* выделять янтарную кислоту, которая используется другими условно-патогенными микроорганизмами. В свою очередь уреоплазмы, активно использующие для своей жизнедеятельности кислород, способствуют усиленному размножению анаэробных бактерий [1, 4]. Частая ассоциация уреоплазм с другими микроорганизмами затрудняет решение вопроса об их роли как основного этиологического фактора или сопутствующего агента, усиливающего патологический процесс.

Факт передачи уреоплазменной инфекции половым путем не вызывает сомнений. Кроме того, возможен вертикальный механизм

Вильпрафен® характеризуется доказанной эффективностью в отношении хламидийных, уреоплазменных и микоплазменных инфекций урогенитального тракта, а также благоприятным профилем безопасности (отсутствие патологического влияния на ЖКТ, минимальный риск лекарственных взаимодействий).



передачи, который может привести в некоторых случаях к развитию внутриутробной инфекции плода и заражению контактно-бытовым путем.

Считается, что инкубационный период уреоплазмоза длится около одного месяца. Однако все зависит от исходного состояния здоровья заразившегося человека. Уреоплазма, оказавшись в половых путях или в мочеиспускательном канале, может никак себя не проявлять в течение многих лет. Устойчивость половых органов к воздействию микроорганизмов обеспечивают физиологические барьеры, при этом основным фактором защиты является нормальная микрофлора. Когда нарушается соотношение различных микроорганизмов, уреоплазма начинает быстро размножаться.

По длительности заболевания различают свежий урогенитальный уреоплазмоз (с давностью заражения до 2 месяцев), который может быть острым, подострым, вялотекущим, и хронический (с давностью заражения свыше 2 месяцев), для которого характерно малосимптомное течение. Учитывая частое бессимптомное носительство данной инфекции, с практической точки зрения достаточно трудно определить давность заражения. Диагноз свежего урогенитального уреоплазмоза наиболее достоверен в том случае, когда при исследовании отделяемого из половых путей в течение последних 2 месяцев возбудитель не обнаруживался, а после начала клинических проявлений стал диагностироваться. Кроме того, данный диагноз также может быть правомерен при появлении симптомов воспалительного процесса после начала половой жизни (смены полового партнера, при сексуальном насилии и т.п.) в сочетании с обнаружением возбудителя в диагностически значимых титрах [1, 3].

Диагностика уреоплазменной инфекции базируется на данных лабораторных методов обследования с учетом анамнеза и клинической симптоматики.

При анализе анамнестических данных учитывается возраст пациентки, наличие заболеваний, передающихся половым путем, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров и применяемый метод контрацепции. При этом гинекологический анамнез часто отягощен наличием бесплодия и воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, акушерский анамнез – неблагоприятными исходами беременностей, а также высокой частотой инфекционных осложнений. Следует отметить, что уреоплазмоз проявляется незначительными симптомами, которые мало беспокоят больных, а в большинстве случаев заболевание вообще не проявляется. Пациентки жалуются на появляющиеся время от времени прозрачные выделения из влагалища, мало отличающиеся от нормальных. У некоторых женщин может возникать чувство жжения при мочеиспускании. Если имеется значительное снижение иммунитета, то уреоплазма может продвигаться выше по половым путям, вызывая эндометрит или сальпингоофорит.

Для достоверной лабораторной диагностики уреоплазмоза сегодня применяют комбинацию из нескольких методов [1, 3, 10]:

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Очень быстрый метод, на его проведение необходимо 5 часов. Если ПЦР показывает наличие уреоплазмы в организме больного, это значит, что имеет смысл продолжать проведение диагностики. Отрицательный результат ПЦР почти на 100% означает отсутствие уреоплазмы в организме человека. Однако ПЦР не позволяет определить количественные характеристики возбудителя, поэтому положительный результат при ПЦР не является показанием к назначению лечения, а сам метод не может использоваться для контроля сразу после лечения.

2. Бактериологический (культуральный) метод диагностики. Материал из влагалища, шейки матки, мочеиспускательного канала

Джозамицин (Вильпрафен®) рекомендован ведущими российскими экспертами в качестве препарата первого ряда для лечения уреоплазменной и микоплазменной инфекции. В исследованиях *in vitro* джозамицин демонстрирует наивысшую активность в отношении уреоплазм в сравнении с другими макролидами.

помещается на питательную среду, где в течение нескольких суток (обычно 48 часов) выращиваются уреоплазмы. Это единственный метод, позволяющий определить количество уреоплазм, что очень важно для выбора дальнейшей тактики. Так, при титре менее 10^4 КОЕ/мл пациентка считается носителем уреоплазм и лечения чаще всего не требует. Титр более 10^4 КОЕ/мл требует назначения лекарственной терапии. Этот же метод используется для определения чувствительности уреоплазм к тем или иным антибиотикам перед их назначением, что необходимо для правильного подбора антибактериальной терапии. Обычно такое исследование занимает около 1 недели.

3. Серологический метод (выявление антител). Выявление антител к антигенам уреоплазм применяется при определении причин бесплодия, выкидыша, воспалительных заболеваний в послеродовом периоде.

4. Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и иммунофлюоресцентный анализ (ИФА). Они довольно широко распространены из-за относительно невысокой стоимости и простоты исполнения, но точность их невелика (около 50–70%).

Показаниями к терапии инфекций, вызванных *Ureaplasma spp.*, являются:

- клинические и лабораторные признаки воспаления органов мочеполовой системы;

- предстоящие инвазивные манипуляции в области органов мочеполовой системы;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- осложненное течение настоящей беременности.

Лечение уреаплазмоза, как правило, проводится амбулаторно. Поскольку возбудитель данного заболевания очень легко приспосабливается к различным антибиотикам, порой даже несколько курсов лечения не приносят результата. Помочь в выборе препарата может микробиологическое исследование на уреаплазмы с определением чувствительности к антибиотикам. У небеременных женщин используют препараты тетрациклинового ряда (тетрацилин, доксицилин), фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин) и макролиды (азитромицин, джозамицин, кларитромицин). При беременности можно применять лишь некоторые из макролидов, а препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны противопоказаны [11, 12]. В последнее время в литературе появились данные о снижении чувствительности генитальных микоплазм к фторхинолонам и тетрациклинам, в связи с чем их применение не рекомен-

дуется. Эффективность местной терапии и иммунотерапии в настоящее время не доказана [13].

Антибиотиком, получившим наиболее широкое распространение для лечения урогенитального уреаплазмоза, в настоящее время является джозамицин (Вильпрафен®). Вильпрафен® рекомендован ведущими российскими экспертами в качестве препарата первого ряда для лечения уреаплазменной и микоплазменной инфекции. В исследованиях *in vitro* джозамицин демонстрирует наивысшую активность в отношении уреаплазм в сравнении с другими макролидами. Кроме того, следует отметить, что джозамицин (Вильпрафен®) является единственным разрешенным препаратом для приема во время беременности [11, 14].

Вильпрафен® – это антибиотик группы макролидов, механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В терапевтических концентрациях, как правило, он оказывает бактериостатическое действие, замедляя рост и размножение бактерий, а при создании в очаге воспали-

ния высоких концентраций оказывает бактерицидный эффект. В отличие от многих других антибиотиков Вильпрафен® хорошо проникает внутрь клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами. Существенным является также то, что данный антибиотик способен проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг [14, 15].

После приема внутрь Вильпрафен® быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом максимальная концентрация достигается через 1–2 ч после приема. Через 45 мин после приема дозы 1 г средняя концентрация джозамицина в плазме составляет 2,41 мг/л. Связывание с белками плазмы не превышает 15%. Прием препарата с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективной концентрации джозамицина в тканях в течение суток. Равновесное состояние достигается через 2–4 дня регулярного приема. Кроме того, он хорошо проникает через биологические мембраны и накапливается в различных тканях: в легочной, лимфатической ткани небных миндалин, органов мочевыделительной системы, коже и мягких тканях [13, 14].

Рекомендуемая схема лечения джозамицином: 500 мг 3 р/сут 7–10 дней. Данный препарат характеризуется доказанной эффективностью в отношении хламидийных, уреаплазменных и микоплазменных инфекций урогенитального тракта, а также благоприятным профилем безопасности (отсутствием патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальным риском лекарственных взаимодействий).

На время лечения необходимо воздерживаться от половых сношений (в крайнем случае обязательно пользоваться презервативом),

NB

Фармакологические свойства Вильпрафена

- ✓ Применяется для лечения бактериальных инфекций, при создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.
- ✓ Высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов; грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также в отношении некоторых анаэробных бактерий.
- ✓ Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта.
- ✓ Эффективен при резистентности к эритромицину.
- ✓ После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация действующего вещества в сыворотке достигается через 1–2 часа после приема.



соблюдать диету, исключающую употребление острой, соленой, жареной, пряной и другой раздражающей пищи, а также алкоголь. Через две недели после окончания антибактериальной терапии проводится первый контрольный анализ. Если его результат отрицательный, через месяц выполняется еще один контрольный анализ. Методы профилактики уреоплазмоза не отличаются от методов профилактики заболеваний,

передающихся половым путем. Прежде всего это использование презерватива при половых контактах и избегание случайных половых связей [1, 5].

Таким образом, выбор антибиотика при уреоплазменной инфекции должен основываться на результатах микробиологических исследований отделяемого женских половых органов. Совершенствование диагностических тестов по выявлению как специфических, так

и неспецифических возбудителей позволит добиться максимальных результатов антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Своевременное назначение Вильпрафена позволяет добиться излечения уреоплазмоза в 97,5% случаев. Высокая клиническая эффективность Вильпрафена обуславливает высокую значимость этого антибиотика для лечения заболеваний, передаваемых половым путем. ☺

Литература

1. Практическая гинекология / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 717 с.
2. Савостьянова Н.Ю. Многокомпонентная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза, связанных с уреоплазменной инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 22 с.
3. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 462 с.
4. Рицук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров: дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2006. 400 с.
5. Халдин А.А. Урогенитальный хламидиоз и уреоплазмоз: вопросы диагностики и новые возможности терапии // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 3. С. 26–28.
6. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалитных инфекций // *Гинекология*. 2008. Т. 2. № 7. С. 15–18.
7. Akhvediani L. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant and women with reproductive problems // *Georgian Med. News*. 2012. Vol. 208–209. P. 59–63.
8. Dhawan B., Malhotra N., Sreenivas V. et al. *Ureaplasma* serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections // *Indian J. Med. Res*. 2012. Vol. 136. № 6. P. 991–996.
9. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. *Mycoplasmas* and *ureaplasmas* as neonatal pathogens // *Clin. Microbiol. Rev*. 2005. Vol. 18. № 4. P. 757–789.
10. Meseguer-Peinado M.A., Acosta-Boga B., Matas-Andreu L. et al. Microbiological diagnosis of mycoplasma infections // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2012. Vol. 30. № 8. P. 500–504.
11. Гамова Н.А. Чувствительность к лекарственным препаратам *Ureaplasma urealyticum*, персистирующих в организме больных при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003. № 4. С. 81–85.
12. Bayraktar M.R., Ozerol I.H., Gucluer N. et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women // *Int. J. Infect. Dis*. 2010. Vol. 14. № 2. P. 90–95.
13. Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Основные принципы терапии инфекций, передаваемых половым путем // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 7. С. 494–496.
14. Малова И.О. Вильпрафен® в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004. № 3. С. 69–72.
15. Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 2. С. 88–92.

Current approaches to management of ureaplasma infection

A.A. Gavisova¹, M.A. Tverdikova², V.L. Tyutyunnik¹

¹ Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Viktor Leonidovich Tyutyunnik, v_tiouounnik@oparina4.ru

The authors discuss basic characteristics of ureaplasmas, methods of diagnosis, treatment and prevention of ureaplasma infections. Timely diagnosis of infections due to specific and non-specific agents is essential for optimal treatment. The authors focused on macrolide antibiotic josamycin which is recommended by the Russian experts as a first-line agent for the treatment of ureaplasma and mycoplasma infections. Timely administration of josamycin ensures effective eradication of ureaplasma in 97,5% of patients.

Key words: ureaplasma and mycoplasma infections, pregnant women, josamycin

Особенности терапии кандидозного вульвовагинита

Т.Э. Карапетян, А.А. Вересова

Адрес для переписки: Тамара Эдуардовна Карапетян, tomaned02@mail.ru

*В статье определены особенности течения генитальных инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Отмечается, что диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной, включать в себя не только клинические, но и лабораторные методы, ведущим из которых является микробиологический. Подчеркиваются преимущества системной терапии кандидозного вульвовагинита путем назначения противогрибковых средств, одним из которых является антимикотик итраконазол. Широкий спектр антимикотического действия итраконазола, его высокая эффективность при коротком курсе лечения, хорошая переносимость позволяют рекомендовать итраконазол в качестве одного из препаратов выбора для профилактики и лечения кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин.*

Ключевые слова: кандидоз, кандидозный вульвовагинит, итраконазол

Введение

Несмотря на значительные успехи в области диагностики, терапии и профилактики нарушений микрофлоры нижних отделов половых путей, снижения распространенности гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике в настоящее время не наблюдается. Это обусловлено рядом предрасполагающих факторов, таких как неконтролируемое использование антибактериальных препаратов

широкого спектра действия, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов, а также увеличением количества пациентов с эндокринной патологией, гиповитаминозами, иммунодефицитными состояниями.

Генитальная инфекция, вызванная дрожжеподобными грибами рода *Candida*, все чаще становится причиной заболеваний различных органов и систем. По данным литературы, до 75% женщин ре-

продуктивного возраста имели хотя бы один эпизод вагинального кандидоза и до 5–6% страдают рецидивирующей формой заболевания. При этом следует отметить, что длительное и упорное течение заболевания зачастую приводит к возникновению психосоматических нарушений, что оказывает неблагоприятное влияние как на общее состояние организма, так и на течение инфекционного процесса.

Эпидемиология

Распространенность кандидоза неодинакова в различных возрастных группах. До менархе данное заболевание встречается редко, частота его выявляемости у женщин в возрасте ближе к 20 годам резко возрастает, после менопаузы кандидозный вульвовагинит встречается в основном у женщин, принимающих гормональные препараты. Кандидоз определяется у 30–40% беременных, перед родами этот показатель может еще увеличиваться [1, 2, 3]. Столь высокая частота вульвовагинального кандидоза при беременности обусловлена изменением гормонального баланса, так как повышение уровня эстрогенов и прогестерона увеличивает адгезивные свойст-



ва эпителиоцитов влагалища. Кроме того, гиперэстрогемия способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена – питательной среды для грибов.

Этиология

Грибы рода *Candida* могут вызывать целый ряд инфекционных поражений – от локального повреждения слизистых оболочек до угрожающих жизни диссеминированных инфекционных процессов с обширным поражением внутренних органов, требующих проведения лечения в условиях стационара. В акушерско-гинекологической практике грибы чаще всего поражают влагалище, вульву, кожу перианальной области и уретру. В связи с этим заболевание протекает по типу вульвовагинита или дерматита вульвы.

Кандидозный вульвовагинит – это инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Его источником могут быть *Candida* spp., обитающие в кишечнике, полости рта, коже или окружающей среде. При этом возможен и половой путь передачи, однако зависимость между заболеванием и количеством половых партнеров не обнаружена. Вместе с тем грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, до 20% женщин являются кандидоносителями.

Грибы рода *Candida* являются одноклеточными условно-патогенными микроорганизмами, относящимися к классу аэробов. Помимо сапрофитирования в окружающей среде на субстратах живой и неживой природы, они часто обнаруживаются на кожных покровах и слизистых оболочках человека. Клетки гриба имеют круглую или овальную форму и размеры от 1,5 до 10 мкм. Они образуют псевдомицелий за счет удлинения клеток гриба и расположения их в виде цепи. Псевдомицелий лишен общей оболочки и перегородок. В местах сочленения псевдомицелия происходит отпочкование бластоспо-

ры, а внутри псевдомицелия могут формироваться колбовидные вздутия, из которых образуются хламидоспоры; в процессе инвазии бластоспоры грибов трансформируются в псевдомицелий. Благоприятным для роста грибов является рН 6,0–6,5. Они могут длительно находиться и в очень кислых средах, однако при этом их развитие замедляется. Для развития грибов оптимальной считается температура 21–37 °С, при более высокой температуре их рост приостанавливается, а при 50 °С происходит отмирание клеток.

Род *Candida* насчитывает более 170 видов, при этом в 85–90% случаев возбудителем вульвовагинального кандидоза является *C. albicans*. Тем не менее наблюдается значительная тенденция к появлению других видов, таких как *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, которые ассоциируются с хроническими формами заболевания и имеют большую резистентность к антимикотическим препаратам [4, 5, 6]. Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata* (15–30%). *C. glabrata* значительно чаще определяется на фоне сахарного диабета и ассоциируется также с ВИЧ-инфекцией. Для вагинального кандидоза, вызванного *C. glabrata*, характерно хроническое рецидивирующее течение. В 7% случаев возбудители устойчивы к имидазольным антимикотикам, лечение которыми смешанной (*C. albicans* вместе с *C. glabrata*) инфекции приводит к селекции *C. glabrata*. По данным иностранных авторов, отмечена связь между наличием инфекции, вызванной *C. glabrata*, и пожилым возрастом [7, 8, 9].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных

защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. В силу существующего на этом уровне динамического равновесия между микроорганизмами, которые не могут проникнуть в более глубоко расположенные слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает распространение, но не способен полностью элиминировать возбудитель, инфекция может персистировать на протяжении длительного времени [10, 11]. При этом сдвиги в этом равновесии могут привести либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению. Показано, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей, существенно не различаются по биохимическим характеристикам, в связи с чем можно сделать вывод о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита.

Классификация

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагалища:

- 1) истинный кандидоз, при котором грибы являются единственным возбудителем (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий);
- 2) сочетание кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов).

По характеру течения кандидозный вульвовагинит подразделяют на острый и хронический вульвовагинальный кандидоз. Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживают дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ($< 10^4$ КОЕ/мл) при отсутствии

в большинстве случаев псевдомицелия [2, 12].

Острая форма вульвовагинального кандидоза характеризуется выраженной клинической картиной: гиперемия, отек, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в высоком титре ($> 10^4$ КОЕ/мл). При этом длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 месяцев.

При хроническом течении заболевания выделяют рецидивирующий и персистирующий кандидозный вульвовагинит. На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут преобладать вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

Для рецидивирующего течения, причиной которого считается нарушение местной иммунной защиты влагалища, характерны 4 и более эпизода в течение года, подтвержденные данными лабораторной диагностики. Примерно у половины женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения острой формы. Нередко хроническая рецидивирующая форма возникает на фоне экстрагенитальных заболеваний и бывает вызвана другими видами грибов (*C. non-albicans*). Следует отметить, что существуют два варианта возникновения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза – реинфекция и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя [1, 3, 7, 11].

Наиболее тяжелым вариантом течения хронической формы является персистирующий вульвовагинит, при котором симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, несколько уменьшаясь после проведенного курса терапии.

Диагностика

Для клинической картины кандидозного вульвовагинита характерны следующие симптомы: обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей; раздражение в области наружных половых органов; зуд, жжение, усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта; неприятный запах отделяемого влагалища, усиливающийся после половых контактов.

Диагностика включает оценку данных анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований. Диагностическая точность микробиологических методов исследования достигает 95% [5, 10].

Одним из наиболее простых методов диагностики является микроскопическое исследование нативных и окрашенных препаратов. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Граму, которая позволяет выявить наличие псевдомицелия и бластоспор дрожжеподобных грибов, а также определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале.

Культуральный метод позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антимикотическим препаратам, а также дает возможность выявить степень микробной обсемененности сопутствующей микрофлорой.

Для обнаружения молекул ДНК возбудителей используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Это самый чувствительный метод диагностики инфекций, который используется для идентификации возбудителей, невидимых в обычном мазке и плохо растущих на питательных средах. Однако в качестве метода для диагностики кандидозного вульвовагинита возможно использование ПЦР-исследования как высокочувствительного и быстрого способа выделения возбудителя в случае хронической рецидивирующей формы заболевания, а также при подозрении на *C. non-albicans*-инфекцию [6, 13].

Кроме того, существуют методы экспресс-диагностики, которые в минимально короткие сроки с довольно высокой точностью позволяют выявить штаммы гриба при помощи готовых тест-систем с благоприятной средой для роста. Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. При кольпоскопии можно выявить неспецифические изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: йоднегативные участки, размеры и количество которых зависят от степени выраженности заболевания. При расширенной кольпоскопии признаки вагинита после окраски раствором Люголя характеризуются мелкоочечными вкраплениями (в виде «манной крупы»), часто с выраженным сосудистым рисунком. Следует отметить, что специфические жалобы, подтвержденные результатами обследования, – это главный критерий необходимости лечения, поскольку при бессимптомном кандидоносительстве лечение не требуется [14, 15, 16].

Таким образом, диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной и включать в себя не только клинические, но и лабораторные методы, ведущим из которых является микробиологический.

Лечение

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза следует отметить актуальность проблемы его лечения, кроме того, у 5–25% женщин возникают рецидивы в среднем через 1–3 месяца после завершения курса терапии и у 5% инфекция приобретает рецидивирующий характер.

При выборе препарата для терапии необходимо оценить его влияние на возбудителя (фунгистатическое или фунгицидное), а также на макроорганизм (учитывается как состояние иммунной системы, так и индивидуальная чувствительность к данному веществу). При этом лекарственные средства, применяемые для лечения канди-



дозного вульвовагинита, должны отвечать следующим требованиям:

- иметь широкий спектр действия;
- иметь минимальную частоту выработки резистентности у возбудителей;
- обладать избирательным противогрибковым действием;
- хорошо сочетаться с препаратами других фармакологических групп;
- быть нетоксичными даже в случае длительного применения;
- быть устойчивыми и хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта;
- длительно действовать;
- быть экономически доступными.

Различают следующие пути введения антимикотических препаратов: системный (перорально, внутривенно) и локальный (местно крем, растворы, свечи). Местные препараты действуют только на поверхности, уменьшая проявления кандидоза, при этом элиминация возбудителя часто не достигается. При пероральном введении препарата действующее вещество в первую очередь растворяется в кишечнике, затем поступает в кровотоки и проникает во все органы и ткани. Системная терапия является основной и предпочтительной (за исключением лечения беременных). К преимуществам системной терапии вульвовагинального кандидоза относят: удобство применения препаратов, минимальную продолжительность лечения и дозу препарата при острых формах, воздействие на возбудителя любой локализации, высокий противорецидивный эффект [17].

Кроме того, традиционное интравагинальное лечение требует длительного соблюдения режима, что обуславливает плохую приверженность к терапии. Женщины нередко прекращают лечение по мере исчезновения симптомов заболевания, тогда как эрадикация возбудителя не происходит. Таким образом, наиболее современным методом лечения кандидоза в целом и кандидозного вульвовагинита

та в частности является применение системных противогрибковых средств.

Основными противогрибковыми препаратами являются:

- антибиотики (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоназол, миконазол, эконазол);
- триазолы (итраконазол, флуконазол);
- комбинированные препараты (Полижинакс, Клион-Д 100, Пимафукурт, Тержинан);
- другие препараты (циклопирокс, повидон-йод, гризеофульвин, хлорнитрофенол).

Принимая во внимание рост устойчивости *Candida* к антимикотическим препаратам, в настоящее время системная терапия (особенно при хроническом рецидивирующем течении заболевания) должна быть назначена только с учетом чувствительности возбудителя [2, 12, 18]. В последнее время для лечения кандидозного вульвовагинита в клинической практике наиболее часто используются препараты, содержащие высокоэффективный и безопасный антимикотик итраконазол, относящийся к группе триазолов. Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, активный в отношении дрожжевых грибов *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Как указывалось выше, достоинствами системных противогрибковых препаратов являются их распределение во многие органы и ткани и, как следствие, воздействие на возбудителя при любой локализации патологического процесса. Эти свойства максимально выражены у итраконазола. Данный препарат хорошо проникает в ткани, которые подвержены грибковым поражениям, при этом его терапевтическая концентрация в тканях влагалища сохраняется в течение 2 дней после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг/сут и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 р/сут).

При урогенитальном кандидозе итраконазол назначают внутрь, сразу после приема пищи (капсулы проглатываются целиком) по 200 мг 2 р/сут в течение 1 дня или 200 мг 1 р/сут в течение 3 дней. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза в некоторых случаях препарат может быть использован в дозе 200 мг 1 раз в месяц. Проведенные исследования показали высокую (100%) эффективность превентивного приема итраконазола в дозе 200 мг однократно.

Следует иметь в виду, что у части больных кандидозный вульвовагинит имеет тенденцию к рецидивированию, несмотря на проведенную терапию. Лечение хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита является сложной клинической проблемой. Оно состоит в устранении или снижении выраженности факторов риска и фоновых генитальных и экстрагенитальных заболеваний, терапии рецидивов, назначении поддерживающей антимикотической терапии с целью профилактики рецидивов заболевания в дальнейшем. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит требует назначения длительной противорецидивной терапии итраконазолом. При этом необходимо соблюдение ряда условий: увеличение продолжительности курса лечения, профилактическая терапия после обострения и обязательная коррекция предрасполагающих состояний. В противном случае женщина должна принимать противогрибковые препараты в течение нескольких лет. При лечении рецидивирующего кандидоза может быть полезным сочетание итраконазола и местных противогрибковых препаратов.

Следует подчеркнуть, что схема терапии должна подбираться в каждом случае индивидуально, тем более что кандидозный вульвовагинит нередко сочетается с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями женской половой сферы. После излечения кандидозного вульвовагинита сле-

дует приступить к восстановлению микробиоценоза влагалища. Для этого местно применяют Бифидумбактерин (5–10 доз в сутки) в виде влагалищных аппликаций в течение 8 дней или Ацилакт в виде вагинальных свечей по одной на ночь в течение 10 дней.

Заключение

Таким образом, широкий спектр антимикотического действия итраконазола, высокая эффективность при коротком курсе лечения, хорошая переносимость и удобство применения, уменьшение колонизации гриба-

ми рода *Candida* прямой кишки позволяют рассматривать его в качестве одного из препаратов выбора как для лечения, так и для профилактики эпизодов кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин. ♡

Литература

1. Поликлиническая гинекология: клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 616 с.
2. Практическая гинекология: клинические лекции / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 736 с.
3. Fischer G. Chronic vulvovaginal candidiasis: What we know and what we have yet to learn // Australas. J. Dermatol. 2012. Vol. 53. № 4. P. 247–254.
4. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
5. Amouri I., Sellami H., Abbes S. et al. Microsatellite analysis of *Candida* isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis // J. Med. Microbiol. 2012. Vol. 61. Pt. 8. P. 1091–1096.
6. Mahmoudi Rad M., Zafarghandi A.Sh., Amel Zabihi M. et al. Identification of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 2012. ID 872169.
7. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
8. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights // Curr. Infect. Dis. Rep. 2010. Vol. 12. № 6. P. 465–470.
9. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species // Med. Monatsschr. Pharm. 2010. Vol. 33. № 9. P. 324–333.
10. Харт Д.М. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. В.Н. Прилепской. М.: Бином, 2009. 464 с.
11. Amouri I., Sellami H., Borji N. et al. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia // Mycoses. 2011. Vol. 54. № 5. P. 499–505.
12. Buchta V., Spaček J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. 2011. Vol. 17. № 5. P. 158–163.
13. Shi W.M., Mei X.Y., Gao F. et al. Analysis of genital *Candida albicans* infection by rapid microsatellite markers genotyping // Chin. Med. J. 2007. Vol. 120. № 11. P. 975–980.
14. Тухомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: патогенез, клиника, диагностика, современные принципы терапии // Лечащий врач. 2002. № 11. С. 26–32.
15. Del-Cura Gonzalez I., Garciade-Blas G.F., Cuesta T.S. et al. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care // BMC Public Health. 2011. Vol. 31. № 11. P. 63–65.
16. Esim B.E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
17. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения // Новости медицины и фармации. 2010. № 317. Акушерство, гинекология, репродуктология // www.mif-ua.com/archive/article/12072
18. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43. № 5. P. 2155–2162.

Therapy of vulvovaginal candidiasis

T.E. Karapetyan, A.A. Veresova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Tamara Eduardovna Karapetyan, tomaned02@mail.ru

*The clinical course of genital infections due to *Candida* as well as the recommended diagnostic and treatment methods are characterized. The author emphasizes the need for comprehensive diagnosis of vulvovaginal candidiasis using clinical and laboratory methods with special focus on microbiology. Advantages of systemic treatment of candidiasis with antimycotics are outlined. Short courses of broad-spectrum antimycotic itraconazole are recommended for the first-choice therapy of vulvovaginal candidiasis in non-pregnant and non-lactating women due to high efficacy and good tolerability of itraconazole.*

Key words: candidiasis, vulvovaginal candidiasis, itraconazole

Справится с любым видом грибка...

Румикоз®

итраконазол



- **Высокоэффективен в отношении всех видов *Candida***
- **Быстро купирует симптомы вульвовагинального кандидоза**
- **Значительно снижает риск рецидива**
- **Отлично переносится**



Производитель: ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Щелково, Московская область, ул. Фабричная, 2.
Тел.: (495) 933-48-62. Факс: (495) 933-48-63.
Произведено в сотрудничестве с компанией
«Chemo Iberica S.A.», Испания



Reg. № 001739/01-2002

Способы терапии угрожающих преждевременных родов

В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, А.А. Балущкина

Адрес для переписки: Владимир Николаевич Серов, v_serov@oparina4.ru

В статье рассматриваются эпидемиология, причины и факторы риска преждевременных родов. Обсуждаются вопросы адекватной диагностики и тактики ведения пациенток с угрожающими, начинающимися и начавшимися преждевременными родами. Подчеркивается, что эффективная токолитическая и магниезальная терапия, применение кортикостероидов с целью ускоренного созревания легких плода, внедрение современных методов респираторной поддержки, улучшение неонатального ухода привели к значительному снижению заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, в том числе новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, магниесодержащие препараты, Магнерот

Преждевременные роды имеют большое медицинское значение, поскольку определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости. Кроме того, преждевременные роды – это большая социальная и экономическая проблема в связи с высокой инвалидизацией, особенно среди новорожденных с экстремально низкой массой тела, и необходимостью проведения дорогостоящих мероприятий по выхаживанию недоношенных детей [1, 2].

Эпидемиология преждевременных родов

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беремен-

ности от 22 до 37 недель (259 дней) начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле; при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г.

По срокам гестации в соответствии с рекомендациями ВОЗ преждевременные роды делят следующим образом:

- очень ранние (на сроке 22–27 недель);
- ранние (на сроке 28–33 недели);
- собственно преждевременные (на сроке 34–37 недель).

Согласно этим критериям, в США частота преждевременных родов за последние 10 лет составила в среднем 10,1%, в Великобритании – 7,8%, во Франции – 7,2%, в Вен-

грии – 10%, в Германии – 9–10%, в Норвегии – 7,9% [3]. В 184 странах показатели преждевременных родов варьируют от 5 до 18% от числа рожденных детей [4].

По оценкам ВОЗ, преждевременно (до полных 37 недель беременности) ежегодно рождаются 15 млн детей, и этот показатель неуклонно увеличивается. Еще 1,1 млн детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами. Преждевременные роды являются основной причиной смерти новорожденных (детей первых четырех недель жизни) и второй после пневмонии причиной смерти детей в возрасте до пяти лет. Три четверти таких детей можно было бы спасти с помощью имеющихся экономически эффективных мер, даже при отсутствии отделений интенсивной терапии [4].

Мертворождаемость наблюдается в 8–13 раз чаще при преждевременных родах, чем при своевременных. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных. Однако благодаря внедрению современных технологий, позволяющих проводить реанимационные мероприятия и интенсивную терапию, стало возможным выхаживание недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (от 500 г). Приоритетность этого направления в акушерстве, успехи современной неонатологии



позволили значительно увеличить число выживших новорожденных с экстремально низкой массой тела. В России частота преждевременных родов до введения новых критериев регистрации новорожденных (до января 2012 г.) составляла 4–5,8%, с 2012 г. этот показатель увеличился на 5% за счет очень ранних родов (с 22-й по 28-ю неделю гестации). Интранатальная смертность по этой же причине выросла в 4 раза, хотя показатель ранней неонатальной смертности практически не изменился по сравнению с 2010 г., что говорит о существенном улучшении качества неонатальной помощи. Кроме того, в последние годы увеличилось количество женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, к которым относятся пациентки с рубцом на матке, экстрагенитальной патологией и др. [1, 4]. Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорально-го оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, стимуляции овуляции), с которыми связана большая вероятность многоплодных беременностей и высокий риск преждевременного родоразрешения, также обуславливает тенденцию к сохранению высокого показателя преждевременных родов. При этом заболеваемость и смертность у недоношенных детей при многоплодии в 4–11 раз выше, чем при преждевременных родах в случае одноплодной беременности. Следует также отметить, что увеличению частоты преждевременных родов способствует ухудшение экологии, увеличение числа эмигрантов и другие факторы.

Причины преждевременных родов

Основными этиологическими факторами преждевременных родов являются гормональные нарушения, инфекции полового тракта и их сочетание, а также нарушения в системе гемостаза [5, 6].

Преждевременные роды в 22–27 недель (масса плода от 500 до 1000 г) чаще всего обусловлены

истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и преждевременным его разрывом. Как правило, очень ранние преждевременные роды реже развиваются у первобеременных женщин. Наличие инфекции в половом тракте исключает возможность пролонгирования беременности. Легкие плода незрелы, и ускорить их созревание назначением матери медикаментозных средств за короткий период времени не удастся, поэтому исход для плода при преждевременных родах на этом сроке гестации наиболее неблагоприятный.

Преждевременные роды в 28–33 недели (масса плода 1000–1800 г) могут быть вызваны более широким кругом факторов. В этой категории первобеременные женщины составляют более 30%. Более чем в половине случаев возможна выжидательная тактика и пролонгирование беременности. Несмотря на незрелость легких плода, можно добиться их ускоренного созревания через 2–3 суток путем назначения глюкокортикоидов. В этой связи исход родов для плода на этом сроке гестации более благоприятен, чем в предыдущей группе.

Преждевременные роды в 34–37 недель (масса плода 1900–2500 г и более) связаны с еще более разнообразными причинами. Доля инфицированных женщин гораздо меньше, чем в предшествующих группах, и первобеременные составляют более 50%. В большинстве случаев возможна выжидательная тактика ведения родов. Легкие плода практически зрелы, введения средств для стимуляции созревания легких не требуется. Пролонгирование беременности не столь существенно изменяет показатели перинатальной смертности.

Факторы риска преждевременных родов

Факторы риска преждевременных родов делятся на анамнестические (относящиеся к прошлым беременностям) и сопутствующие текущей

беременности. Из-за большого количества факторов распределение по группам риска (прогнозирование) преждевременных родов затруднено [7]. К анамнестическим факторам риска относят:

- 1 и более преждевременных родов в анамнезе (увеличение риска в 2,5 раза);
- 2 и более выскабливаний полости матки (в том числе во время искусственных аборт);
- конизация/ампутация шейки матки.

Среди факторов риска преждевременных родов, сопутствующих текущей беременности, можно выделить курение, возраст моложе 18 или старше 35 лет, интервал между беременностями менее 6 месяцев, многоплодную беременность, много- или маловодие; индуцированную беременность, декомпенсацию тяжелой экстрагенитальной патологии, маточные кровотечения в 1-м и 2-м триместрах беременности, предлежание плаценты, предраковые состояния шейки матки. Кроме того, способствовать преждевременному родоразрешению могут низкий социально-экономический уровень жизни; хронический стресс; сопутствующие патологии; низкий индекс массы тела или ожирение; депрессия; инфекция мочевыводящих путей (в том числе бессимптомная бактериурия); пародонтит; инфекции половых путей; хирургические вмешательства (операции на органах брюшной полости); травмы.

Выделяют также факторы риска преждевременных родов, международная оценка которых пока не была произведена. Например, риск преждевременных родов увеличивает диагностический амниоцентез. Кроме того, по статистике, у мальчиков вероятность родиться преждевременно выше, чем у девочек: они составляют 55–60% от общего числа недоношенных детей, рожденных на сроке 23–32 недели. Неонатальная смертность и младенческая заболеваемость также выше среди мальчиков: в первый год жизни погибают 62% мальчиков и только 38% девочек. Как мы уже го-

ворили, к новым факторам риска можно отнести и вспомогательные репродуктивные технологии, поскольку риск развития преждевременных родов при одноплодной беременности в результате ЭКО в 2 раза выше, чем при обычной беременности [4, 8].

Профилактика преждевременных родов

Профилактика преждевременных родов включает меры по первичной и вторичной профилактике [1, 3]. В первичной профилактике доказана эффективность следующих мероприятий:

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (таких как диагностическое выскабливание матки или кюретаж полости матки во время медицинского аборта);
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий;
- принятие рекомендации по ограничению количества пересаживаемых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и прогноза.

К мерам вторичной профилактики с доказанной эффективностью относится пропаганда ведения здорового образа жизни (в том числе антитабачные программы для беременных), а также наложение швов на шейку матки при истмикоцервикальной недостаточности, применение прогестерона и токолитических препаратов, антибактериальная терапия при наличии инфекций.

Наложение швов на шейку матки всем беременным с короткой шейкой неэффективно; исключение составляют женщины из группы высокого риска. Однако считается, что при длине шейки матки 15 мм и менее и при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается [6, 9]. Некоторые авторы приводят данные о том, что при беременности двойней наложение швов на уко-

роченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов. Вместе с тем отечественные исследователи отмечают положительный опыт наложения П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей (≥ 33 –34 недели беременности), при двойнях и даже тройнях [1, 5].

Использование прогестерона эффективно в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, имеющих преждевременные роды в анамнезе), его применение снижает риск повторных преждевременных родов на 35% [9]. Однако имеются данные об отсутствии эффективности применения прогестерона и его производных в случае многоплодной беременности.

Доказана эффективность антибактериальной терапии в профилактике преждевременных родов при лечении бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посевах мочи в количестве более 10^5 КОЕ/мл; лечении сифилиса, гонококковой инфекции. Кроме того, имеются данные о том, что лечение бактериального вагиноза, проведенное при сроке беременности до 20 недель, может снизить риск преждевременных родов [10, 11]. Считается нецелесообразным назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте), рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную флору, а также антибактериальная терапия при колонизации нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска по преждевременным родам.

Диагностика и тактика ведения преждевременных родов

Диагностика начала преждевременных родов сопряжена с определенными трудностями в связи с отсутствием специфической симптоматики. Диагноз может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете.

Для диагностики активных преждевременных родов важны два показателя: регулярные схватки (не менее 4 схваток за 20 минут наблюдения) и динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание). Степень раскрытия шейки матки является индикатором прогноза эффективности токолиза. При раскрытии зева более 3 см (признак активной фазы 1-го периода) токолитическая терапия не будет эффективной. Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1%. Такая пациентка не подлежит госпитализации или может быть выписана из стационара. Тактика ведения преждевременных родов зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся преждевременные роды) и целостности плодного пузыря и должна включать следующие основные направления:

- 1) прогнозирование наступления преждевременных родов;
- 2) повышение жизнеспособности плода (профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (РДС));
- 3) пролонгирование беременности для перевода матери в учреждения более высокого уровня, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребенка;
- 4) профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Меры, направленные на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, заключаются в антенатальной профилактике РДС кортикостероидными препаратами. Антенатальная кортикостероидная терапия для ускорения созревания легких плода используется с 1972 г. и высокоэффективна в снижении риска развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной смерти недоношенных новорож-



денных при сроке беременности 24–34 полных (34 нед. 0 дней) недель [12, 13].

В настоящее время в борьбе с угрожающими преждевременными родами достигнуты определенные успехи благодаря использованию в акушерской практике препаратов, подавляющих сократительную активность матки. Однако очень часто терапия исчерпывается только назначением подобных симпатомиметических средств, причины развития преждевременных родов не уточняются. Это объясняет, почему при существовании огромного количества различных токолитических препаратов частота преждевременных родов в мире не уменьшается, а снижение перинатальной смертности происходит в основном благодаря успехам неонатологов в выживании недоношенных детей.

Целостность плодного пузыря имеет большое значение при выборе тактики ведения пациенток с преждевременными родами. При целом плодном пузыре возможна выжидательная тактика и проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности. При преждевременном излитии околоплодных вод или высоком боковом разрыве плодного пузыря тактика определяется наличием или отсутствием инфекции, харак-

тером предлежания плода и другими факторами [14, 15, 16].

При выборе выжидательной тактики ведения в случае угрозы преждевременных родов необходимо:

- 1) решить в каждом конкретном случае, какой вид токолитической терапии следует использовать;
- 2) ускорить созревание легких плода путем проведения профилактики РДС;
- 3) определить предполагаемую причину угрозы (инфекция, плацентарная недостаточность, тромбофилические нарушения, осложнения беременности, экстрагенитальная патология и т.д.) и проводить лечение патологических состояний параллельно с лечением угрозы прерывания.

Наиболее широко применение в терапии преждевременных родов получили бета-миметики, или токолитики, – группа веществ, специфически действующих на бета-рецепторы, вызывающих релаксацию матки и позволяющих пролонгировать беременность [17, 18]. Препараты этого ряда являются производными эpineфрина – нейрого르몬а, освобождающегося при стимуляции симпатических нервных окончаний. Токолитики быстро блокируют сокращения

матки, а после прекращения их введения сократительная активность матки может вновь восстановиться, в связи с чем бета-миметики применяют длительно и введение препарата проводится через равные промежутки времени в постепенно снижающихся дозах. На сегодняшний день существует множество токолитических препаратов, на основании исследований сократительной деятельности миометрия предлагаются все новые средства, часть из которых находится в стадии клинических испытаний. Следует отметить, что поиск новых средств обусловлен тем, что частота преждевременных родов не снижается, а многие токолитики обладают невысокой эффективностью и оказывают побочные действия на мать и плод.

Токолиз не влияет на частоту преждевременных родов и перинатальную смертность, но позволяет выиграть время для проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр, таким образом косвенно способствует подготовке недоношенного плода к рождению. После 34 недель беременности токолитические средства не назначают, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической те-

Магнерот – единственный в России оротат магния – препарат двойного действия!

Магний – естественный антагонист кальция, участвует в расслаблении мышечного волокна, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях¹.

Оротовая кислота (витамин В₁₃) способствует повышению синтеза белка и АТФ². Оротат магния диссоциирует непосредственно в клетке.

Магнерот эффективен для профилактики и в комбинированной терапии:

- инфаркта миокарда;
- ишемической болезни сердца;
- некоторых видов нарушений сердечного ритма;
- хронической сердечной недостаточности;
- атеросклероза;
- для коррекции недостатка магния в период беременности и лактации.

Согласно приказу № 97 от 09.06.2006 Магнерот рекомендован для использования при угрозе прерывания беременности и преждевременных родов, для профилактики и лечения гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии, а также судорог у беременных³.

Режим дозирования: 2 таблетки 3 р/сут в течение 7 дней, далее по 1 таблетке 2–3 р/сут ежедневно.

Магнерот можно применять длительно.



¹ Физиология человека / под ред. Н.А. Агаджаняна, В.И. Циркина. СПб.: Сотис, 1998. 528 с.

² Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients // J. Nutr. Health. Aging. 2006. Vol. 10. № 5. P. 377–385.

³ Применение Магнерота в акушерской практике: инструктивное письмо Российского общества акушеров-гинекологов для врачей общей практики №97 от 09.06.2006.

рапии значительно превосходит пользу от ее применения.

Возможности коррекции дефицита магния при беременности

В структуре всех акушерских осложнений частота угрозы прерывания беременности составляет до 29% [1]. Данные литературы свидетельствуют, что при симптомах угрозы прерывания беременности нарушается функция плаценты. Стойкое повышение маточного тонуса снижает фетоплацентарный кровоток и приводит к ухудшению транспорта кислорода и питательных веществ к плоду, вследствие чего развивается плацентарная недостаточность. На сегодняшний день к наиболее распространенным и изученным способам снижения повышенного тонуса миометрия относится применение магний-содержащих препаратов [8, 19].

Дефицит магния в организме беременной женщины проявляется нервозностью, низкой стрессоустойчивостью, тревожностью, нарушением сна, спазмами различных групп мышц, судорожными сокращениями. Последнее относится и к маточной мускулатуре, в связи с чем возможно повышение ее тонуса, приводящее к самопроизвольному прерыванию беременности. Участие магния в процессе родоразрешения и значение его дефицита в возникновении неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного обуславливают необходимость применения в акушерской практике магний-содержащих препаратов [18].

Препараты магния при беременности снижают тонус матки, оказывают вазодилатирующий эффект, улучшают кровоток в сосудах плаценты, снижают агрегацию тромбоцитов, участвуют в регуляции функции кишечника (ликвидация спастических запоров), обеспечивают адекватное функционирование центральной и периферической нервной системы, регуляцию сосудистого тонуса.

Отмечено, что снижение содержания магния приводит к повышению тонуса миометрия и преждевременной маточной сократительности. Токолитическая активность магния объясняется конкурентным антагонизмом с кальцием и способностью блокировать медленные кальциевые каналы, что приводит к ослаблению сокращений матки [17]. Препараты магния назначают практически всем беременным с привычным невынашиванием.

Как показывают данные доказательной медицины, терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения. Благоприятное влияние дополнительного приема магния на течение беременности и развитие плода было подтверждено Кохрановским исследованием, обобщившим результаты 7 исследований с общим участием 2689 беременных. По результатам объединенного анализа было выявлено, что прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Кроме того, женщины, принимавшие магний, реже были госпитализированы, у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности [12].

Одним из перспективных препаратов, применяемых для лечения и профилактики дефицита магния, является магния оротат (Магнерот). Одна таблетка препарата Магнерот содержит 500 мг магния оротата, что соответствует 32,8 мг магния. Магния оротат не диссоциирует в желудочно-кишечном тракте и крови, только после проникновения в клетку препарат расщепляется на свои компоненты. Это обеспечивает накопление магния в клетке, не влияя на его сывороточную концентрацию. Кроме того, оротовая кислота способствует фиксации ионов магния на аденозинтрифосфат в клетке, что и определяет целесообразность

такого сочетания. При применении этого препарата отсутствует гипермагниемия, наблюдающаяся при парентеральном введении магния сульфата, с чем связывают его неблагоприятные эффекты.

Магнерот – эффективный и безопасный препарат для терапии угрозы прерывания беременности на разных гестационных сроках, который может быть использован наряду с этиопатогенетическими методами лечения за счет создания оптимального уровня клеточного метаболизма и адекватного расслабления мускулатуры матки. Терапия препаратом Магнерот уменьшает частоту случаев прерывания беременности и преждевременных родов и может проводиться длительно: от 2 недель и на протяжении всей беременности. Магнерот назначается по 2 таблетки 3 р/сут ежедневно в течение 1-й недели, со 2-й недели и до окончания курса – по 1 таблетке 3 р/сут каждый день. Если есть необходимость в долгосрочном применении Магнерота при беременности, после 4–6 недель лечения возможно применение по 1 таблетке препарата ежедневно. Принимать таблетки следует за час или через 4 часа после приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Таким образом, накоплено большое количество данных о возможностях применения магния в акушерстве. Магний – жизненно необходимый макроэлемент, и его дефицит сопряжен с неблагоприятными исходами в отношении матери, плода и новорожденного. Это позволило Российскому обществу акушеров-гинекологов рекомендовать Магнерот к широкому применению в акушерской практике. Приказом № 97 от 09.06.2006 Магнерот рекомендован для использования при угрозе прерывания беременности и преждевременных родов, для профилактики и лечения гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии, а также судорог у беременных [20].

Заключение

В настоящее время такие мероприятия, как эффективная то-



колитическая и магнизиальная терапия, применение кортикостероидов с целью ускоренного созревания легких плода, регионализация перинатальной помощи, внедрение современных методов респираторной поддержки, улучшение неонатального ухода, привели к значительному снижению смертности и заболеваемости недоношенных новорожденных. ❀

Литература

1. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2008. № 3. С. 43–47.
2. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D. et al. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9606. P. 75–84.
3. Picklesimer A.H., Billings D., Hale N. et al. The effect of Centering Pregnancy group prenatal care on preterm birth in a low-income population // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 5. P. 415.
4. Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 1. С. 33–40.
5. Козлов П.В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 2. С. 64–72.
6. Slager J., Lynne S. Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix // J. Midwifery Womens Health. 2012. Vol. 57. № 1. P. 12–18.
7. Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N. et al. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2007. Vol. 92. № 1. P. 11–14.
8. Шмаков Р.Г. Применение магния в акушерстве // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 15–20.
9. Berghella V., Blackwell S., Anderson B. et al. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 5. P. 376–386.
10. Hutzal C.E., Boyle E.M., Kenyon S.L. et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 199. № 6. P. 620.
11. Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W. et al. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 16. Is. 2. CD006178.
12. Кроутер К. Беременность и роды: кохрановское руководство / под ред. Г.Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010. 410 с.
13. Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 8. Is. 4. CD006764.
14. Hájek Z., Horáková V., Koucký M. et al. Acute or expectant management in premature labour with preterm premature rupture of the membranes? // Ceska Gynekol. 2012. Vol. 77. № 4. P. 341–346.
15. Manuck T.A., Maclean C.C., Silver R.M. et al. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 201. № 4. P. 414.
16. Pasquier J.C., Picaud J.C., Rabilloud M. et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 143. № 1. P. 18–23.
17. Мубаракишина О.А. Современные подходы к применению препаратов магния у беременных женщин // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 109–112.
18. James M.F. Magnesium in obstetrics // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 24. № 3. P. 327–337.
19. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 1. CD004661.
20. Применение Магнерота в акушерской практике: инструктивное письмо Российского общества акушеров-гинекологов для врачей общей практики № 97 от 09.06.2006 г.

акушерство

Strategy of treatment of threatened preterm labor

V.N. Serov, V.L. Tyutyunnik, A.A. Balushkina

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Vladimir Nikolayevich Serov, v_serov@oparina4.ru

The authors discuss epidemiology, causes and risk factors of preterm labor as well as diagnosis and treatment strategies in patients with threatened, incipient and advanced preterm labor. The authors emphasize that effective treatment with tocolytics and magnesium in combination with corticosteroids for accelerating fetal lung maturation and improved neonatal care results in significant decrease of mortality in preterm infants including those with very low-birth-weight.

Key words: preterm labor, tocolytics, magnesium-containing drugs, Magnerot

Особенности послеродовой контрацепции в современных условиях

О.И. Михайлова, А.А. Вересова

Адрес для переписки: Ольга Игоревна Михайлова, omikhaylova@gmail.com

Предупреждение нежелательной беременности в первые месяцы после рождения ребенка является важнейшим фактором сохранения репродуктивного здоровья женщины. В статье рассматриваются преимущества и недостатки естественных, барьерных, внутриматочных, гормональных, хирургических методов контрацепции в послеродовой период для кормящих и не кормящих женщин. Подчеркивается, что основными требованиями к послеродовой контрацепции являются высокая эффективность, безопасность, отсутствие негативного влияния на метаболические процессы и возможность регуляции менструального цикла.

Ключевые слова: послеродовая контрацепция, метод лактационной аменореи, презерватив, спермициды, внутриматочная спираль, гормональная контрацепция

Введение

Общезвестно, что подавляющее большинство женщин в послеродовом периоде остаются сексуально активными. По данным опросов, две трети российских женщин возобновляют сексуальные отношения в течение месяца после родов и практически все (98%) – в течение 4–6 месяцев. Большую тревогу врачей вызывает тот факт, что в послеродовой период 20–40% российских женщин не предохраняются от нежелательной беременности [1]. Восстановление менструальной функции у 80% не кормя-

щих и у 20% кормящих женщин происходит к 3-му месяцу после родов. Согласно зарубежным исследованиям, у не кормящих женщин время наступления первой менструации после родов в среднем составляет $2,57 \pm 2,3$ месяца, у кормящих – в среднем $5,17 \pm 4,3$ месяца. У 60–65% женщин в первые месяцы после родов восстанавливается овуляция, и, соответственно, при отсутствии надежной контрацепции они могут снова забеременеть [2, 3]. У большинства (80%) кормящих женщин менструации отсутствуют в течение всего периода

кормления ребенка грудью (лактационная аменорея). Первые менструации после родов чаще всего имеют ановуляторный характер, то есть происходят без созревания яйцеклетки. Однако иногда менструальные циклы являются овуляторными, вследствие чего беременность может наступить до возобновления менструаций [4].

Предупреждение нежелательной беременности в первые месяцы после рождения ребенка является важнейшим фактором сохранения репродуктивного здоровья. Это связано с тем, что индуцированный аборт в этот период является тяжелейшим психологическим и гормональным стрессом, приводящим к функциональным и органическим нарушениям в репродуктивной системе [5]. Незапланированная беременность в течение 2 лет после родов имеет крайне негативные последствия для репродуктивного здоровья женщины. Несмотря на то что возвращение к исходному состоянию органов репродуктивной системы заканчивается через 4–6 недель после родов, полное восстановление организма занимает не менее 1,5–2 лет [6]. Как показали исследования, при возникновении беременности ранее чем через 2 года после родов вдвое



возрастает риск развития осложнений беременности (преэклампсия, анемия, задержка развития плода), родов и послеродового периода. Таким образом, недавно родившие женщины входят в группу высокого риска по наступлению незапланированной беременности [7].

Естественные методы контрацепции

Метод контрацепции кормящей женщины зависит от режима кормления и времени, прошедшего после родов. В естественной регуляции фертильности главную роль играет аменорея, связанная с длительным грудным вскармливанием. Так, почти у половины (48%) женщин, использующих преимущественно грудное вскармливание, менструации возобновляются на втором году кормления, у 37% – во втором полугодии и лишь у 7% – в течение 6 месяцев [8].

Однако работы современных ученых свидетельствуют о больших различиях в продолжительности грудного вскармливания, послеродовой аменореи и так называемого периода «лактационного бесплодия». Восстановление активности яичников зависит от времени, прошедшего с момента родов [6]. К факторам, прежде всего определяющим продолжительность аменореи и бесплодия, относятся длительность грудного вскармливания, частота и продолжительность кормления, сроки введения прикорма, характер питания матери, а также географические, социальные и культурные особенности.

Современные специалисты считают, что при исключительно грудном вскармливании можно отложить начало применения контрацепции на 6 месяцев после родов [9]. Грудное кормление, начатое сразу после родов, является эффективным методом природной контрацепции (метод лактационной аменореи, МЛА). Эффективность МЛА максимальна (98%) у женщин, предпочитающих так называемое «экологическое корм-

ление грудью», включающее в себя отказ от сосок, кормление по требованию ребенка (даже ночью), иногда по несколько раз в час, в среднем от 12 до 20 раз в сутки, из них 2–4 раза ночью. Перерыв между кормлениями не должен превышать 4 часов днем и 6 часов ночью. При этом каждый раз необходимо давать ребенку грудь, а не сцеживать молоко. Контрацептивная эффективность МЛА сохраняется на приемлемом уровне, если доля прикорма составляет не более 15%.

При нечастом кормлении, раннем начале прикорма, что характерно для жителей развитых стран, и спустя 6 месяцев после родов эффективность МЛА значительно снижается. Следовательно, этой группе женщин метод контрацепции следует подобрать во время обязательного послеродового визита к врачу не позднее чем через 6 недель после родов [2, 3].

В послеродовом периоде можно использовать другие естественные методы планирования семьи, научиться распознавать особенности цервикальной слизи в перiovуляторный период и практиковать воздержание в эти дни, что может быть особенно эффективно в сочетании с МЛА. Однако определение овуляции в этот период – достаточно трудная задача. Возобновление менструаций после родов непредсказуемо, первые послеродовые менструации часто бывают нерегулярными, а уровень эстрогенной насыщенности затрудняет правильную интерпретацию особенностей цервикальной слизи самой женщиной. В связи с этим применение таких методов у кормящих женщин весьма проблематично, и эффективность их низка [4].

Женщинам, принявшим решение не кормить ребенка грудью, или тем, у кого отсутствует лактация, при отсутствии медицинских противопоказаний можно рекомендовать любой метод предохранения от нежелательной беременности, при этом не кормящая женщина должна начать

использовать методы контрацепции с момента возобновления половых отношений.

Барьерные методы контрацепции

Барьерные методы по принципу действия делятся на механические и химические, некоторые из них обладают сочетанным эффектом. Различают мужской метод, заключающийся в использовании презерватива, и женские методы (женские презервативы, цервикальные колпачки, диафрагмы и т.д.) [10]. При регулярном и правильном использовании барьерные методы являются достаточно надежным средством контрацепции после родов, хотя и уступают по эффективности внутриматочным спиральям (ВМС) и гормональным контрацептивам. Основным механизмом действия этих средств является создание барьера для проникновения спермы в матку. Однако следует помнить, что барьерные методы контрацепции могут давать побочные эффекты – аллергические реакции к какому-либо виду спермицидов или латексу, которые проявляются в ощущении зуда, жжения и раздражения половых органов. Описаны достаточно редко возникающие случаи токсического шока у пациенток, использующих диафрагму или колпачок [11].

Предпочтительным методом послеродовой контрацепции является использование презервативов, которые также являются механическим барьером для проникновения сперматозоидов, вирусов и бактерий. Латексный презерватив значительно ослабляет проникновение хламидий, цитомегаловируса, вируса герпеса, ВИЧ, трихомонады, микоплазмы и других возбудителей. Можно выделить также следующие преимущества использования презервативов:

- доступность;
- высокая эффективность при правильном использовании;
- отсутствие системного влияния на организм;

- приобретение без рецепта врача;
- использование при лечении бесплодия, вызванного присутствием антиспермальных антител, применение в виде профилактического средства в случаях наличия у женщины аллергической реакции на сперму;
- возможность предохранения от заболеваний, передаваемых половым путем;
- снижение вероятности развития бесплодия и рака шейки матки.

Эффективность презервативов определяется правильностью использования и зависит от качества, которое может резко снижаться при несоблюдении правил хранения и срока годности [12].

Диафрагма представляет собой резиновый или изготовленный из латекса куполообразный колпачок с гибким ободком. Диафрагма обеспечивает защиту от проникновения инфекции в шейку матки и снижает риск возникновения воспалительных заболеваний шейки матки и органов малого таза, а также может обеспечить защиту от передачи ВИЧ-инфекции. Противопоказаниями для применения диафрагмы являются половой инфантилизм, опущение стенок влагалища и матки, снижение тонуса мышц тазового дна, наличие старых, плохо заживающих разрывов промежности, очень емкое влагалище, патология шейки матки и воспалительные заболевания половых органов [1]. После родов акушер-гинеколог должен подобрать размер колпачка и обучить женщину правильному использованию диафрагмы. При одновременном применении диафрагмы и спермицидов эффективность контрацепции составляет 90%.

Спермициды – это химические агенты, инактивирующие сперму во влагалище и препятствующие проникновению ее в матку. Для большинства современных спермицидов активным ингредиентом является сильнодействующее вещество, которое разрушает мембраны сперматозоидов, что

снижает их подвижность и способность оплодотворить яйцеклетку.

Преимуществом применения спермицидов являются удобство в применении; кратковременность; отсутствие серьезных побочных эффектов; возможность применения в период отмены гормональных контрацептивов и внутриматочных спиралей; некоторые из них обладают защитными свойствами при внутривлагалищных инфекциях [8]. Спермициды также обеспечивают защиту от многих трансмиссивных заболеваний (гонорея, трихомониаз, хламидиоз) и снижают риск развития воспалительных процессов органов малого таза.

Главным недостатком этого метода является невысокая, по сравнению с гормональными и внутриматочными контрацептивами, эффективность. Так, при постоянном и правильном их использовании эффективность составляет 94%. Однако у 21% женщин, постоянно использующих этот метод в течение года, из-за ошибок в применении наступает беременность. Кроме того, спермициды могут обладать местным раздражающим действием и создавать дискомфорт при половом сношении.

Внутриматочная контрацепция

При кормлении грудью возможно применение внутриматочных средств, которые не оказывают отрицательного влияния на лактацию и развитие ребенка. К ним относятся различные виды внутриматочных спиралей – как немедикаментозных инертных, так и медь-содержащих и гормон-высвобождающих [13]. При использовании медьсодержащих ВМС последнего поколения (площадь медной части более 300 мм²) частота наступления беременности составляет 0,4–0,5 на 100 женщин в течение 1 года использования. Данный показатель при использовании гормон-высвобождающих ВМС еще ниже и составляет 0,3 на 100 женщин в течение 1 года использования [14].

Существует несколько основных теорий, объясняющих механизм действия ВМС, однако маловероятно, что противозачаточное действие ВМС вызывается каким-либо единственным механизмом. Несомненным является то, что контрацептивный эффект ВМС обусловлен прежде всего его локальным воздействием на эндометрий. Все ВМС стимулируют развитие в эндометрии реакции на инородное тело, которая усиливается при добавлении меди. Прогестерон-высвобождающие ВМС вызывают угнетение функции эндометрия матки.

Гормон-содержащая ВМС оказывает только местное действие, так как гормон не всасывается в системный кровоток, в связи с чем ВМС лишена побочных эффектов системных гормональных препаратов. Механизм действия заключается в увеличении вязкости цервикальной слизи, подавлении роста эндометрия, а также в подавлении активности сперматозоидов [7, 15].

При введении ВМС необходима особая осторожность для обеспечения правильной установки средства и профилактики перфорации послеродовой матки. Следует помнить, что введение ВМС менее чем через 6 недель после родов резко повышает риск ее экспульсии (за счет сокращения матки), развития воспалительных заболеваний органов малого таза и позднего послеродового кровотечения. Многие авторы рекомендуют вводить ВМС через 6–8 недель после родов, а другие – после восстановления менструального цикла [16].

Огромное преимущество внутриматочных контрацептивов состоит в том, что они не требуют специального ухода или каких-либо мер предосторожности, позволяя женщине забыть, что она пользуется противозачаточным средством. Кроме того, в связи с уменьшением страха перед нежелательной беременностью улучшается эмоциональное состояние женщины. Внутриматочная контрацепция



показана женщинам, которые в ближайшее время не планируют беременность и нуждаются в длительной (более 1 года) контрацепции. ВМС обладают контрацептивным действием от 5 до 10 лет, достигают эффективности 98% и не оказывают влияния на ребенка и продолжительность лактации. Однако менструальные выделения могут стать несколько более обильными и болезненными, и при наличии нескольких половых партнеров возможен риск воспалительных заболеваний матки и придатков.

Гормональная контрацепция

В послеродовом периоде, если женщина продолжает грудное вскармливание, из гормональных контрацептивов применяют содержащие только прогестагены, которые не влияют на количество и качество молока или продолжительность лактации и имеют эффективность 98%. Эта форма контрацепции включает чисто прогестагенные таблетки (мини-пили), инъекционные препараты и подкожные имплантаты [17]. Инъекционные препараты обеспечивают длительную защиту от нежелательной беременности. Преимуществом этой формы применения – отсутствие необходимости ежедневно принимать таблетки. Однако в некоторых случаях это является недостатком, поскольку из-за продолжительного действия одной инъекции (от 8 до 12 недель в зависимости от вида препарата), например, невозможно устранить развившиеся побочные эффекты.

Подкожные контрацептивные системы могут быть введены путем инъекции или имплантации через небольшой разрез. Они предназначены для обеспечения контрацепции в течение от 6 месяцев до 5 лет (в зависимости от количества гестагена в гранулах). Подкожные имплантаты, в отличие от инъекций, можно удалить в любой момент [18]. Недостатком этого метода является возможность развития местной воспалительной реакции аллер-

гического или неспецифического типа, что может привести к образованию рубца.

В отличие от комбинированных оральных контрацептивов чистые гестагенные препараты не влияют на грудное вскармливание. Некоторые работы свидетельствуют, что гестагены способствуют усилению лактации, повышая высвобождение пролактина. Ни в одном исследовании не выявлено воздействие мини-пили на здоровье, рост и психическое развитие детей. Не встречаются данные и о влиянии гестагенов на половое развитие детей на протяжении длительного периода времени. Многие международные организации здравоохранения и планирования семьи (ВОЗ, Международная федерация планирования семьи и др.) рекомендуют применение гестагенов для кормящих грудью женщин с 6-й недели после родов. Ряд клиницистов США и Великобритании рекомендуют еще более раннее (в первые 3–4 недели) назначение мини-пили [13, 15]. По данным ВОЗ, применение таблетированных гестагенов кормящими женщинами начиная с 6 недель после родов не ограничивается.

Кроме того, у не кормящих женщин возможно применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, действие которых основано на синергизме центрального и периферического механизмов, то есть на подавлении овуляции в результате ингибирующего влияния на различных уровнях системы «гипоталамус – гипофиз – яичники – матка – маточные трубы». Данный механизм включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом релизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции [19]. Комбинированные оральные контрацептивы при правильном применении обладают практически 100%-ной эффективностью. Большим преимуществом таблетированных препаратов является

их хорошая переносимость и обратимость действия. Помимо высокой надежности они отвечают повышенным требованиям безопасности [20].

Доказано непосредственное тормозящее действие комбинированных оральных контрацептивов на функцию яичников, которые уменьшаются в размерах, содержат много атретических фолликулов, секреция эстрогенов яичниками снижается почти в два раза. Кроме того, также претерпевает изменение эндометрий, который подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла и преждевременной секреторной трансформации. Иногда наблюдаются и атрофические изменения, которые оказывают антиимплантационный эффект [21]. Под влиянием гормональных контрацептивов также замедляется перистальтика маточных труб и, соответственно, прохождение по ним яйцеклетки. В результате изменения биохимического состава цервикальной слизи, повышения ее вязкости в результате отсутствия циклических изменений, свойственных нормальному менструальному циклу, значительно ухудшается пенетрация сперматозоидов.

Хирургическая стерилизация

При пребывании женщины в акушерском стационаре возможна послеродовая стерилизация. В техническом отношении стерилизация является более простой операцией при проведении кесарева сечения. Решение о послеродовой стерилизации должно приниматься только после тщательного проведенного дородового обследования и обязательно с согласия женщины, подтвержденного юридически.

Заключение

Таким образом, необходимость предохранения от нежелательной беременности в первые месяцы после родов очевидна. В зависимости от режима кормления и времени, прошедшего после родов, женщина может остановить

ся на естественных, барьерных, внутриматочных, гормональных или хирургических методах контрацепции. Следует помнить

о том, что основными требованиями к послеродовой контрацепции являются высокая эффективность, безопасность, отсутствие

негативного влияния на метаболические процессы и возможность регуляции менструального цикла [5].

Литература

1. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 24–46 с.
2. Schwallie P.S. Experience with Depo-provera as an injectable contraceptive // J. Reprod. Med. 1986. Vol. 13. № 3. P. 113–117.
3. Benagiano G., Primiero F.M., Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2004. Vol. 9. № 3. P. 182–193.
4. Paul G., Bell C., Fitzpatrick A. et al. 'The real deal': a feasibility study of peer-led sex education for early school leavers // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15 № 5. P. 343–356.
5. Прилепская В.Н., Абакарова П.П., Куземин А.А. Экстренная контрацепция // Гинекология. 2007. Т. 9. № 3. С. 21–24.
6. Machado R.B., Pompei Lde M., Giribela A.G. et al. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits // Womens Health (Lond. Engl.). 2011. Vol. 7. № 1. P. 19–30.
7. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 400 с.
8. Kestler E., Orozco Mdel R., Palma S. et al. Initiation of effective postpartum contraceptive use in public hospitals in Guatemala // Rev. Panam. Salud. Publica. 2011. Vol. 29. № 2. P. 103–107.
9. Вовк И.Б., Новик Л.М. Барьерные методы контрацепции: преимущества и недостатки // Здоровье женщины. 2011. № 6. С. 120–122.
10. Kunwar S., Faridi M.M., Singh S. et al. Pattern and determinants of breast feeding and contraceptive practices among mothers within six months postpartum // Biosci. Trends. 2010. Vol. 4. № 4. P. 186–189.
11. Kapp N., Curtis K., Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review // Contraception. 2010. Vol. 82. № 1. P. 17–37.
12. Duncan S., Hawkins F., Desmond N. Postnatal contraceptive choices among women living with HIV: a decade of experience in a community-based integrated sexual health clinic // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2013. Vol. 39. № 1. P. 17–20.
13. Sanfilippo J.S. Emergency contraception, the bottom line // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2011. Vol. 24. № 1. P. 1.
14. Tang Y., Xia X., Wang Y. et al. Study on the mechanical properties of Cu/LDPE composite IUDs // Contraception. 2011. Vol. 83. № 3. P. 255–262.
15. Braaten K.P., Benson C.B., Maurer R. et al. Malpositioned intrauterine contraceptive devices: risk factors, outcomes, and future pregnancies // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 118. № 5. P. 1014–1020.
16. Chaovitsaree S., Noi-um S., Kietpeerakool C. Review of postpartum contraceptive practices at Chiang Mai University Hospital: implications for improving quality of service // Med. Princ. Pract. 2012. Vol. 21. № 2. P. 145–149.
17. Тухомиров А.Л., Абышева В.Г., Батаева А.Е. и др. Гормональные оральные контрацептивы – 50 лет в гинекологической практике // АГ-инфо. 2010. № 1. С. 3–6.
18. Mishell D.R. Jr. An oral contraceptive with 3 approved indications // J. Reprod. Med. 2008. Vol. 53. № 9. Suppl. P. 717–719.
19. Rodriguez M.L., Caughey A.B., Edelman A. et al. Cost-benefit analysis of state- and hospital-funded postpartum intrauterine contraception at a university hospital for recent immigrants to the United States // Contraception. 2010. Vol. 81. № 4. P. 304–308.
20. Dahlke J.D., Ramseyer A.M., Terpstra E.R. et al. Postpartum use of long-acting reversible contraception in a military treatment facility // J. Womens Health (Larchmt). 2012. Vol. 21. № 4. P. 388–392.
21. Hughes H. Postpartum contraception // J. Fam. Health Care. 2009. Vol. 19. № 1. P. 9–12.

Postpartum contraception in the modern world

O.I. Mikhaylova, A.A. Veresova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Olga Igorevna Mikhaylova, omikhaylova@gmail.com

Prevention of unwanted pregnancies during the first months postpartum is very important for the maintenance of female reproductive health. The author analyzes strengths and weaknesses of natural, barrier, intrauterine, hormonal and surgical contraception methods during postpartum period in lactating and non-lactating women. Main requirements for postpartum contraception are high efficacy, safety, lack of negative metabolic effects and potential for good cycle control.

Key words: *postpartum contraception, lactational amenorrhea method, condom, spermicides, intrauterine device, hormonal contraception*



www.rosmedobr.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2013 г.

МОСКВА, МИВЦ «ИНФОПРОСТРАНСТВО»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

**Повышение эффективности
деятельности медицинских
организаций и труда
медицинского персонала**

**Безопасность пациентов
и стандарты аккредитации
в медицинских организациях**

**Новые медицинские
технологии и изменение
инфраструктуры медицинских
организаций**

**Развитие
государственно-частного
партнерства**

В ПРОГРАММЕ:

- Влияние новых медицинских технологий на инфраструктуру медицинских организаций (МО);
- Оптимальная мощность больниц и структура коечного фонда;
- Показатели качества и эффективности деятельности руководящих работников и МО в целом;
- Эффективное использование ресурсов МО, экономика МО;
- Международная аккредитация МО;
- Опыт аккредитации по международным стандартам JCI;
- Персонифицированный учет образовательной активности персонала МО;
- ГЧП в строительстве больниц;
- Особенности и порядок предоставления платных медицинских услуг в государственных и муниципальных МО.

АУДИТОРИЯ:

- Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением;
- Главные врачи и заместители главных врачей МО;
- Руководители территориальных фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования;
- Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений.

Условия участия и размер регистрационного сбора опубликованы на официальном сайте конференции www.rosmedobr.ru. Регистрационный сбор включает: посещение конференции, портфель и материалы, полноценное питание на 2 дня, Интернет-доступ к итоговым материалам конференции, 3-месячную подписку на электронную систему поддержки принятия клинических решений «Консультант врача».

Оргкомитет:

Тел. 495-9213907, доб. 288, 114

Моб. 917-5504875

Елена Гусева, Эльвира Лазарева

conf@medobr.ru

rosmedobr@medobr.ru

Регистрация участников и прием

тезисов на сайте

www.rosmedobr.ru

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
Научно-
образовательный
клинический центр
женского здоровья

Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

В статье обсуждаются стратегии профилактики и лечения менструальной дисфункции в позднем репродуктивном периоде. Особое внимание уделяется возможностям гормональной терапии в периоде менопаузального перехода. Данные наблюдательных исследований демонстрируют положительный результат применения комбинированных оральных контрацептивов при болезненных менструациях и аномальных маточных кровотечениях. Использование комбинированных оральных контрацептивов с целью регуляции менструального цикла одновременно является и методом профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия.

Ключевые слова: менструальный цикл, перименопауза, аномальные маточные кровотечения, комбинированные оральные контрацептивы

Поздний репродуктивный период является одним из тех периодов жизни женщины, когда перестройка гомеостатических механизмов на фоне меняющегося гормонального

фона требует слаженной работы адаптационных систем. Нарушения адаптации на этом этапе жизненного цикла как никогда часто проявляются расстройствами менструальной функции

и многочисленными психовегетативными симптомами [1]. Надо понимать, что параметры нормального менструального цикла для молодых женщин не приемлемы для женщин в позднем репродуктивном периоде, для которого характерно другое соотношение «норма/патология». Недооценка возрастных особенностей функционирования репродуктивной системы может приводить как к гипердиагностике и неоправданным лечебным вмешательствам, так и к несвоевременному выявлению латентной гинекологической патологии. Это определяет актуальность адекватного наблюдения женщин в позднем репродуктивном периоде.

Женщина вступает в поздний репродуктивный период жизни после 35 лет. С 40 лет состояние ее репродуктивной системы часто обозначается понятием «преме-



нопауза». Если поздний репродуктивный период и пременопауза определяются по возрастному критерию, то менопаузальный переход и перименопауза отражают функциональные особенности состояния репродуктивной системы женщин. Понятия «менопаузальный переход» и «перименопауза» не идентичны, но очень близки. Менопаузальный переход начинается тогда, когда менструальные циклы теряют стабильную продолжительность на фоне изолированного повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а заканчивается вместе с последней менструацией. Перименопауза отсчитывается с того же момента, что и менопаузальный переход, но захватывает еще 12 месяцев после последней менструации. Однако установить время менопаузы (последней менструации) возможно только по истечении 12 месяцев, поэтому годичная разница в понятиях «перименопауза» и «менопаузальный переход» имеет чисто терминологическое значение.

Согласно модифицированной классификации стадий климактерия PENN-5 (система стадирования по 5 группам для более точного выявления изменений длины цикла), менопаузальный переход имеет три этапа, два из которых приходятся на пременопаузу [2]. В ранней фазе менопаузального перехода менструальный цикл теряет свою регулярность и становится вариабельным по продолжительности межменструальных промежутков с отклонениями от 7 дней и более. Поздняя фаза менопаузального перехода характеризуется «пропусками» двух и более менструаций, появлением межменструальных интервалов продолжительностью до 60 дней при повышении уровня ФСГ до 40 МЕ/л и более [3], и ее начало позволяет предсказывать время ожидаемой менопаузы в пределах от 2,6 до 3,3 лет [4]. Отсутствие менструаций в течение года у женщины старше 45 лет в 90% случаев означает наступление менопаузы.

В опровержение ранним представлениям о линейном снижении овариальной секреции, современный взгляд на эндокринные особенности у женщин старшего репродуктивного периода предполагает значительные флуктуации уровней гормонов. Угасание функции яичников вследствие снижения фолликулярного пула, нарушения фолликулогенеза, усиление апоптоза и атрезии фолликулов начинаются задолго до перименопаузы. Возрастное снижение количества фолликулов носит биэкспоненциальный характер и ускоряется более чем в 2 раза, когда их количество падает ниже 25 тыс. (это происходит в среднем в 37,5 лет). Интервал времени от начала снижения фолликулярного пула до менопаузы составляет около 13 лет [5]. Концентрация циркулирующего ФСГ в течение позднего репродуктивного периода и последующего менопаузального перехода прогрессивно повышается [6, 7], что связано, скорее, со снижением продукции ингибина, нежели эстрадиола [7, 8]. Уровень эстрадиола в перименопаузе колеблется вместе с уровнем ФСГ, достигая порой значений, свойственных женщинам моложе 35 лет, и существенно снижаясь только к концу менопаузального перехода. Уровень прогестерона между тем уже в ранней фазе менопаузального перехода оказывается ниже, чем в среднем репродуктивном возрасте, несмотря на ежемесячные менструации, и варьирует в зависимости от индекса массы тела, отражая обратную корреляцию с этим антропометрическим показателем [7]. В поздней фазе менопаузального перехода наряду со снижением фолликулогенеза растет частота ановуляции, что сопровождается значительным стойким снижением секреции прогестерона [8]. Уровень тестостерона на протяжении менопаузального перехода существенно не меняется [6]. Протеины, продуцируемые клетками гранулезы, – ингибин и активин – также играют важную

Выбор метода контрацепции у женщин старше 40 лет зависит от частоты половых актов, сексуальных проблем, сопутствующих соматических заболеваний и потребности в неконтрацептивных эффектах, среди которых важное значение имеет регуляция нарушенного менструального цикла.

роль в процессе изменений гормонального гомеостаза. В зависимости от наличия той или иной субъединицы различают два гетеродимера ингибина – ингибин А, продукт желтого тела, и ингибин В, секретируемый антральными и доминантными фолликулами. Соответственно, уровень ингибина А повышается в лютеиновую фазу, ингибина В – в фолликулярную фазу, но оба они подавляют гипофизарную секрецию ФСГ. Активины, напротив, стимулируют гипофизарное высвобождение ФСГ и являются производными ингибина А и ингибина В.

В позднем репродуктивном периоде и далее на протяжении менопаузального перехода уровни ингибина В в ранней фолликулярной фазе и ингибина А в лютеиновой фазе понижаются одновременно с повышением концентрации ФСГ [8]. Концентрация активина А в перименопаузе, наоборот, растет. Активин А влияет на секрецию ФСГ в меньшей степени, чем ингибины, но совместное действие этих протеинов на гипофизарную секрецию обеспечивает повышение концентрации ФСГ даже в отсутствие снижения овариального синтеза эстрадиола. Еще один маркер овариального резерва – антимюллеров гормон (АМГ) – секретируется клетками гранулезы вторичных и преантральных фолликулов, его циркулирующая концентрация остается относительно стабильной в течение менструального цикла и коррелирует с числом ранних антральных фолликулов. Уровень

АМГ значительно и прогрессивно уменьшается на протяжении всего менопаузального перехода [9]. Таким образом, во время перименопаузы разнообразие эндокринных изменений обуславливает существование многочисленных клинических вариантов климактерия, каждый из которых может стать основой патологического состояния и должен быть оценен с позиций соответствия физиологической норме.

Диагноз менопаузального перехода базируется на клинических признаках. Измерение концентраций гормонов не позволяет идентифицировать стадию менопаузального перехода и точно предсказать время менопаузы. Изолированное повышение ФСГ в ранней фолликулярной фазе становится очевидным у многих женщин старше 40 лет и связано с прогнозом снижения фертильности, но существенное варьирование от цикла к циклу определяет его низкую прогностическую ценность как маркера прекращения менструаций [3]. Следовательно, с клинической точки зрения предполагать вступление женщины в менопаузальный переход можно тогда, когда у нее начинаются отклонения в регулярном менструальном цикле в возрасте после 40 лет.

Диагностика этих отклонений базируется прежде всего на сформировавшемся в репродуктивном периоде индивидуальном ритме менструаций и, во вторую очередь, на представлениях о параметрах нормального менструального цикла, свойственных зре-

лому репродуктивному возрасту. В индивидуальных случаях допускается варьирование этих параметров в следующих пределах:

1. Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации в пределах от 21 до 42 дней. Клиническая диагностика менопаузального перехода подразумевает вариабельность продолжительности цикла, выходящую на неделю и более не за указанные пределы, а за пределы стабильного цикла, характерного для конкретной женщины. Сокращение менструального цикла менее 21 дня обозначается термином «полименорея», удлинение более 42 дней – олигоменорея, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более – аменорея.

2. Количество дней менструального кровотечения от 3 до 7 и количество теряемой крови до 80 мл. Под менструальным кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье. Количество дней кровотечения в нормальном менструальном цикле составляет от 3 до 7, кровомазанье не учитывается. Уменьшение продолжительности менструального кровотечения – гипоменорея; увеличение – меноррагия. К меноррагиям относят также менструальные кровотечения, сопровождающиеся повышенной потерей крови, которая оценивается по субъективному ощущению усиления менструальных выделений или по объективному критерию снижения уровня гемоглобина после менструации (можно также ориентироваться на количество гигиенических средств, используемых женщиной: если одного гигиенического средства с максимальной способностью контроля кровотечения хватает не более чем

на 2 часа, правомерно говорить о меноррагии).

3. Отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций. Ациклические кровотечения или кровомазанье обозначаются как метроррагии. Предменструальное и постменструальное кровомазанье считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю. Ациклические кровяные выделения могут возникать в любой день менструального цикла при сохраненном ритме менструации, но могут также представлять форму нарушений при отсутствии нормального менструального ритма (например, метроррагия – длительное необильное кровотечение/кровомазанье после задержки менструации). При наличии обильных ациклических кровотечений используется термин «менометроррагия» (приведенный выше пример с обильным кровотечением, превышающим обычные менструальные выделения, характерные для женщины). Под менометроррагией понимают также сочетание меноррагий (обильных регулярных менструаций) и метроррагий (ациклических кровяных выделений).

4. Отсутствие жалоб, связанных с менструациями. Здоровая женщина не должна ощущать ни приближение менструации, ни каких-либо болезненных или других неприятных симптомов во время менструального кровотечения. Незначительный дискомфорт, впрочем, допустим, но если предменструальные/менструальные симптомы нарушают качество жизни женщины или ее окружения и вынуждают менять привычный образ жизни, то необходимо рассматривать их как патологию, выявлять их причины (не всегда функциональные!) и прибегать к лечению. В отсутствие органического или экстрагенитального субстрата нарушений жалобы, ассоциированные с лютеиновой

Два противозачаточных средства признаны лидерами программы коррекции менструального цикла у женщин в перименопаузе: комбинированный оральная контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®), и левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (Мирена®).



фазой менструального цикла, классифицируются как предменструальный синдром, а боль во время менструации изолированно или в совокупности с вегетативными расстройствами – как дисменорея.

5. Окончание менструальной функции не ранее 40–45 лет. Менопауза обычно наступает в возрасте 50–53 лет. Прекращение менструаций в возрасте до 40 лет обозначается как преждевременная менопауза, а в промежутке от 40 до 45 лет – ранняя менопауза.

Помимо нарушений менструального цикла, к симптомам перименопаузы относят появление вазомоторных и психовегетативных расстройств. Классические примеры вазомоторных нарушений – приливы жара и ночная потливость – обычно ассоциированы со стойким снижением секреции эстрадиола ниже уровня ранней фолликулярной фазы нормального менструального цикла (< 80 пг/мл), и, следовательно, они возникают позже нарушений менструального цикла, обычно в позднюю фазу менопаузального перехода или в постменопаузе. Психовегетативные расстройства могут появиться на ранней стадии менопаузального перехода и даже еще раньше, до появления менструальной дисфункции. Важно понимать, что их причиной является не столько дефицит эстрогенов, сколько непредсказуемые колебания гормонального фона, вызывающие ответную дезадаптивную реакцию со стороны отделов центральной и вегетативной нервной системы. Отклонения менструального цикла, связанные с его вариабельной продолжительностью, естественно, являются нормой для перименопаузы. Но одновременно с формированием олигоменореи – аменореи у женщины может измениться характер самих менструаций, приобретающих черты аномальных маточных кровотечений. Аномальные маточные кровотечения возникают в результате относительно высокой ациклической продук-

ции эстрогенов при относительно низкой продукции прогестерона во время менопаузального перехода. Но именно эта физиологическая эндокринная особенность перименопаузы может стать причиной повышения риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Среди женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузе возрастной группы 45 и более лет наблюдается трехкратное повышение риска пролиферативных заболеваний эндометрия. Это особенно четко прослеживается по динамике распространенности простой гиперплазии эндометрия в разных возрастных группах [10]. Простая гиперплазия эндометрия в перименопаузе может рассматриваться как закономерная реакция слизистой оболочки тела матки на непокровную эстрогенную стимуляцию, то есть считается вариантом нормы, если она не сопровождается аномальными маточными кровотечениями.

Наиболее часто в периоде менопаузального перехода аномальные маточные кровотечения представлены расстройствами, не имеющими органического субстрата и носящими название дисфункциональных маточных кровотечений. Причина развития дисфункциональных маточных кровотечений остается неизвестной. Нарушения овуляторной функции яичников являются неизбежной составляющей менопаузального перехода, но лишь незначительная часть ановуляторных циклов заканчивается кровотечениями. Выявленная взаимосвязь между развитием дисфункциональных маточных кровотечений и отягощенным преморбидным фоном, стрессовыми ситуациями, нарушениями в репродуктивной системе позволяет предположить, что дисфункциональные маточные кровотечения становятся результатом срыва адаптационных механизмов репродуктивной системы, позволяющих в обычных условиях «завершать» менструальноподобное кровотечение ановулятор-

В отличие от этинилэстрадиола, устойчивого к печеночному метаболизму, эстрадиола валерат, входящий в состав контрацептива Клайра®, быстро метаболизируется, превращаясь в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам: 17-бета-эстрадиол, эстрон и эстриол.

ного цикла в нормальные сроки и с нормальной кровопотерей.

В связи с реальными трудностями разделения нормы и патологии менструального цикла в перименопаузе, стратегия профилактики и лечения менструальной дисфункции в этом периоде жизни женщины складывается из нескольких составляющих:

1. Подлежат устранению симптомы, нарушающие качество жизни пациенток, а именно: меноррагия, менометроррагия, дисменорея, проявления предменструального синдрома, а также разнообразные симптомы гипоталамической и вегетативной дисфункции.
2. Ановуляция, свойственная менопаузальному переходу, ассоциирована с высоким риском гиперпластических процессов репродуктивной системы, обусловленным постоянной эстрогенной стимуляцией. Следовательно, женщины в перименопаузе должны проходить регулярное обследование с целью раннего выявления пролиферативных заболеваний и получать своевременную лечебно-профилактическую помощь.
3. Нарушения менструальной функции часто сочетаются с различными расстройствами, особенно вегетативной дисфункцией и метаболическими нарушениями, которые также следует корректировать даже в отсутствие жалоб во избежание формирования патологической взаимосвязи гормональных и обменных аномалий, поддерживающих друг друга.

Сокращение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС Мирена® сопровождается увеличением уровня гемоглобина и ферритина, что позволяет рассматривать этот метод как альтернативу медикаментозному оральному и хирургическому лечению меноррагии.

Наблюдение женщин в процессе менопаузального перехода должно быть активным, но не агрессивным. Программы скрининга приняты только в практике профилактических мер по снижению частоты заболеваний шейки матки и молочных желез. Нет никакой необходимости проводить какое-либо дополнительное обследование, включая гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, здоровой женщине в периоде менопаузального перехода, не предъявляющей жалоб и не состоящей в группе риска по раку эндометрия. Задержки менструаций, укорочение менструального цикла, эпизоды олигоменореи и аменореи не расцениваются как жалобы или патологические симптомы. Формируя группы риска по заболеваниям эндометрия, следует помнить, что факторы риска атипичной гиперплазии совпадают с факторами риска рака эндометрия [11]. В пременопаузе к ним относятся ожирение, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, длительные нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде (хроническая ановуляция), отсутствие родов (при условии отсутствия приема прогестинсодержащих препаратов). Структура факторов риска простой гиперплазии носит несколько иной характер. Это полностью укладывается в концепцию, выдвинутую А. Ferenczy и М. Gelfand и подразумевающую наличие двух «путей

для эндометрия»: путь гиперплазии или неоплазии. Данная концепция не признает постепенного нарастания гиперпластических изменений, а постулирует в виде единственного морфологического дискретного фактора, отличающего доброкачественные повреждения эндометрия от потенциально злокачественных процессов, цитологическую атипию.

Несмотря на относительную редкость выявления атипичной гиперплазии и рака эндометрия в пременопаузе, нарушения менструального цикла в виде аномальных маточных кровотечений требуют обследования ввиду онкологической настороженности. При полименорее и меноррагии допустимо ограничиться гинекологическим осмотром и УЗИ на 5–8-й день от начала менструального кровотечения и планировать дальнейшую тактику ведения женщины в зависимости от полученных результатов. Метроррагии и менометроррагии заслуживают более радикального подхода, так как чаще отражают тяжелую патологию эндометрия. Независимо от результатов УЗИ большим с этими формами нарушений рекомендуется морфологическое исследование эндометрия, полученного при биопсии или кюретаже.

Лечебно-профилактические мероприятия, имеющие целью контроль менструального цикла и предотвращение заболеваний эндометрия, также не должны проводиться поголовно всем женщинам в перименопаузе. Здоровые женщины, не входящие в группу риска рака эндометрия, единственной жалобой которых является нерегулярный цикл, могут получить рекомендации по здоровому образу жизни и разъяснения об особенностях течения климактерического периода и симптомах, требующих медицинского вмешательства. В рамках рекомендаций по соблюдению здорового образа жизни врач может предоставить информацию о витаминно-минеральных комплексах и биологически активных

добавках, способных повысить адаптационные возможности организма и избежать патологического течения климакса. Наличие аномальных маточных кровотечений требует контроля менструального цикла с учетом органического или функционального субстрата кровотечений и дополнительных целей женщины.

Для женщин, живущих половой жизнью, вне зависимости от частоты и регулярности половых актов, оптимальным вариантом выбора регуляции менструального цикла является гормональная контрацепция. Принципиально важно, что данный вид препаратов может быть рекомендован и тем женщинам, у которых менопаузальный переход протекает относительно благополучно, сопровождаясь только задержками менструаций. Контроль менструального цикла может быть эффективно осуществлен с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК), при условии, что пациентка не курит и не имеет других противопоказаний к использованию этой группы препаратов. Применение КОК с целью предохранения от беременности актуально вплоть до окончания перименопаузы. Естественное снижение фертильности после 37 лет не означает снижения потребности в контрацепции, тем более что беременность у женщин старше 40 лет сопровождается повышенным риском врожденных и хромосомных аномалий развития плода, спонтанных аборт, осложнений беременности, а также увеличением материнской заболеваемости и смертности [12]. Выбор контрацептивного метода в возрастной группе старше 40 лет диктуется многими обстоятельствами: частота половых актов, сексуальные проблемы, сопутствующие соматические заболевания и потребность в дополнительных неконтрацептивных эффектах, среди которых на первом месте стоит задача регуляции нарушенного менструального цикла [13]. Согласно данным Кокрановских обзоров, рандомизиро-



ванные контролируемые исследования предоставляют некоторое число доказательств в пользу эффективности КОК для лечения дисменореи или редукции менструальной кровопотери [14, 15] по сравнению с другими видами терапии. Данные наблюдательных исследований демонстрируют положительный результат применения КОК в отношении болезненных менструаций и аномальных маточных кровотечений [16, 17]. Основываясь на этих данных, современные клинические рекомендации предлагают использовать КОК в качестве метода лечения тяжелых маточных кровотечений [18]. Вместе с тем использование КОК с целью регуляции менструального цикла становится одновременно методом профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия. Известно, что комбинированные гормональные противозачаточные средства снижают риск рака эндометрия [19, 20] в прямой зависимости от длительности их применения.

Пользу от регуляции нарушенного менструального цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия одновременно с достижением контрацептивного эффекта следует соотносить с возможными рисками применения КОК, которые закономерно увеличиваются с возрастом.

При наличии противопоказаний к применению эстроген-содержащих противозачаточных средств контроль аномальных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия у сексуально активных женщин можно осуществить с помощью чисто прогестагенных контрацептивов. Чисто прогестагенные контрацептивы включают большую группу препаратов, среди них выделяют инъекционные, оральные лекарственные средства, гормонально-высвобождающие внутриматочные системы и имплантаты. Непрерывный режим введения прогестагенов в адекватной дозе приводит к децидуализации стромы и атрофии железистого эпителия эндометрия. Прием-

лемость того или иного контрацептива во многом определяется способом его введения.

Выбор конкретного гормонального средства в пределах двух указанных групп обычно не регламентируется, хотя очевидно, что разные препараты обладают разным потенциалом как в регуляции менструального цикла, так и в отношении безопасности применения. На сегодняшний день два противозачаточных средства признаны лидерами программы коррекции менструального цикла у женщин в перименопаузе: комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®), и левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) (Мирена®) [21].

Комбинация эстрадиола валерата и диеногеста во многих странах зарегистрирована как средство лечения меноррагий [22]. Преимуществами КОК Клайра® в контроле менструального цикла и избыточной пролиферации эндометрия является сильный прогестагенный потенциал диеногеста [23, 24], динамический четырехфазный режим дозирования, обеспечивающий доминирование эстрогена в раннюю фазу приема и доминирование прогестина в середине и заключительной фазе цикла, а также пролонгация приема до 26 дней 28-дневного цикла. Сравнение препарата Клайра® с низкодозированным КОК, содержащим левоноргестрел, применяемым в стандартном режиме, продемонстрировало лучший профиль контрацептива Клайра® в отношении количества дней кровотечений и кровопотери за отслеживаемые интервалы времени [25]. Платебоконтролируемые исследования показали достоверно большую редукцию менструальной кровопотери на 353–373 мл за 90-дневный интервал наблюдения по сравнению с плацебо (130 мл), сопровождавшуюся существенным повышением уровня гемоглобина и концентрации ферритина [26, 27].

Для периода менопаузального перехода при выборе лекарственного средства крайне важно соблюсти принцип безопасности. Возрастные нарушения метаболизма, которые начинают прогрессивно нарастать у женщины по мере приближения менопаузы, не следует дополнительно провоцировать медикаментами. С позиций безопасности Клайра® имеет преимущества перед КОК, содержащими этинилэстрадиол. В отличие от этинилэстрадиола, устойчивого к печеночному метаболизму, эстрадиола валерат быстро метаболизируется, превращаясь в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам: 17-бета-эстрадиол, эстрон и эстриол. Эффект 2–3 мг 17-бета-эстрадиола в отношении синтеза печеночных белков в несколько раз ниже, чем активность 20–30 мкг этинилэстрадиола, что влечет за собой в несколько раз менее выраженную активацию свертывания крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, следовательно, меньшую вероятность побочных реакций и осложнений. При этом восполнение утраченных в связи с подавлением фолликулогенеза позитивных эффектов эндогенных гормонов достигается лучше, чем при использовании этинилэстрадиол-содержащих препаратов. Это связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, прием препарата Клайра® компенсирует снижение продукции всех трех фракций эстрогенов. Во-вторых, биоидентичные метаболиты эстрадиола валерата реализуют свое действие не только через рецепто-

Не следует пренебрегать гормональной терапией при наличии гинекологических показаний к ее назначению, поскольку она является мощным средством профилактики многих хронических заболеваний и способствует улучшению качества жизни женщины.

ры эстрогенов 1-го типа (тип альфа), как этинилэстрадиол, но и через рецепторы 2-го типа (тип бета), преобладающих в сосудах и центральной нервной системе. Непролиферативные эффекты, транслируемые рецепторами 2-го типа, улучшают сосудистую функцию и положительно влияют на обмен нейротрансмиттеров в головном мозге. В результате переносимость препарата Клайра® повышается, что было отмечено в клинических исследованиях [28].

Не исключено, что дальнейшие исследования профиля безопасности контрацептивов, содержащих аналог натурального эстрадиола, позволят сократить количество противопоказаний к их применению по сравнению с этинилэстрадиол-содержащими КОК. Но пока идет накопление данных, при назначении любых комбинированных гормональных контрацептивов клиницисты должны пользоваться одними и теми же критериями приемлемости [29] и при наличии противопоказаний к применению КОК выбирать для предохранения от беременности и контроля кровотечений прогестагенные контрацептивы.

Среди прогестагенных контрацептивов лечебное показани-

е к применению у пациентов с обильными маточными кровотечениями во многих странах имеет левоноргестрел-содержащая внутриматочная система [30]. По данным литературы, применение ЛНГ-ВМС у женщин с меноррагией приводит к снижению менструальной кровопотери на 80% уже через 3 месяца после введения, а за 12 месяцев – на 95% и более [31]. Сокращение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС Мирена® сопровождается увеличением уровня гемоглобина и ферритина. Указанные свойства ЛНГ-ВМС позволяют рассматривать его как альтернативу медикаментозному оральному и хирургическому лечению меноррагии [30, 31].

Для женщин, не живущих половой жизнью, предотвращение повторных эпизодов аномальных маточных кровотечений обычно рекомендуется проводить с помощью прогестинов, назначаемых в циклическом режиме. В отношении способности прогестинов контролировать менструальный цикл при склонности к кровотечениям единого мнения не существует. Так, эффективность оральной формы медроксипрогестерона

ацетата, часто назначаемой в США в циклическом режиме приема, не была подтверждена в клинических исследованиях. Тем не менее прогестины остаются одним из наиболее популярных методов профилактики гиперплазии эндометрия и регуляции менструального цикла [32] в перименопаузе. Соблюдение принципа максимальной безопасности терапии предполагает преимущественное назначение тех прогестинов, которые обладают максимально избирательным действием на эндометрий и минимальным влиянием на метаболизм.

Гормональная терапия не исчерпывает все возможности медикаментозной и не лекарственной терапии в периоде менопаузального перехода. Безусловно, в процессе наблюдения пациентов необходима коррекция образа жизни, устранение факторов риска заболеваний, ассоциированных с менопаузой. Однако не следует пренебрегать гормональной терапией при наличии гинекологических показаний к ее назначению, поскольку она является мощным средством профилактики многих хронических заболеваний и способствует улучшению качества жизни. ☺

Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Лита, 2006. 848 с.
2. Gracia C.R., Sammel M.D., Freeman E.W. et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition // *Menopause*. 2005. Vol. 12. № 2. P. 128–135.
3. Randolph J.F., Crawford S., Dennerstein L. et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 3034–3040.
4. Harlow S.D., Cain K., Crawford S. et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of the late menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3432–3438.
5. Welt C.K., Smith P.C., Taylor A.E. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 9. P. 4569–4574.
6. Randolph J.F., Sowers M., Gold E.B. et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1516–1522.
7. Santoro N., Lasley B., McConnell D. et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2622–2631.
8. Santoro N., Isaac B., Neal-Perry G. et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 11. P. 5502–5509.
9. Hale G.E., Zhao X., Huges C.L. et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 8. P. 3060–3067.
10. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др. Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. № 5. С. 71–75.

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 тромбозболии 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 тромбозболий: 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, хорея 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. Продакшнс 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

11. Iatrakis G., Zervoudis S., Saviolakis A. et al. Endometrial cancer's risk factors in premenopausal women: study of 81 cases. 6th Congress European Society Gynecology: Abstracts. 2005. P. 87–88.
12. FFPRHC Guidance (January 2005) Contraception for women aged over 40 years / Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2005. Vol. 31. № 1. P. 51–63.
13. Clinical guidance: contraception for women over 40 years / Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2010 // www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
14. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H. et al. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD002120.
15. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 4. CD00154.
16. Callejo J., Diaz J., Ruiz A. et al. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 mg ethinylestradiol and 150 mg desogestrel on dysmenorrhea // Contraception. 2003. Vol. 68. № 3. P. 183–188.
17. Endricat J., Shapiro H., Luccari-Lax E. et al. Canadian, multicenter study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2009. Vol. 31. № 4. P. 340–347.
18. Heavy Menstrual Bleeding (NICE Clinical Guideline 44). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 // www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44quickrefguide.pdf.
19. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004 // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 95. № 3. P. 385–389.
20. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliot A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study // BMJ. 2007. Vol. 335. № 7621. P. 651.
21. Calaf-Alsina J. Mastering menstruation: a challenge for hormonal contraception // Gynaecol. Forum. 2011. Vol. 16. № 1. P. 3.
22. Poromaa I.S. Estradiol valerat combined with dienogest: a new concept contraceptive pill for women with heavy menstrual bleeding // Gynaecol. Forum. 2011. Vol. 16. № 1. P. 10–13.
23. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile // Steroids. 2008. Vol. 73. № 2. P. 222–231.
24. Teichmann A. Pharmacology of estradiol valerate/dienogest // Climacteric. 2003. Vol. 6. Suppl. 2. P. 17–23.
25. Ahrendt H.J., Makalova 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.
26. Jensen J.T., Machlitt A., Mellinger U. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding // Fertil. Steril. 2009. Vol. 93. Suppl. 3. S32.
27. Fraser I.S., Zeun S., Machlitt A. et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Int. J. Gynecol. Obstet. 2009. Vol. 107. Suppl. 2. S183.
28. Fraser I.S., Römer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerat and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2698–2708.
29. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ: адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. 4-е изд. ВОЗ, 2009». М., 2012.
30. Lethaby A.D., Cooke I., Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 4. CD002126.
31. Григорьева В.А., Айламазян Э.К., Тарасова М.А. и др. Левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система как метод лечения гиперполименореи у женщин с миомой матки // Гинекология. 2004. Т. 6. № 5. С. 245–248.
32. Ringa V., Piaux S., Varnoux N. Use of progestins: a survey of 2591 French premenopausal women enrolled in a cohort study // J. Clin. Endocrinol. (Abstr. 11th World Congr. Gynecol. Endocrinol.). 2004. P. 186.

Menstrual cycle during the late reproductive period: disorders and rational correction

I.V. Kuznetsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Educational Clinical Center for Women's Health

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

The author discusses treatment and prevention strategies in late reproductive age women with menstrual dysfunction focusing at hormonal therapy during the menopausal transition. The results of observational studies have demonstrated positive effects of combined oral contraceptives on painful menstruations and abnormal uterine bleedings. Administration of combined oral contraceptives for cycle control also contributes to the prevention of endometrial proliferative diseases.

Key words: menstrual cycle, perimenopause, abnormal uterine bleedings, combined oral contraceptives



XV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22·24 мая·2013
Москва

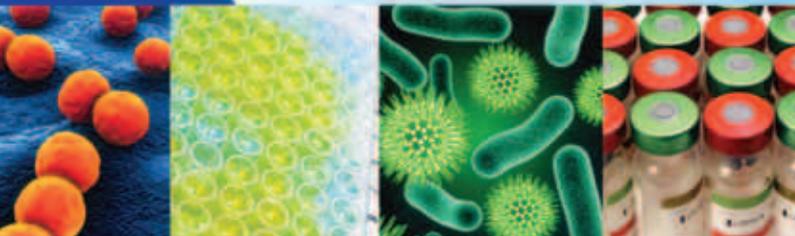
ГК «Космос», проспект Мира, 150



- Эпидемиология нозокомиальных и внебольничных инфекций в России
- Терапия инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
- Инфекционный контроль и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности
- Обзор современных международных и российских рекомендаций по лечению
- Перспективы антимикробной терапии и профилактики различных инфекций

Секретариат:

214019, Смоленск, а/я 60 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Эл. почта: conference@antibiotic.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)
Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Дорожная
клиническая больница
ОАО «Российские
железные дороги»,
Санкт-Петербург

Восстановление репродуктивной функции у женщин после консервативной миомэктомии

А.Н. Плеханов^{1,2}, Н.А. Татарова¹, Г.Б. Рябинин^{1,2}, Ю.А. Шишкина¹

Адрес для переписки: Нина Александровна Татарова, nina-tatarova@yandex.ru

Авторами было проведено исследование, в ходе которого оценивались отдаленные результаты органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с использованием в послеоперационной терапии агониста гонадотропин-рилизинг-гормона – препарата Бусерелин-депо. Было установлено, что применение препарата Бусерелин-депо 3,75 мг курсом 4–6 инъекций после консервативной миомэктомии оказывает значимое влияние на восстановление репродуктивной функции.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, репродуктивная функция, аналог гонадотропин-рилизинг-гормона

Миома матки относится к наиболее распространенным доброкачественным опухолям половых органов женщины и является одной из важных причин нарушения репродуктивной функции. Миома матки довольно часто встре-

чается у молодых женщин. Так, до 24–28% пациенток с миомой, подвергающихся оперативному вмешательству, находятся в возрасте до 40 лет. Спонтанное прерывание беременности до миомэктомии имеет место у 60% пациенток. После энуклеации узлов

миомы бесплодие излечивается в 35–55% наблюдений [1–3]. Субмукозная или интерстициальная миома матки снижает эффективность проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

Консервативная терапия миомы часто оказывается недостаточно эффективной, поэтому возникает необходимость в проведении оперативного лечения. При этом 60–70% всех оперативных вмешательств приходится на радикальные операции: ампутацию или экстирпацию матки [4, 5]. Радикальные операции лишают женщину в дальнейшем возможности иметь детей и приводят к значительным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, усугубляя тем самым уже имеющиеся в организме патологические процессы, и, кроме



Таблица. Характеристика проведенных органосохраняющих оперативных вмешательств

Показатель	Лапаротомия	Лапароскопический доступ	Комбинированный (лапароскопический + влагалищный) доступ
Количество операций	86	50	43
Количество койко-дней после операции	7 ± 2,5	4 ± 1,8	4 ± 2,2
Количество дней нетрудоспособности	20 ± 3,5	11 ± 3,1	12 ± 2,8
Продолжительность операции, мин	50 ± 9,3	105 ± 6,2	55 ± 4,3
Осложнения интраоперационные	3	1	–
Осложнения послеоперационные	2	–	–

того, становятся причиной выраженных психоэмоциональных расстройств. В этой связи большую роль играет проведение органосохраняющих операций. Однако удельный вес миомэктомии сегодня остается небольшим и составляет от 5 до 20%.

В настоящее время большое внимание отечественными и зарубежными исследователями уделяется проблеме реконструктивно-пластических операций на матке у больных миомой. Результаты реконструктивно-пластических операций заметно улучшаются при проведении корригирующего консервативного лечения до и особенно после операции [3, 6]. Кроме того, не теряют актуальности вопросы восстановления фертильности и профилактики рецидивирования миомы матки.

Таким образом, хирургическое органосохраняющее лечение больных миомой матки является важной медицинской и социальной проблемой, решение которой, несомненно, повысит безопасность проведения реконструктивно-пластических операций и эффективность восстановления нарушенных функций репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено исследование с целью оценки отдаленных результатов органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста

с использованием в послеоперационной терапии агониста гонадотропин-рилизинг-гормона – препарата Бусерелин-депо.

В период с 2002 по 2010 г. органосохраняющие операции с использованием различных доступов были выполнены 263 пациенткам репродуктивного возраста с миомой матки. До, во время и после лечения определялись исходные размеры матки, расположение и размеры миоматозных узлов, состояние придатков, влагалища, состояние шейки матки. Проводилось трасабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование, гистероскопия, ультразвуковое исследование молочных желез, общеклинические и лабораторные исследования, определялось содержание гонадотропных гормонов и гормонов яичников, оценивались клинические симптомы миомы матки до и после лечения и характер менструальной функции. Кроме того, измерялись масса тела и артериальное давление.

Основными жалобами пациенток были обильные или длительные менструации, сопровождавшиеся сильной болью, слабостью, недомоганием, бледностью кожных покровов, изменением цвета кожи, волос, ногтей.

Клиническая симптоматика сводилась к болевому синдрому, увеличению размеров матки, появлению дисфункциональных маточных кровотечений, гиперполименореи, анемии, нарушения функции смежных органов, ос-

ложненному течению или невынашиванию беременности.

Характеристика оперативных вмешательств (органосохраняющие операции), которые были проведены пациенткам (n = 263), представлена в таблице. Средняя продолжительность вмешательства составила $52,7 \pm 0,5$ минут и варьировала от 40 до 90 минут у больных с миомами матки больших размеров, особенно в сочетании с малой емкостью влагалища, то есть у нерожавших. Длительность нахождения больных в стационаре составляла 2–3 дня. Величина кровопотери ни в одном из случаев не превышала 350 мл, а в среднем составила $150 \pm 19,3$ мл.

Было зарегистрировано одно серьезное осложнение – кровотечение из ушитой раны матки через 7 часов после окончания операции (произведена релапароскопия, осуществлен гемостаз, гемотрансфузия, большая выписана с выздоровлением на 5-е сутки). По основным показателям полученные результаты выполнения миомэктомии комбинированным лапароскопическим и вагинальным доступом и лапароскопическим доступом отличаются друг от друга прежде всего длительностью операции. Использование морцеллятора для удаления препарата, с одной стороны, заметно увеличивает время операции, а с другой – нарушает соблюдение онкологических принципов, что в случае злокачественной природы узла приводит к распростра-

гинекология

нению онкологического процесса. В процессе выполнения лапароскопической миомэктомии возникает еще один важный вопрос: достаточно ли использования биполярной коагуляции в зоне ложа узла или необходимо наложение эндшвов. Этот вопрос остается дискуссионным, поскольку отдаленные результаты пока не позволяют сделать окончательные выводы, и требует дальнейшего изучения.

Преимущества использования барьерных материалов для профилактики спаечного процесса в послеоперационном периоде сегодня не являются очевидными. В нашем исследовании случаев развития спаечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде не было. Уменьшить время операции, соблюсти онкологические принципы при выполнении лапароскопической миомэктомии нам позволило сочетание лапароскопического и влагалитического доступов.

С развитием и внедрением в широкую практику лапароскопической техники методом выбора все чаще становится лапароскопическая миомэктомия. Однако полученные в последние годы результаты выявляют не только достоинства, но и недостатки использования миомэктомии лапароскопического доступа. Причиной этого в первую очередь является неверное определение показаний к лапароскопической миомэктомии. Это чаще всего относится к пациенткам с фиброматозными узлами субсерозно-интрамуральной локализации, особенно при больших размерах последних. Другой группой больных, вызывающих серьезные интраоперационные трудности, являются пациентки с атипичным расположением узлов, чаще в области перешейка матки в непосредственной близости к маточным сосудам. В таких ситуациях значительно повышается риск развития интраоперационных осложнений (кровотечение, ранение смежных органов и др.) и часто приводит к конверсии доступа.

Противопоказаниями к лапароскопической миомэктомии являются размеры миомы более 14 недель (10–12 см), множественные (более 3) миомы матки, субмукозное расположение миомы. В то же время влагалитический доступ позволяет расширить спектр показаний для выполнения миомэктомии малоинвазивными доступами.

Кроме того, среди других нарушений отмечались альгодисменорея, гипоопсоменорея и др.

С целью профилактики рецидивов заболевания 65 (70%) женщин после органосохраняющих операций получали гормональную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов в течение 4–6 месяцев (Бусерелин-депо

Бусерелин активизирует клеточный апоптоз, снижает активность основных факторов роста, цитокинов и ароматазы и подавляет локальный синтез эстрогенов, способствует деградации экстрацеллюлярного матрикса и замедлению фиброза, повышает индекс резистентности маточных сосудов.

Результаты и их обсуждение

Нами были проанализированы отдаленные результаты миомэктомии с использованием малоинвазивных доступов у 93 пациенток. При осмотре 93 женщин через 2–10 лет после миомэктомии с использованием малоинвазивных доступов общее хорошее состояние отмечено у 65 (70%), удовлетворительное – у 26 (28%) и неудовлетворительное – у 2 (2%) пациенток. Неудовлетворительное состояние было обусловлено сопутствующим заболеванием (артериальной гипертензией, заболеванием сердечно-сосудистой или нервной системы) и не являлось результатом перенесенной операции.

До операции менструации были в норме у 25 (26,9%) женщин, различные нарушения менструального цикла отмечались у 68 (73,1%), в том числе дисфункциональные маточные кровотечения – у 57 (61,3%) больных. Чаще всего диагностировалась гиперполименорея, причиной которой в основном являлось итрамуральное субмукозное и субмукозное расположение узлов. Метроррагия была у 19 (20,4%) пациенток, причем у 15 (16,1%) имело место подслизистое расположение уз-

лов. Бусерелин воздействует на молекулярном уровне, активизирует клеточный апоптоз, снижает активность основных факторов роста и цитокинов, снижает активность ароматазы и подавляет локальный синтез эстрогенов, способствует деградации экстрацеллюлярного матрикса и замедлению фиброза (снижение образования соединительной ткани), повышает индекс резистентности маточных сосудов. Снижение кровотока в магистральных маточных сосудах и прямое действие бусерелина на клетки гранулезы в яичниках способствуют снижению чувствительности антральных фолликулов к фолликулостимулирующему гормону, тормозя их развитие и биосинтез эстрадиола. Выключение матки из функционального процесса способствует лучшему заживлению и формированию полноценных рубцов и профилактике развития диспластических процессов в органах и тканях.

Следует подчеркнуть еще один эффект агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (Бусерелин-депо) – способность уменьшать выраженность спаечного процесса за счет снижения активности

№1*

Бусерелин-депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Когда мечты сбываются



РУ №002378/01-2003

Бусерелин-депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- эндометриоза
- миомы матки
- гиперпластических процессов эндометрия
- бесплодия (ЭКО)



Реклама



Настоящая забота о Вашем будущем

115419, г. Москва, 2-ой Рощинский пр-д, 8

Тел.: +7(495)796-94-33

Факс: +7(495)796-94-34

www.pharm-sintez.ru

образования тромбина, фибрина, ингибитора активатора плазминогена на 25%, уровня продуктов деградации фибрина на 35%, а также снижения иммунной активности НК-клеток и тем самым уменьшения воспалительного ответа организма.

С целью купирования симптомов эстрогенного дефицита сразу после первой инъекции Бусерелина-депо назначалась «возвратная» терапия фитостерогами (Феминал, Эстровэл) или витаминными комплексами (Менопейс). Препараты обладают слабыми эстроген-подобными эффектами, поэтому пациентки не отказывались от инъекций агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов.

Менструальный цикл восстановился в среднем через 60–75 дней после прекращения приема перечисленных препаратов. Отмечено сокращение длительности менструаций до 5 дней, значительное уменьшение объема менструальной кровопотери, частоты и тяжести дисменореи.

Рецидив заболевания выявлен у 11 (11,8%) женщин: у 2 больных

после комбинированного (хирургическое + гормональное) лечения и у 9 пациенток, не получавших гормональные препараты.

Диагностированы рецидивы заболевания: миома матки – у 6 (6,5%), гиперплазия эндометрия – у 2 (2,2%), миома матки и полип эндометрия – у 3 (3,2%) больных. Всем пациенткам произведены повторные оперативные вмешательства в адекватном объеме.

У 21 (22,6%) женщин в течение 9–24 месяцев после операции и применения курса терапии препаратом Бусерелин-депо спонтанно наступила маточная беременность. Все они были ранее прооперированы малоинвазивными доступами. Следует отметить, что первые 12 месяцев после операции и последующей гормональной коррекции являются наиболее благоприятными для зачатия и вынашивания беременности. Операция кесарева сечения 12 пациенткам произведена при доношенной беременности, 7 – на 36–37-й неделе гестации, у 2 были самопроизвольные

неосложненные роды. Трубная беременность диагностирована у 1 пациентки. В течение беременности и родов ни у одной из оперированных и наблюдаемых женщин не возникло несостоятельности рубца на матке после миомэктомии.

Выводы

1. Миомэктомия является одной из наиболее распространенных реконструктивно-пластических операций, позволяющих сохранить репродуктивную функцию у подавляющего большинства больных миомой матки.
2. Применение препарата Бусерелин-депо 3,75 мг курсом 4–6 инъекций после консервативной миомэктомии оказывает значимое влияние на восстановление репродуктивной функции.
3. Первые 12 месяцев после операции и последующей гормональной коррекции являются наиболее благоприятными для зачатия и вынашивания беременности. ❁

Литература

1. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб.: Элбис-СПб, 2000. С. 90–139.
2. Bergqvist I.A. Hormonal regulation of endometriosis and the rationales and effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment: a review // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. № 2. P. 446–452.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
4. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. 2003. № 4. С. 110–118.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: МИА, 2006. 176 с.
6. Мгелиашвили М.В., Буянова С.Н., Петракова С.А. и др. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т. 9. № 1. С. 30–35.

Restoration of reproductive function in women after conservative myomectomy

A.N. Plekhanov^{1,2}, N.A. Tatarova¹, G.B. Ryabinin^{1,2}, Yu.A. Shishkina¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² N.A. Semashko Railroad Hospital of the Russian Railways JSC, St. Petersburg

Contact person: Nina Aleksandrovna Tatarova, nina-tatarova@yandex.ru

The authors studied the long-term results of conservative myomectomy and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in women of reproductive age. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analog Buserelin-depo 3,75 mg (4–6 injections) significantly improved the restoration of reproductive function in women after conservative myomectomy.

Key words: uterine fibromioma, myomectomy, reproductive function, gonadotropin-releasing hormone analog

II Национальный конгресс
«ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА»
и ПРЕКОНГРЕСС-КУРС
XI ВСЕМИРНОГО КОНГРЕССА ПО ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Санкт-Петербург
16-18 июня 2013 года



Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Всемирная ассоциация перинатологов
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России
- ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН
- Санкт-Петербургский государственный университет
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Межрегиональная «Лига акушерок» России
- Журнал акушерства и женских болезней

Основные направления программы Конгресса

- Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания глубоконедоношенных детей.
- Гестоз. Достижения российской школы акушерства.
- Оперативное родоразрешение: акушерская агрессия или обоснованная необходимость.
- Современные подходы к ведению беременных при сахарном диабете.
- Профилактика материнской и перинатальной смертности с позиций коррекции нарушений гемостаза.
- Иммунологические аспекты акушерской патологии.
- Значение стрептококков группы В и других инфекций в развитии перинатальной патологии.
- Акушерские аспекты женщин старшего репродуктивного возраста с позиции плацентарной недостаточности.
- Гемолитическая болезнь плода.
- Новые возможности пренатальной диагностики наследственных болезней.
- Ювенильное акушерство.
- Современные аспекты развития ВРТ.
- Беременность и рак.
- Медицинская психология и репродукция.
- Электронная история болезни в акушерстве. Возможности, перспективы.

Место проведения: НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта СЗО РАМН

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова, д. 3. Тел./факс: (812) 328-23-61.

www.ott.ru, www.akusherkongress.spb.ru

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

² Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад.
В.И. Кулакова
Минздрава России

Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе

В.Е. Балан¹, Л.А. Ковалева²

Адрес для переписки: Вера Ефимовна Балан, vbalan@freemail.ru

В статье обсуждаются этиология, патогенез и клинические симптомы урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Авторами было проведено исследование с участием пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. Результаты подтвердили необходимость длительной заместительной гормональной терапии, а также назначения препаратов, содержащих лактобактерии, с целью нормализации биоценоза влагалища.

Ключевые слова: урогенитальные расстройства, заместительная гормональная терапия, пробиотики

Урогенитальная атрофия как климактерический симптом

Урогенитальные расстройства, или урогенитальная атрофия, в климактерии – это комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: влагалище, мочевом пузыре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические изменения в урогенитальном тракте относят

к таким же характерным признакам наступления климактерии, как и приливы жара.

Урогенитальные расстройства встречаются у 30% женщин в возрасте 55 лет и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. В основе развития урогенитальных расстройств в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов, прежде всего эстрогенов. Кроме того, к специфическим факторам риска развития урогенитальных расстройств в климактерическом периоде относятся

наследственная предрасположенность и курение.

Уротелий, так же как и вагинальный эпителий, подвергается изменениям, связанным с возрастом и эстрогенным дефицитом. В результате слизистая оболочка влагалища истончается, пролиферативные процессы во влагалищном эпителии прекращаются, влагалищный pH повышается, продуцирование лактобацилл снижается. Все это способствует развитию и персистенции инфекционного процесса и объясняет большую распространенность рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузе с урогенитальной атрофией.

Около 11% женщин страдают рецидивирующими инфекциями мочевых путей (рецидивирующими «циститами»), не поддающимися традиционной антибактериальной терапии. Рецидивирующие инфекции мочевых путей характеризуются «волнообразным» течением с периодами обострения, протекающими по типу острого или подострого цистита с различной периодичностью рецидивов, и периодами



ремиссии, когда отсутствуют клинические, лабораторные и бактериологические данные, которые свидетельствовали бы об активном воспалительном процессе [1].

Приблизительно у 30% больных развитие рецидивирующих инфекций мочевых путей происходит на фоне симптомов гиперактивного мочевого пузыря. Согласно концепции восходящего инфицирования мочевого пузыря [2], резкий подъем детрузорного давления сопровождается поступлением порции мочи в уретру и ответным подъемом внутриуретрального давления (с целью удержания мочи). Это приводит к частичному забросу мочи из уретры в мочевой пузырь и попаданию в него микрофлоры дистального отдела уретры. Основными звеньями патогенеза урогенитальных расстройств являются:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение транссудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, потеря эластичности, ломкость. Как следствие – опущение стенок влагалища, нарушение подвижности и анатомического положения мочеиспускательного канала, изменение пузырно-уретрального угла, развитие стрессового недержания мочи;
- уменьшение количества альфа- и бета-адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрилл к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и со-

кратительной активности миофибрилл, их атрофия.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии и вносит свой вклад в развитие стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря [3].

Клиническая картина и диагностика урогенитальных расстройств

В клинической картине урогенитальных расстройств в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с вагинальной атрофией, и расстройства мочеиспускания.

Симптомами, связанными с вагинальной атрофией, являются сухость, зуд, жжение во влагалище; диспареуния (болезненность при половом акте); рецидивирующие выделения из влагалища; контактные кровянистые выделения; опущение передней и задней стенок влагалища.

Расстройства мочеиспускания включают поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки); никтурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь); ургентные позывы к мочеиспусканию; ургентное недержание мочи; стрессовое недержание мочи; рецидивирующие инфекции мочевых путей. В диагностике вагинальной и цистоуретральной атрофии, помимо характерных клинических симптомов, важное значение имеют определение pH влагалищного содержимого (увеличение до 6–7); кольпоцитологическое исследование (истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистой основе). Кроме того, необходимо определить значение зрелости вагинального эпителия. Значение зрелости вагинального эпителия вычисляется как сумма процента поверхностных клеток, умноженного на коэффициент 1, процента промежуточных клеток, умноженного на коэффициент 0,6, и процента базальных клеток, умноженного на коэффициент 0,2.

Минимум значения зрелости вагинального эпителия равен 20 (только базальные клетки в образце), а максимум – 100 (только поверхностные клетки).

Интенсивность всех симптомов урогенитальных расстройств определяется по 5-балльной шкале D. Barlow [4]:

- 1 балл – минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
- 2 балла – дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла – умеренные нарушения;
- 4 балла – выраженные нарушения;
- 5 баллов – крайне выраженные нарушения.

При нарушениях мочеиспускания и симптомах гиперактивного мочевого пузыря проводится комплексное уродинамическое исследование (оценивается физиологический и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления мочеиспускательного канала и детрузора).

Лечение урогенитальных расстройств, имеющих типичную клиническую картину, как правило, проводится локальными препаратами для заместительной гормонотерапии (ЗГТ), при развитии гиперактивного мочевого пузыря – в сочетании с М-холинолитиками, поведенческой терапией.

У 8–11% женщин в поздней постменопаузе наряду с симптомами вагинальной атрофии развиваются циститы, чаще всего носящие рецидивирующий характер. Эти пациентки обычно обращаются к урологам, и терапия в подавляющем большинстве случаев включает антибактериальные средства, инстилляции в мочевой пузырь различными антибактериальными препаратами, что, как правило, усугубляет клиническую картину заболевания.

Лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне ваги-

нальной и цистоуретральной атрофии является сложной задачей и связано с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уретелии. Длительное существование вагинальной и цистоуретральной атрофии приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобацилл (до 75,7%) [3] при отсутствии массивной колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами (энтерококками, стрептококками, кишечной палочкой) и воспалительной реакции в стенке влагалища (число лейкоцитов не превышает 15–20 в п/зр). По нашим данным, полученным в разные годы, частота рецидивирующих инфекций урогенитального тракта колеблется от 4,2 до 18% [5, 6].

По-видимому, предрасполагающим моментом к развитию рецидивирующих циститов служит именно вагинальная и цистоуретральная атрофия, следствием которой является снижение или утрата колонизационной резистентности и рост условно-патогенных микроорганизмов.

В этой связи нами проведено исследование эффективности монотерапии Овестином (1-я группа) и комбинированной терапии Овестином в сочетании с Экофемин (2-я группа) у пациенток с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии, осложнившихся рецидивирующими циститами.

Характеристика препаратов

Овестин – вагинальные суппозитории/крем – содержит эстриол, который способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пре- и постменопаузе, способствует нормализации микрофлоры влагалища, тем самым повышая сопротивляемость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам. Экофемин представляет собой полностью растворимые вагинальные желатиновые капсулы. Каждая вагинальная капсула содержит 10^8 – 10^9 натуральных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (штаммы, род-

ственные с таковыми у здоровых женщин) и питательную среду для бактерий – лактозу. *Lactobacillus acidophilus* обладают способностью продуцировать перекись водорода, а также восстанавливают и поддерживают естественную микрофлору влагалища. Экофемин не содержит консервантов и красителей.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациентки в постменопаузе различной длительности с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. В исследование не включались женщины, имеющие:

- заболевания верхних мочевых путей (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, опухоли почек);
- опухоли мочевого пузыря;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- внутривульварную обструкцию, вызванную органическими причинами;
- заболевания, приводящие к нарушению иннервации мочевого пузыря (сахарный диабет; энцефалопатии различной этиологии; заболевания позвоночного столба и спинного мозга; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; нарушения мозгового кровообращения).

До лечения и в конце третьего месяца терапии всем пациенткам, включенным в исследование, проводились:

- оценка pH влагалищного содержимого;
- определение значения зрелости вагинального эпителия;
- кольпоскопическое исследование;
- клинический анализ мочи;
- комплексное микробиологическое исследование;
- определение интенсивности симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии (при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря) по 5-балльной шкале D. Barlow;
- комплексное уродинамическое исследование.

В исследование были включены 30 пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. Возраст пациенток составил от 55 до 78 лет (средний возраст $66,8 \pm 6,7$ лет), длительность постменопаузы – от 4 до 30 лет (в среднем $17,03 \pm 7,1$ лет), длительность заболевания – от 1 до 9 лет (в среднем $4,7 \pm 1,8$ лет). Число рецидивов колебалось от 3 до 18 эпизодов в год (в среднем за последний год составило $5,3 \pm 2,9$ эпизодов). На момент обращения все пациентки находились в стадии ремиссии. В анамнезе все пациентки получали лечение антибиотиками от 3 до 18 курсов в течение года, что приводило к развитию кандидозного кольпита и дисбактериоза кишечника. На момент обращения ни одна пациентка не получала гормональной терапии.

Пациентки были разделены на 2 группы ($n = 15$), сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Пациентки 1-й группы получали локальную форму ЗГТ в виде крема Овестин по 1 дозе ежедневно в течение 2 недель, затем по 1 дозе через день в течение 10 недель. Пациентки 2-й группы получали комбинацию локальной формы ЗГТ в виде крема Овестин и вагинальных капсул Экофемин, содержащих натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* с лактозой. Схема введения Овестина не отличалась от таковой у пациенток 1-й группы, Экофемин вводился интравагинально по 1 капсуле 2 р/сут на протяжении 6 дней, затем по 1 капсуле однократно через день. Лечение проводилось в течение 3 месяцев. Эффективность терапии оценивалась к концу третьего месяца ее проведения по таким параметрам, как редукция симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии, нормализация pH влагалищного содержимого, уменьшение числа рецидивов циститов, снижение значения зрелости вагинального эпителия, результатам кольпоскопического обследования.



Результаты исследования

Пациентки методом случайной выборки были разделены на 2 группы по 15 человек, сопоставимые по возрасту и клиническому течению заболевания.

Оценка возрастного статуса показала, что рецидивирующий цистит чаще всего регистрировался у пациенток старшей возрастной группы (> 65 лет, n = 18). У подавляющего большинства женщин (n = 20) длительность постменопаузы составила более 15 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 до 9 лет (в среднем $4,7 \pm 1,8$ лет), наибольшее количество больных (n = 17) страдали им от 3 до 6 лет. Установлено, что число рецидивов возрастало с увеличением возраста и длительности менопаузы.

До начала терапии все пациентки прошли осмотр на гинекологическом кресле, им было также проведено влагалищное исследование. В результате у всех пациенток (n = 30) отмечались атрофические изменения малых половых губ и стенок влагалища (складчатость сглажена, слизистая бледная, истончена, местами с петехиальными кровоизлияниями). У 11 (36,7%) пациенток старше 65 лет определялся выворот слизистой уретры (эктропион), развитие которого связано с атрофией уретерия и подлежащих структур.

У всех пациенток при расширенном кольпоскопическом исследовании определялась выраженная атрофия эпителиального слоя влагалища, развитая капиллярная сеть, окраска Люголем равномерная, недостаточно интенсивная, с многочисленными участками беловато-желтого цвета и нечеткими границами. У 40% женщин старше 65 лет слизистая влагалища имела багрово-синюшную окраску, блестящую поверхность, незначительно окрашивалась Люголем, местами определялось скопление ороговевших клеток.

Значение pH влагалищного содержимого колебалось от 5,5 до 7,0 (в среднем $6,3 \pm 0,7$), у пациенток старшей возрастной группы (> 65 лет) значение pH составило 6,0–7,0.

Значение зрелости вагинального эпителия варьировало от 30 до 50 (в среднем $34 \pm 5,2$), отмечалась обратная зависимость значения зрелости вагинального эпителия от возраста и длительности менопаузы – у 18 женщин старше 65 лет значение зрелости вагинального эпителия составило 30–35.

Оценка данных клинического анализа мочи до и после лечения показала, что во всех случаях значительных отклонений от нормальных значений не выявлено, бактериурии не отмечалось, что, вероятно, связано с тем, что все пациентки до обращения к нам получали антибактериальную терапию в различных урологических клиниках.

При оценке симптомов вагинальной атрофии (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале D. Varlow у большинства пациенток значения достигали 3–4 баллов, лишь у 6 (20%) пациенток с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и количеством рецидивов более 7 за год – 5 баллов.

Комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого показало, что во всех случаях отмечалось резкое снижение титра (до 10^3 КОЕ/мл) или элиминация (в 23,3% случаев) лактобацилл. Условно-патогенные микроорганизмы выявлялись у всех женщин, включая: коагулазоотрицательный стрептококк (45,8%), энтерококк (25%), стрептококк группы В (29,2%), клебсиеллу (4,2%), кишечную палочку (33,3%), дифтероиды (45,8%). Однако степень обсемененности была низкой (10^3 – 10^5 КОЕ/мл).

Девяти (30%) пациенткам было проведено комплексное уродинамическое исследование, которое выявило снижение функционального и максимального объема мочевого пузыря, колебание детрузорного давления при выполнении цистометрии наполнения.

Повторное клинико-лабораторное обследование проводилось к концу третьего месяца лечения. При влагалищном осмотре наблюдалось значительное улучшение состояния слизистой вульвы и влагалища, отмечалась их бледно-розовая

окраска, появление складчатости, достаточная увлажненность.

При расширенном кольпоскопическом исследовании определялось значительное улучшение состояния вагинального эпителия, незначительное истончение слизистой влагалища; просвечивание немногочисленных капилляров в подслизистом субэпителиальном слое отмечалось в единичных случаях. При выполнении пробы Шиллера окраска слизистой оболочки влагалища раствором Люголя была равномерная.

После окончания курса лечения у больных обеих групп отмечалось снижение уровня pH до 3,5–4,5 (в среднем $3,8 \pm 0,3$) и повышение значения зрелости вагинального эпителия до 75–80 (в среднем $76 \pm 2,3$) (p < 0,05).

Оценка симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии по 5-балльной шкале D. Varlow у пациенток 1-й группы составила 1–2 балла, у пациенток 2-й группы – 0–1 балл.

При комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого отмечалось снижение титра (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) и частоты выявления большинства условно-патогенных микроорганизмов у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (72%), энтерококка (20%), стрептококка группы В (4%), альфа-гемолитического стрептококка (4%), кишечной палочки (36%), дифтероидов (44%).

В 100% случаев доминировали морфотипы лактобацилл, концентрация лактобактерий достигала нормативных значений (10^6 – 10^7 КОЕ/мл), доминировали штаммы *L. acidophilus*. Видовой состав вагинальных лактобацилл после лечения практически не отличался от таковых у женщин репродуктивного возраста, что соответствует литературным данным [6].

У 4 (13,3%) больных 1-й группы в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов, потребовавшие применения антибактериальной терапии (Монурал). У пациенток 2-й группы за время наблюдения рецидивов не было.

Обсуждение результатов

Развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления. Необдуманное и нерациональное назначение курсов антибактериальной терапии приводит к еще большему нарушению микробиоценоза у пациенток, развитию дисбиоза как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, может быть одной из причин рецидивов заболевания. При наличии урогенитальной атрофии создаются условия для возможного инфицирования нижних мочевых путей, однако, по нашим данным, частота их не превышает 11,8%. Развитие рецидива цистита возможно только в тех случаях, когда создаются условия для восходящего инфицирования, основными из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация.

Традиционным лечением является ЗГТ (чаще локально), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3–6-му месяцу лечения. За этот период

времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. Особенно это важно для пациенток с гиперактивным мочевым пузырем, так как существует дополнительный путь ретроградного инфицирования мочевого пузыря при рефлюксе мочи из уретры. В связи с этим значительный интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотиками).

При предварительном сравнении эффективности монотерапии Овестином и комбинированной терапии «Овестин + Экофемин» (по разработанной нами схеме) через первые 3 месяца терапии мы не выявили существенной разницы в объективных показателях вагинального микробиоценоза. Однако на фоне монотерапии Овестином (1-я группа) у 4 (13,3%) пациенток в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов, у пациенток 2-й группы за время наблюдения рецидивов не было.

По нашему мнению, комбинация Овестина с Экофемином при тяжелой форме урогенитальной атрофии с сопутствующими рецидивами инфекций мочевых

путей является объективно предпочтительной. Комбинированная терапия «Овестин + Экофемин» позволяет быстрее восстановиться вагинальной микроэкологии, активизирует защитное действие лактобацилл (оно проявляется в продуцировании перекиси водорода, адгезии на эпителиальных клетках, восстановлении и поддержке естественной микрофлоры, антагонистических свойствах в отношении условно-патогенных микроорганизмов). В целом это препятствует развитию рецидивов заболевания.

Выводы

Нами были проанализированы долгосрочные результаты исследования. На протяжении 12 месяцев все пациентки продолжали лечение. После года терапии 5 женщин по разным причинам терапию прекратили. В течение 3 месяцев без лечения у них появились симптомы, свидетельствующие о рецидиве урогенитальной атрофии разной степени выраженности, что еще раз свидетельствует о необходимости длительной терапии локальными эстрогенами с периодическим использованием пробиотиков. ❁

Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 72–74.
2. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. № 6. С. 7–14.
3. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии // Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. М., 2007. С. 217–274.
4. Barlow D.H., Samsioe G., van Geelen I.M. A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management // *Maturitas*. 1997. Vol. 27. № 3. P. 239–247.
5. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 305 с.
6. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе // РМЖ. 2001. Т. 9. № 9. С. 370–374.

Combination treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary tract infections in postmenopausal women

V.Ye. Balan¹, L.A. Kovalyova²

¹ Moscow Regional Scientific Institute of Obstetrics and Gynecology

² Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Vera Yefimovna Balan, vbalan@freemail.ru

Etiology, pathogenesis and clinical symptoms of urogenital disorders in postmenopausal women are discussed. The results of the study of postmenopausal patients with symptoms of vaginal/cystic/urethral atrophy and recurrent cystitis are presented demonstrating the need for long-term hormone replacement therapy in combination with lactobacilli probiotics to maintain normal vaginal biocenose.

Key words: urogenital disorders, hormone replacement therapy, probiotics

ecofemin®

Натурально Комфортно Интимно

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЕСТЕСТВЕННУЮ ВАГИНАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ
- ПОДДЕРЖИВАЕТ ИММУНИТЕТ, РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ ИНТИМНУЮ ГИГИЕНУ И КОМФОРТ, В ТОМ ЧИСЛЕ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ БЕРЕМЕННЫМ И КОРМЯЩИМ ЖЕНЩИНАМ

*Деликатная забота
о женском здоровье*



Эффективность доказана исследованиями

Вагинальные капсулы Экофемин®, лекарственное средство, рег. № ЛСР-001488/08 от 14.03.08. Капсулы Экофемин® Баланс микрофлоры, биологически активная добавка к пище, свидетельство о гос. рег. № RU.77.99.11.003.E.051916.12.11. от 07.12.11.

**ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА
И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Экобион»: 109147, г.Москва, ул. Марксистская, дом 16. Тел.: +7(495)234-9562

www.ecofemin.ru

Государственный
научный центр
«Институт
иммунологии»
Федерального медико-
биологического
агентства
Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии

И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Зуйкова, zuikova_i@mail.ru

Авторами было проведено плацебоконтролируемое исследование, в ходе которого была проанализирована эффективность терапии аллофероном у пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией. Были выявлены выраженные нарушения локальных иммунных реакций, обусловленных дисбалансом продукции цитокинов при поражении вирусом папилломы человека (ВПЧ) шейки матки. На фоне терапии аллофероном улучшались вирусологические, кольпоскопические и цитологические показатели, препарат хорошо переносился. Это позволяет рекомендовать аллоферон в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства в составе комплексной терапии для лечения инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки матки или генитальных кондилом.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, генитальные кондиломы, аллоферон

Введение

Рост инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) обуславливает актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий [1, 2]. ВОЗ (1996), а также Европейская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, EUROGIN) (2003) подтвердили, что причиной возникновения рака шейки матки являются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека. Папилломавирусная инфекция гениталий отличается высокой контагиозностью. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, ДНК ВПЧ определяется у 3–10% здоровых женщин, а также в 50–80% случаев при раз-



личных клинических формах остроконечных кондилом, в 12–30% – при доброкачественных поражениях шейки матки, от 19 до 90% – при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, в 58–95% случаев – при внутриэпителиальных карциномах [3–5]. В зависимости от проявлений папилломавирусной инфекции на гениталиях выделяют следующие ее формы:

- клиническую (экзофитные кондиломы различной локализации: вульва, влагалище, промежность, половые губы, перианальная область у женщин, половой член у мужчин);
- субклиническую (изменения, выявляемые только при кольпоскопии, цитологическом и гистологическом исследовании: кондиломатозный цервицит и вагинит, плоские кондиломы шейки матки, различные изменения многослойного плоского эпителия, инвертированные кондиломы с локализацией в криптах);
- латентную (обнаружение ДНК вируса при отсутствии клинических и морфологических проявлений).

Клинические и субклинические формы ВПЧ обнаруживают также у 40–60% мужчин – половых партнеров инфицированных женщин [6]. Кроме того, папилломавирусная инфекция является фактором риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (дисплазии слабой, умеренной или тяжелой степени) и инвазивной карциномы (плоскоклеточной или железистой) [7]. ВПЧ отличается высокой тропностью к пролиферирующим клеточным популяциям, инфицирует эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инвазия вируса происходит через микроповреждения тканей (механические, бактериальные и др.), когда глубина их достигает базального слоя эпителия. Вирусы инфицируют делящиеся незрелые клетки базально-клеточного слоя и переходных типов эпителия, где пролиферирующие клетки находят-

ся близко к поверхности. Этим фактом, возможно, объясняется частота инфицирования шейки матки и нижней трети влагалища и вульвы [8].

ВПЧ не всегда манифестирует, возможно бессимптомное течение, транзиторный и персистирующий характер инфекции. Персистирующее носительство впоследствии приводит к дисплазии, которая в свою очередь может трансформироваться в рак шейки матки. При включении вирусной ДНК в ядерный материал клетки хозяина возникает интегрированная форма ВПЧ. В этой форме вирусные частицы не реплицируются, а вирусная ДНК начинает контролировать клеточный генетический материал для синтеза ВПЧ-кодированных белков. Диспластические процессы шейки матки ассоциированы с началом продукции двух ранних онкопротеинов Е6 и Е7, взаимодействующих с эндогенными клеточными регуляторными белками и нарушающих цикл клеточной прогрессии. В интегрированной форме продуцируются неповрежденные вирусные частицы. Отличительной особенностью продуктивной инфекции является формирование остроконечных кондилом, имеющих низкую вероятность развития неопластических процессов в эпителии и эпидермисе. Диссеминация вируса чаще происходит на фоне дисбаланса иммунной системы, причем локальные проявления инфекции регистрируются максимально быстро с момента инфицирования и инвазии вируса в ткани. В процессе патогенного воздействия вируса содержимое клетки «выбрасывается» в межклеточное пространство вместе с вирусными частицами, которые попадают в макрофаги, проникают в дерму, сосуды капиллярного сплетения, образуя резервуар папилломавирусной инфекции [6, 9].

В предотвращении клинической манифестации папилломавирусной инфекции важную роль играет иммунный ответ. ВПЧ

Современный подход к терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий предполагает местное (деструкция или эксцизия пораженных тканей) или системное лечение (противовирусные препараты и иммунотерапия), а чаще всего – комбинированную терапию.

эпителиотропен, поэтому особое значение имеет состояние факторов местной защиты слизистой гениталий.

Ткани шейки матки обладают автономной иммунной системой, представленной местным клеточным и гуморальным иммунитетом. Они отграничивают внутреннюю среду (стерильную полость матки) от «агрессивной» внешней среды (влагалища).

Местная противоионфекционная защита обеспечивается комплексом лимфоидных структур, фагоцитирующих клеток, в том числе макрофагов стромальных тканей шейки матки, секреторных гуморальных и цитокиновых факторов. Цервикальные эпителиальные клетки, предположительно, являются основой для развития иммунного ответа на слизистую. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что клетки цервикального эпителия секретируют цитокины, экспрессируют на своей поверхности Toll-like-рецепторы и осуществляют разграничение верхнего и базального слоев [10, 11]. Исследования клеточных линий показали различную иммунореактивность клеток цилиндрического и плоского эпителия [12]. Клетки цервику-вагинальной зоны не только продуцируют цитокины/хемокины, но и являются мишенью для воздействия цитокинов, вырабатываемых другими клетками. В противовирусной защите при ВПЧ-инфекции наиболее существенную роль играют клетки, которые находятся в прямом контакте с вирусом [9, 13]. Многочисленные

исследования указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции цитокинов и клиническими характеристиками инфекционного процесса, но при этом отсутствует единое мнение о патогенетическом значении отдельных регуляторных пептидов на разных стадиях болезни [14, 15].

Несмотря на многочисленные исследования местного иммунитета в защите от ВПЧ, механизмы действия клеточных и цитокиновых компонентов иммунитета слизистых в отношении персистенции вируса изучены недостаточно. Персистенция ВПЧ высокого риска является ключевым событием в малигнизации клеток, что обуславливает необходимость изучения факторов, инициирующих этот процесс и, следовательно, способствующих реализации онкогенного потенциала ВПЧ.

Аллоферон в терапии ВПЧ-инфекции

Современный подход к терапии ВПЧ-инфекции основан на данных об особенностях взаимодействия вируса папилломы с организмом хозяина, зависит от формы ВПЧ-инфекции, возраста пациента, длительности персистенции вируса и предполагает местное (деструкция или эксцизия пораженных тканей) или системное лечение (противовирусные препараты и иммунотерапия), а чаще всего – комбинированную терапию [9, 16].

Несмотря на достаточный арсенал противовирусных препара-

тов, лечение папилломавирусной инфекции остается весьма сложной задачей. Аллокин-альфа – первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основе действующего вещества аллоферон. Первоначально это семейство биологически активных пептидов было выделено из клеток иммунной системы «хирургических личинок» – насекомых семейства *Calliphoridae*.

Аллокин-альфа – противовирусный препарат нового поколения, относится к группе препаратов, «запрещающих выключение цитокинов». Аллокин-альфа обладает иммуотропным эффектом за счет усиления продукции интерферона (ИФН) гамма естественными киллерными клетками в ответ на стимуляцию интерлейкина (ИЛ) 12. Ранний механизм действия Аллокина-альфа включает индукцию синтеза ИФН-альфа в очаге вирусной инфекции. Препарат стимулирует лейкоциты, усиливая их способность к продукции противовирусного ИФН в ответ на инфекцию. Терапевтическое действие аллоферона направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции.

Материалы и методы

С целью поиска новых подходов к лечению папилломавирусной инфекции проведена оценка факторов цитокинового ответа при персистирующем течении инфекции и проанализировано влияние терапии Аллокином-альфа на показатели иммунитета у пациенток с ВПЧ.

Для решения поставленных задач было проведено обследование женщин с наличием ВПЧ высокого риска в цервикальном канале, обратившихся на амбулаторно-поликлинический прием в поликлинику ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Критериями включения пациенток в данное исследование являлись:

- наличие репликации ВПЧ онкогенного типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 26, 51, 53, 56, 66, 68, 82-го) на слизистой цервикального канала, установленное методом полимеразной цепной реакции;
- хроническая ВПЧ-инфекция в течение 2 и более лет с момента установленного инфицирования.

В исследование не включались беременные и кормящие женщины; женщины детородного возраста, не получающие адекватной контрацепции; женщины, имеющие цитологически значимые отклонения, дисплазию шейки матки тяжелой степени, рак *in situ*. Критерием исключения также было наличие сопутствующих урогенитальных инфекций в активной фазе, требующих проведения соответствующей терапии, и острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования.

Всего углубленное обследование с включением молекулярно-генетических, кольпоскопического, цитологического методов было проведено 60 пациенткам. 40 женщин составили основную группу, им была назначен препарат Аллокин-альфа, 20 женщин соответствующего возраста и с аналогичным диагнозом вошли в контрольную группу и получали плацебо.

Диагностика папилломавирусной инфекции у женщин основывалась на молекулярно-биологическом методе идентификации ВПЧ в клетках цилиндрического и многослойного плоского эпителия шейки матки. Проводилось типирование и определение клинически значимой концентрации 18 ДНК-типов вируса папилломы человека (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 26, 51, 53, 56, 66, 68, 82, 44-го (55-го)). В основной группе чаще всего выявлялись высокоонкогенные типы ВПЧ – 16-й или 18-й (77,5% пациенток, n = 31). Другие исследуемые типы ВПЧ (чаще всего 31, 35, 39, 56, 58, 68-й) определялись у 22,5% (n = 9) пациенток.

Аллокин-альфа – первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основе действующего вещества аллоферон – стимулирует лейкоциты, усиливая их способность к продукции противовирусного интерферона в ответ на инфекцию.



Моноинфекция в основной группе была установлена у 30% (n = 12) пациенток, как правило, это был ВПЧ 16-го типа. Ассоциация двух и более типов ВПЧ зафиксирована в 70% случаев, при этом одним из возбудителей являлись высокоонкогенные 16-й или 18-й типы ВПЧ, в том числе у 1 (2,5%) пациентки отмечена ассоциация 7 типов ВПЧ (16, 31, 33, 52, 58, 68, 82-го). Ассоциация нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ, особенно 16-го и 18-го, на фоне патологии шейки матки является неблагоприятным прогностическим признаком развития дисплазии шейки матки и трансформации ее в рак. В то же время, по данным исследований, кроме онкогенности типа вируса, пусковыми звеньями трансформации могут служить дефекты или поломки на уровне функционирования эпителиального матрикса и противовирусного иммунного ответа [17].

В ходе исследования оценивались биообразцы соскоба с шейки матки методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени для определения вирусной нагрузки (количество копий генетического материала вирусного патогена в анализируемом объеме). Клиническая значимость количественного определения ВПЧ основана на ряде работ, указывающих на то, что вирусная нагрузка ниже определенного значения («порог значимости») не встречается в образцах тяжелой дисплазии и рака и ассоциирована с регрессией инфекции (клинически незначимое инфицирование) [5]. У пациенток основной группы 14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 35, 39, 45, 52, 58, 51, 53, 56, 66, 68, 82-й) имели исходно клинически значимую концентрацию вируса (в среднем от $3,6 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 0,1$ lg, копий/обр.). Проведение осмотра шейки матки при помощи зеркал и расширенной кольпоскопии позволило выявить аномальные кольпоскопические картины (мозаика, пунктуация, ацетобелый эпителий, атипичные сосуды), эктопию и другие образования (кондиломы, лейкоплакия, кисты) шейки

матки. У 92,5% (n = 37) женщин основной группы выявлялась аномальная кольпоскопическая картина шейки матки. В результате проведенного цитологического исследования у 37,5% (n = 15) женщин выявлены неопределенные полиморфные изменения мазка, что соответствовало 2-му классу мазка по системе Папаниколау. У 47,5% (n = 19) пациенток изменений в цитологическом составе мазка не обнаружено. У 10% (n = 4) женщин изменения морфологии клеточных элементов были обусловлены воспалением, кроме того, у 15% (n = 6) пациенток отмечена легкая степень дисплазии. Исследование цитокинового профиля проводилось в сыворотке крови и цервико-вагинальной слизи с помощью иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск; ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Забор биообразцов из цервико-вагинальной зоны проводили ложкой Фольмана (в разведении 1:1 на 1,0 мл физиологического раствора). Исследованы уровни следующих провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, ИЛ-18.

Проведен анализ сывороточного и локального цитокинового профиля при папилломавирусной инфекции с целью выяснения возможных маркеров тяжести и распространенности воспалительного процесса от уровня цитокинов. Однако отличий цитокинового ответа в сыворотке крови от нормальных показателей выявлено не было (p > 0,05), за исключением тенденции к увеличению ИЛ-18. Исследование цитокинов в цервикальном секрете при хроническом персистирующем течении ВПЧ-инфекции характеризовалось уменьшением или отсутствием изменений содержания ИФН-альфа, ФНО-альфа и увеличением уровня ИФН-гамма, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении работы клеточных механизмов, что при-

Терапевтическое действие аллоферона направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции. Ранний механизм действия Аллокина-альфа включает индукцию синтеза ИФН-альфа в очаге вирусной инфекции.

водит к длительной персистенции ВПЧ-инфекции. Оценивая содержание ИФН-гамма в цервикальной слизи у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, по сравнению со здоровыми женщинами установлено достоверное (p < 0,05) его повышение до $112,59 \pm 21,19$ пг/мл против $5,79 \pm 0,75$ пг/мл. Способность ИЛ-18 индуцировать продукцию ИФН-гамма позиционирует этот цитокин как важный медиатор воспаления. При сравнении системного и локального цитокинового профиля содержание ИЛ-18 в сыворотке крови достоверно выше ($118,4 \pm 18,2$ пг/мл), чем в цервикальном секрете ($10,5 \pm 1,1$ пг/мл, p < 0,05). Высокий уровень ИЛ-18 выявляется при хроническом течении вирусных и бактериальных заболеваний.

Уровень другого провоспалительного цитокина – ФНО-альфа – в цервикальном секрете составил $0,90 \pm 0,04$ пг/мл и не отличался от показателя нормы ($0,99 \pm 0,05$ пг/мл). Обращал на себя внимание широкий диапазон колебаний ИЛ-6 и ИЛ-10 в цервикальном секрете, при этом распределение значений переменных в сыворотке и местно было асимметричным. У 32,5% пациенток уровень ИЛ-6 в секрете шейки матки был выше, чем в сыворотке крови, в 20% случаев имелось достоверное повышение содержания ИЛ-10 в крови по сравнению с цервикальным секретом. Биологическое значение ИЛ-6 в первую очередь заключается в индукции восстановительных механизмов

Можно рекомендовать включение препарата Аллокин-альфа в комплексную терапию инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки матки или генитальных кондилом.

и активации иммунных реакций. Возможно, ИЛ-6 выполняет также роль регулятора развития иммунитета, переводя воспаление из острой фазы в хроническую, влияя на процессы апоптоза лейкоцитов, эпителиальных клеток [15, 18]. Повышение уровня ИФН-альфа не было отмечено как в локальном цитокиновом ответе, так и в сыворотке крови.

Полученные нами результаты демонстрируют выраженные нарушения локальных иммунных реакций, обусловленных дисбалансом продукции цитокинов при поражении вирусом папилломы человека шейки матки, что впоследствии может инициировать развитие дисплазии шейки матки. После проведенного комплексного обследования пациентки основной группы получали лечение препаратом Аллокин-альфа по схеме 1 мг п/к через 48 часов, курс – 6 инъекций. Для оценки эффективности проведенной терапии всем пациенткам через 1 и 3 месяца после завершения лечения проведено комплексное обследование с вирусологическими, цитологическими, кольпоскопическими параметрами. Пациентки контрольной группы, которые получали плацебо, также были обследованы.

Результаты и их обсуждение

После проведения терапии Аллокином-альфа у 20% пациенток получено полное подавление репликации онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 44, 39, 68-го). В 50% случаев выявлено снижение титра ВПЧ до

значений ниже клинически значимого порога 3 lg, копий/обр. (33, 45, 51, 56, 59, 68, 44-й (55-й) типы) и числа обнаруженных типов ВПЧ (18, 31, 35, 39, 53, 66-й). Отмечено достоверное снижение уровня кольпоскопического индекса. Улучшение кольпоскопической картины наблюдалось у 47,5% женщин. Наличие высокоатипических кольпоскопических признаков в основной группе после терапии уменьшилось в 3 раза. В целом у 92,5% пациенток на 3-м месяце наблюдения обнаруживались только низкоатипические признаки ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в этой группе до лечения и контрольной группой). Применение препарата Аллокин-альфа у пациенток основной группы привело к снижению ВПЧ-ассоциированных цитологических изменений в 2 раза, при этом в контрольной группе наблюдалось увеличение этого показателя на 33%. Улучшение результатов цитологических исследований также отмечено у 52,9% пациенток, ранее имевших в мазках признаки ВПЧ-инфекции (койлоцитоз, интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени, метаплазию). Ухудшения результатов цитологического исследования не выявлено ни у одной пациентки основной группы, в отличие от группы контроля.

При исследовании эффективности терапии патологии шейки матки, вызванной вирусами ВПЧ онкогенного типа, нами изучено содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-18, ФНО-альфа, ИФН-альфа и гамма – исходно, на 1-м и 3-м месяце наблюдения. Исходно у пациенток с ВПЧ фиксировались высокие уровни ИЛ-18 и ИФН-гамма. Исследование в динамике не выявило изменений в уровнях сывороточных ИФН альфа и гамма. Колебания уровня ФНО-альфа также были незначительными, не превышая границы нормальных значений у пациенток обеих групп.

Нами изучено содержание ИЛ-18 у пациенток основной группы после терапии в зависимости

от эффективности элиминации ВПЧ. В результате у 20% пациенток с очень хорошим эффектом (отсутствие ВПЧ в мазке после лечения) наблюдалось повышение уровня ИЛ-18 в среднем с $114,83 \pm 5,7$ до $130,50 \pm 6,5$ пг/мл на 1-м месяце наблюдения и тенденция к снижению на 3-м месяце до $99,00 \pm 4,8$ пг/мл, $p < 0,05$. Аналогичная динамика ИЛ-18 со снижением к 3-му месяцу наблюдалась у 50% пациенток с хорошим результатом терапии (снижение концентрации ВПЧ): с $143,80 \pm 7,2$ пг/мл (исходно) до $98,00 \pm 6,3$ пг/мл (после лечения), $p < 0,05$. У 30% пациенток с отсутствием влияния терапии на вирусологические показатели уровень ИЛ-18 сохранялся без изменений. В исследованиях *in vitro* показано, что УФ-индуцированная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-альфа/бета, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в кератиноцитах человека подавляется под действием аллоферона. Возможно, снижение уровня провоспалительного ИЛ-18 к 3-му месяцу после лечения у пациенток с хорошим эффектом ассоциировано со снижением воспалительного процесса в области шейки матки и подавлением репликации ВПЧ. Однако, с учетом активирующего влияния ИЛ-18 на синтез ИФН-гамма и противовирусный иммунный ответ, повышение его уровня на 1-м месяце после воздействия Аллокина-альфа также может являться положительным моментом терапии.

Заключение

Таким образом, хорошая переносимость препарата и улучшение вирусологических, кольпоскопических и цитологических показателей позволяют рекомендовать включение Аллокина-альфа как противовирусного и иммуномодулирующего средства в состав комплексной терапии инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки мат-

противовирусный
препарат
нового поколения

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



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

ЭФФЕКТИВЕН в лечении

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

НЕ ПРОИЗВОДИТ:

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

Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:

BRAND-PHARM



ООО «Брэнд-фарм»

109316, Россия, Москва, Остаповский пр., 5, корп. 17

тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

www.allokin.ru

ки или генитальных кондилом. Дальнейшие исследования роли цитокинов в регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных деструктивных и неопластических процессов, предоставляют возможность расширить представления о патогенетическом значении иммунных нарушений и разработать иммунорекоррекцию, что позволит оптимизировать терапию ВПЧ. ❧

Литература

1. Bosh F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. 2008. Vol. 26. Suppl. 10. P. K1–K16.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. 198 с.
3. Bosch F.X., Qiao Y-L., Castellsague X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 94. Suppl. 1. P. S8–S21.
4. Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. 52–61.
5. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е. Папилломавирусная инфекция: что нового? // www.hpv.clinicaltrial.ru/home/doctor/articles/podzolkovala-n-mrogovskaa-s-i-fadeev-i-e
6. Villa L.L. Biology of genital human papillomaviruses // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 94. Suppl. 1. P. S3–S7.
7. Hatch K.D., Ngan H.Y., Trimble C.L. Clinical manifestations of HPV infection. Section A: Benign manifestations of HPV infection // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 94. Suppl. 1. P. S32–S49.
8. Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infections // *Infec. Dis. Clin. North Am.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 439–458.
9. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F55–F70.
10. Schaefer T.M., Desouza K., Fahey J.V. et al. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells // *Immunology*. 2004. Vol. 112. № 3. P. 428–436.
11. Wira C.R., Fahey J.V., Sentman C.L. et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 206. P. 306–335.
12. Fichorova R.N., Anderson D.J. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 60. № 2. P. 508–514.
13. Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y. et al. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 1439–1446.
14. Campos A.C., Murta E.F., Michelin M.A. et al. Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal pH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 2012. ID 342075.
15. Серёда Н.Б., Маркелова Е.В., Спорыхина Т.Д. и др. Патогенетическая роль вируса папилломы человека в патологии шейки матки // *Российский аллергологический журнал*. 2010. № 1. С. 160–162.
16. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F71–F82.
17. Киселев В.И., Липова Е.В., Глазко И.И. и др. Онкобелок E7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза // www.hpv.clinicaltrial.ru/home/doctor/articles/kiselev-1
18. Gargiulo A.R., Fichorova R.N., Politch J.A. et al. Detection of implantation-related cytokines in cervicovaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. Suppl. 3. P. 1226–1234.

Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies

I.N. Zuykova, A.Ye. Shulzhenko

State Research Center 'Institute of Immunology' of the Russian Federal Medical and Biological Agency
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Irina Nikolayevna Zuikova, zuikova_i@mail.ru

Efficacy of alloferon in patients with persistent human papillomavirus (HPV) infection was estimated in placebo-controlled study. Marked abnormalities of the local immune reactions in uterine cervix due to disbalanced cytokine production in HPV infection were found. Therapy with alloferon was associated with virologic, colposcopic and cytologic improvements; the drug was well-tolerated. Thus, antiviral and immunomodulatory agent alloferon is recommended for add-on therapy in patients with cervical abnormalities due to infection with oncogenic types of HPV, and for monotherapy in patients infected with oncogenic HPV without any cervical lesions or genital condylomas.

Key words: human papillomavirus, carcinoma of uterine cervix, genital condyloma, alloferon

30 мая —
01 июня 2013
Москва, ГК «Измайлово»



КОНГРЕСС РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОССИИ И СТРАН СНГ

Здесь получают знания
для эффективного управления

www.forumzdrav.ru



Организатор

Открытый Диалог
Знания для эффективного управления



ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Партнеры



eventvision

Организатор Конгресса: www.od-group.ru; e-mail: orgcom@od-group.ru; тел.: (495) 287-88-77

¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Санкт-
Петербургский
научно-
исследовательский
психоневрологический
институт
им. В.М. Бехтерева

Влияние эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений у женщин в послеродовом периоде

Н.А. Татарова¹, М.В. Шаманина², Х.С. Сохадзе¹

Адрес для переписки: Нина Александровна Татарова, nina-tatarova@yandex.ru

Авторами было проведено исследование по оценке влияния эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений в послеродовом периоде у женщин. Полученные результаты подтверждают, что тревожно-депрессивные состояния чаще встречаются в послеродовом периоде у женщин с эндокринной патологией (гипо- и гипертиреозом, гиперпролактинемией) по сравнению с женщинами без эндокринных нарушений. Подчеркивается целесообразность мониторинга гормональных показателей во время беременности, определения известных факторов риска развития аффективных нарушений с целью выявления женщин, склонных к развитию послеродовой депрессии, и проведения своевременной профилактики депрессивных расстройств в этой группе пациенток.

Ключевые слова: послеродовой период, тревожно-депрессивные нарушения, гипотиреоз, гипертиреоз, гиперпролактинемия

Введение

В послеродовом периоде у женщин повышен риск развития депрессии. В научных публикациях часто приводятся противоречивые данные о сроках на-

чала депрессии, наиболее часто определяются временные рамки от 4–9 недель до 6 месяцев после родов. Согласно критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств

(Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-IV), послеродовой считается непсихотическая депрессия, отвечающая критериям большого депрессивного эпизода, развивающегося в течение первых 4 недель после родов. Большинство эпидемиологических исследований не придерживаются столь жестких временных критериев. По данным, приводимым в литературе, частота депрессии в первые 6 месяцев после родов составляет 22%, в то время как исследования, проведенные в более узких временных рамках (между 4 и 9 неделями), выявляют депрессивные нарушения только в 13–16% случаев [1]. Фактическая распространенность аффективных нарушений в послеродовом периоде выше, поскольку в большинстве случаев депрессия остается недиагностированной, отчасти из-за нежелания женщин признавать у себя наличие депрессивного расстройства



в столь важный период жизни. Кроме того, клиническая оценка депрессии во время беременности и в послеродовом периоде осложнена тем, что многие из типичных симптомов депрессии (например, изменения сна, аппетита и др.) также имеют общие черты с естественными изменениями физиологических процессов во время беременности и после родов [2].

Резкие изменения гормонального фона в до- и послеродовом периодах являются одним из этиологических механизмов развития послеродовой депрессии. В настоящее время ведутся исследования, направленные на обнаружение корреляций между отклонениями в гормональных параметрах и риском развития депрессии после родов. Большое значение придается изменениям в осях «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и тиреоидной [3, 4].

Исследования изменений гормонального спектра в до- и послеродовом периодах часто содержат противоречивые данные. В части проведенных исследований не было выявлено достоверных корреляций между отклонениями гормональных параметров и развитием депрессивных состояний. В других научных публикациях приводятся убедительные данные о том, что половые гормоны могут играть важную модулирующую роль в проявлениях и течении депрессии, а также в реакции на лечение [5].

Депрессивная симптоматика у подверженных заболеванию женщин определенно возрастает при снижении у них физиологического уровня эстрадиола, например, перед менструацией и после нее, в послеродовой период и в период перименопаузы. Во время беременности и послеродовом периоде происходят существенные изменения тиреоидной оси. Гипофункция щитовидной железы в до- и послеродовом периодах является одним из факторов риска послеродовой депрессии [6].

Учитывая актуальность вопроса о наличии или отсутствии

корреляций между отклонениями в гормональных параметрах и риском развития депрессии после родов, нами было проведено исследование по оценке влияния эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений в послеродовом периоде у женщин.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе женских консультаций НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта и Рощинской районной больницы. Было обследовано 76 женщин (средний возраст $26,4 \pm 4,5$ года) в период со 2-го по 6-й месяцы после родов, 36 из них имели эндокринную патологию. Для объективизации клинических данных использовались следующие психометрические шкалы:

- Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS);
- шкала самооценки депрессии Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS);
- шкала самооценки тревоги Цунга (Zung Self-Rating Anxiety Scale, SAS);
- шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD);
- шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS).

Согласно приводимым в европейской литературе критериям оценки, суммарный балл по шкале EPDS более 12 у обследуемых женщин расценивался как клинически значимые депрессивные нарушения [6–8].

Для интерпретации данных по шкале SDS учитывался суммарный показатель по всем пунктам, при этом 25–49 баллов принималось за норму, 50–59 баллов – легкую степень выраженности депрессии; 60–69 баллов – среднюю степень выраженности депрессии; 70 и более баллов – тяжелую степень депрессии [3, 9, 10]. Уровни тревожности по клинической шкале SAS подразделяются сле-

Таблица 1. Структура эндокринной патологии у женщин, включенных в исследование

Патология	Количество женщин, n (%)
Гипофункция щитовидной железы	15 (41,7%)
Гиперфункция щитовидной железы	10 (27,8%)
Гиперпролактинемия	11 (30,5%)

дующим образом: 20–40 баллов – низкий, 41–60 баллов – средний, 61–80 баллов – высокий уровень тревожности [11].

При оценке по шкале HRSD выделялось 3 области значений: 0–7 баллов – норма, 8–16 – легкие симптомы, ≥ 16 баллов – наличие депрессивного эпизода. По шкале HARS также выделялось три области значений суммарного балла: 0–7 – отсутствие тревожного состояния, 8–19 – симптомы тревоги, ≥ 20 баллов – тревожное состояние.

Структура оцениваемой группы с учетом сопутствующей эндокринной патологии приведена в таблице 1. В исследование были включены женщины ($n = 36$) с выявленными до беременности симптомами гипо- или гипертиреоза, наблюдающиеся и получающие лечение у эндокринолога. Гиперпролактинемия также была выявлена до беременности, большая часть пациенток данной группы получали лечение в связи с бесплодием.

Результаты

На основании используемых психометрических шкал проведен анализ регистрации депрессии и тревоги со 2-го по 6-й месяцы послеродового периода в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии (табл. 2).

При проведении обследования у женщин с эндокринными нарушениями был зарегистрирован высокий уровень депрессивной симптоматики. У 19 (52,7%) женщин данные, полученные на основании шкалы EPDS, были существенно выше нормативных показателей (> 12 баллов) и варьировали от 12 до 32 баллов

Таблица 2. Частота возникновения тревоги и депрессии в послеродовом периоде в зависимости от наличия или отсутствия эндокринной патологии ($p < 0,05$)

Шкала	Наличие эндокринных нарушений		Без эндокринных нарушений	
	n (%)	Среднее значение	n (%)	Среднее значение
EPDS	19 (52,7%)	20,5 ± 4,8	13 (32,6%)	20,3 ± 4,5
HRSD	18 (50%)	10,8 ± 6,4	7 (16,5%)	7,2 ± 4,9
HARS	24 (66,6%)	11,7 ± 6,7	17 (41,7%)	7,1 ± 5,9
SDS	7 (19,4%)	39,7 ± 9,7	5 (12,5%)	39,0 ± 8,3
SAS	18 (50%)	41,6 ± 10,6	18 (44,8%)	39,7 ± 9,6

EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) – Эдинбургская шкала послеродовой депрессии; HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала депрессии Гамильтона; HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) – шкала тревоги Гамильтона; SDS (Zung Self-Rating Depression Scale) – шкала самооценки депрессии Цунга; SAS (Zung Self-Rating Anxiety Scale) – шкала самооценки тревоги Цунга.

(средний балл составил 20,5 ± 4,8). Шкала EPDS дает возможность оценить только наличие нарушений в аффективной сфере, но не предоставляет возможности проанализировать соотношение тревоги и депрессии, именно поэтому для анализа применялись также шкалы тревоги и депрессии Гамильтона и шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга.

По шкале HRSD депрессивная симптоматика регистрировалась у 18 (50%) женщин (средний балл составил 10,8 ± 6,4, при распределении значений от 0 до 24 баллов). У 24 женщин (66,6%) по шкале HARS были выявлены симптомы тревоги легкой и умеренной степени тяжести (средний балл составил 11,7 ± 6,7, области значений варьировали от 0 до 25). На основании шкалы SAS легкая и умеренная степень тревоги отмечалась у 18 (50%) обследо-

ванных женщин. Средний балл составил 41,1 ± 10,6, при распределении значений от 26 до 56 баллов. Депрессивная симптоматика по шкале SDS регистрировалась реже, чем тревога: депрессивная симптоматика легкой степени отмечалась у 7 женщин (19,4%). У 29 обследованных женщин (80,6%) депрессивные нарушения выявлены не были. Средний балл по шкале SDS составил 39,7 ± 9,7 (распределение значений от 23 до 61). При этом депрессивные нарушения у пациенток не были изолированы: во всех рассматриваемых случаях депрессия сочеталась с проявлениями тревоги. При проведении обследования в группе пациенток без эндокринной патологии по данным используемых психометрических шкал тревожная и депрессивная симптоматика регистрировалась существенно реже по сравнению с группой пациенток с эндокринными нарушениями. У 13 (32,6%) женщин симптомы депрессии были выявлены по шкале EPDS (средний балл составил 20,3 ± 4,5, при распределении значений от 10 до 36), у 7 женщин (16,5%) – по шкале HRSD (средний балл по HRSD составил 7,2 ± 4,9, распределение значений от 0 до 23), у 5 (12,5%) женщин – по шкале SDS (средний балл составил 39,0 ± 8,3). Симптомы тревоги по HARS регистрировались существенно чаще, чем депрессивная сим-

птоматика, у данной группы больных. Тревога отмечалась у 17 (41,7%) обследованных женщин, у 23 (58,3%) тревоги выявлено не было. Средний балл по HARS составил 7,1 ± 5,9, при распределении значений от 0 до 24 баллов. Тревога легкой и умеренной степени по SAS регистрировалась у 18 (44,8%) женщин, средний балл составил 39,7 ± 9,6, при области распределения баллов от 22 до 64.

Проведен анализ регистрации депрессии и тревоги в послеродовом периоде в зависимости от присутствия сопутствующей патологии (табл. 3). Достоверных отличий по частоте и выраженности депрессивной симптоматики у пациенток с различной эндокринной патологией в послеродовом периоде выявить не удалось. Депрессивные нарушения регистрировались несколько чаще у пациенток с гипопункцией щитовидной железы по сравнению с пациентками из двух других исследуемых групп. По данным EPDS в группе пациенток с гипотиреозом депрессия отмечалась у 73,4% женщин, в группе с гипертиреозом – у 40%, в группе с гиперпролактинемией – у 36,4%. По данным HRSD депрессивная симптоматика отмечалась во всех трех исследуемых группах примерно с равной частотой (у 53,4% пациенток с гипотиреозом, у 50% женщин с гипертиреозом, у 45,5% с гиперпролактинемией). По шкале SDS депрессивная симптоматика несколько чаще встречалась у пациенток с гипопункцией щитовидной железы (33,4%) по сравнению с пациентками двух других изучаемых групп (20% в группе гипертиреоза и 18,2% в группе гиперпролактинемии). Симптомы тревоги регистрировались примерно с равной частотой в послеродовом периоде у пациенток с нарушениями функции щитовидной железы. По данным HARS у пациенток с гипо- и гипертиреозом тревога была выявлена в 73,3% и 70% случаев. В группе пациенток с гиперпролактинемией тревожная симпто-

Тревожно-депрессивные состояния чаще встречаются в послеродовом периоде у женщин с эндокринной патологией. Факторами риска развития послеродовой депрессии являются гипотиреоз либо снижение уровня гормонов щитовидной железы в период беременности до нижней границы нормы.



матика отмечалась реже – в 54,5% случаев. По шкале SAS симптомы тревоги также регистрировались с равной частотой у пациенток с гипо- и гиперфункцией щитовидной железы (66,7% и 50%) и несколько реже – у пациенток с гиперпролактинемией (27,3%). Следует отметить, что выраженность тревожной и депрессивной симптоматики также была больше представлена у пациенток с гипотиреозом. У данной группы пациенток отмечались тревога и депрессия легкой и умеренной степени тяжести примерно с равной частотой. В группах с гиперфункцией щитовидной железы и гиперпролактинемией отмечались субклинические и легкие симптомы тревоги и депрессии.

Обсуждение

Полученные данные убедительно показывают, что тревожно-депрессивные состояния чаще встречаются в послеродовом периоде у женщин с эндокринной патологией по сравнению с женщинами без эндокринных нарушений. Наиболее часто депрессивная симптоматика регистрировалась у пациенток с гипотиреозом. Кроме того, у данной группы пациенток выявленная тревожно-депрессивная симптоматика была более выраженной. У женщин с гипофункцией щитовидной железы нарушения легкой и средней степени тяжести отмечались примерно с равной частотой, в то время как в двух других изучаемых группах регистрировалась симптоматика легкой и субклинического уровня. У пациенток с гипертиреозом также были выявлены выраженные симптомы тревоги, при более редких депрессивных состояниях. В группе пациенток с гиперпролактинемией тревожно-депрессивная симптоматика регистрировалась реже и была менее выражена по сравнению с женщинами, имеющими дисфункцию щитовидной железы. Это соответствует приводимым в научных публикациях данным о роли нарушения функции щи-

Таблица 3. Частота и выраженность тревоги и депрессии в послеродовом периоде у женщин с различными эндокринными нарушениями ($p < 0,05$)

Шкалы	Гипотиреоз		Гипертиреоз		Гиперпролактинемия	
	n (%)	Средний балл	n (%)	Средний балл	n (%)	Средний балл
EPDS	11 (73,4%)	21,6 ± 5,2	4 (40%)	20,8 ± 5,4	4 (36,4%)	14,0 ± 3,5
HRSD	8 (53,4%)	12,6 ± 7,75	5 (50%)	10,3 ± 5,8	5 (45,5%)	8,8 ± 4,5
HARS	11 (73,4%)	13,4 ± 7,25	7 (70%)	11,1 ± 5,9	6 (54,5%)	9,9 ± 6,6
SDS	5 (33,4%)	44,7 ± 10,7	2 (20%)	38,4 ± 8,2	2 (18,2%)	33,9 ± 5,6
SAS	10 (66,7%)	44,0 ± 12,0	5 (50%)	39,1 ± 9,8	3 (27,3%)	35,7 ± 7,8

EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) – Эдинбургская шкала послеродовой депрессии; HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала депрессии Гамильтона; HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) – шкала тревоги Гамильтона; SDS (Zung Self-Rating Depression Scale) – шкала самооценки депрессии Цунга; SAS (Zung Self-Rating Anxiety Scale) – шкала самооценки тревоги Цунга.

товидной железы в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств.

Проведенные исследования показали, что у женщин с послеродовой депрессией часто отмечается снижение общего уровня тироксина как в послеродовом периоде, так и во время беременности. Выявленный гипотиреоз либо снижение уровня гормонов щитовидной железы в период беременности до нижней границы нормы являются факторами риска развития послеродовой депрессии [6]. Были установлены также положительные корреляции между повышением титра антител к тиреоглобину и тиреидной пероксидазе во время беременности и после родов с развитием депрессии [9].

Во всех рассматриваемых случаях регистрировалось сочетание депрессии с проявлениями тревоги. Изолированных депрессивных нарушений у пациенток выявлено не было. Расхождение между полученными данными по частоте возникновения и выраженности тревожно-депрессивных состояний по разным психометрическим шкалам в пределах одной исследуемой группы подтверждает наличие диагностических сложностей и несовершенство используемых инструментов. Из множества применяемых в настоящее время психометрических шкал только три шкалы были специально разработаны для выявления депрессивной симпто-

матики в послеродовом периоде и считаются наиболее чувствительными и специфичными. Это используемая в данном исследовании шкала EPDS, а также шкала послеродовой депрессии Бромлей (Bromley Postnatal Depression Scale, BPDS), скрининговая шкала послеродовой депрессии (Postpartum Depression Screening Scale, PDSS) [12].

В ряде научных работ до настоящего времени приводятся данные, свидетельствующие об отсутствии выраженных корреляций между гормональными нарушениями и развитием послеродовой депрессии. В частности, рассматривается влияние эстрогенов, прогестерона, пролактина. Это может быть частично обусловлено тем, что многие исследования не всегда учитывают все параметры, влияющие на гормональный уровень. Например, кормление грудью может вызывать изменения уровня корти-

Мониторинг гормональных показателей во время беременности и выявление других известных факторов риска дадут возможность с большей вероятностью выявлять женщин, склонных к развитию послеродовой депрессии, и проводить среди них своевременную профилактику депрессивных расстройств.

зола и окситоцина [13]. Именно поэтому важно учитывать время, прошедшее с последнего кормления, при определении уровня гормонов в плазме крови. Тем не менее тот факт, что риск возникновения расстройств настроения у женщин является самым высоким в послеродовом периоде и во время перименопаузы, указывает на роль половых гормонов в этиологии депрессивных расстройств у женщин [14]. Отсутствие достоверных данных по ряду пока-

зателей в проведенном нами исследовании, возможно, связано с малочисленностью рассматриваемой выборки, что делает необходимым проведение дальнейших испытаний.

Выводы

Полученные результаты подтверждают влияние эндокринных нарушений на развитие тревожно-депрессивных расстройств у женщин в послеродовом периоде. Мониторинг

гормональных показателей во время беременности и выявление других известных факторов риска (перенесенные аффективные расстройства в прошлом, депрессии в предыдущем послеродовом периоде, неблагоприятные социально-экономические факторы) дадут возможность с большей вероятностью выявлять женщин, склонных к развитию послеродовой депрессии, и проводить среди них своевременную профилактику депрессивных расстройств. ❧

Литература

- O'Hara M.W. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium // Arch. Gen. Psychiatry. 1986. Vol. 43. № 6. P. 569–573.
- Marcus S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences: Motherisk Update 2008 // Can. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 16. № 1. P. e15–22.
- Bloch M., Daly R.C., Rubinow D.R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression // Compr. Psychiatry. 2003. Vol. 44. № 3. P. 234–246.
- Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al. The combined dexamethasone/CRH test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 1. P. e4324.
- Murphy P.A., Kern S.E., Stanczyk F.Z. et al. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding // Contraception. 2005. Vol. 71. № 6. P. 402–408.
- Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18. № 3. P. 404–433.
- Pop V.J., Komproe I.H., van Son M.J. Characteristics of the Edinburgh Post Natal Depression Scale in the Netherlands // J. Affect. Disord. 1992. Vol. 26. № 2. P. 105–110.
- Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // Br. J. Psychiatry. 1987. Vol. 150. P. 782–786.
- Kuijpers J.L., Vader H.L., Drexhage H.A. et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145. № 5. P. 579–584.
- Zung W.W. Current concepts: how normal is anxiety? N.Y.: Upjohn Company, 1980. 341 p.
- Zung W.W. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiatry. 1965. Vol. 12. P. 63–70.
- Boyd R.C., Le H.N., Somberg R. Review of screening instruments for postpartum depression // Arch. Womens Ment. Health. 2005. Vol. 8. № 3. P. 141–153.
- Tu M.T., Lupien S.J., Walker C.D. Diurnal salivary cortisol levels in postpartum mothers as a function of infant feeding choice and parity // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. № 7. P. 812–824.
- Woods N.F., Smith-DiJulio K., Percival D.B. et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // Menopause. 2008. Vol. 15. № 2. P. 223–232.

Influence of endocrine pathology on the development of anxiety and depressive disorders in the postpartum period

N.A. Tatarova¹, M.V. Shamanina², Kh.S. Sokhadze¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² V.M. Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute

Contact person: Nina Aleksandrovna Tatarova, nina-tatarova@yandex.ru

The authors studied the influence of endocrine pathology on the development of anxiety and depressive disorders in the postpartum period. The results have demonstrated increased incidence of postpartum anxiety and depression in women with endocrine disorders (hypo- and hyperthyroidism, hyperprolactinemia). The authors recommend hormonal monitoring during pregnancy and detection of established risk factors to identify women at risk for postpartum depression and to implement targeted prophylaxis of depressive disorders.

Key words: postpartum period, anxiety and depressive disorders, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperprolactinemia

НЕ ПРОПУСТИТЕ ЕДИНСТВЕННОЕ МЕРОПРИЯТИЕ В
РОССИИ, НА КОТОРОМ БУДУТ ПРЕДСТАВЛЕНЫ САМЫЕ
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ТЕХНИКИ ИЗ МИРОВОЙ
ПРАКТИКИ АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ!



1-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО
АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ -
ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА // **AMWC MOSCOW** //

14—15 ИЮНЯ 2013

Центр Международной Торговли,
Москва



& **informa**
exhibitions



www.euromedicom.com

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра клинической
фармакологии
и протопедантики
внутренних болезней

Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минерального комплекса Остеокеа с целью профилактики нарушений ремоделирования костной ткани

Е.В. Ших

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Ших, chih@mail.ru

Возрастные изменения абсорбции микронутриентов, экстрагенитальная патология, медикаментозная терапия, климактерический синдром могут провоцировать развитие нарушений ремоделирования костной ткани. Дополнительное употребление кальция в сочетании с витамином D и другими микроэлементами является безопасным способом профилактики остеопороза. Клинические исследования продемонстрировали эффективность витаминно-минерального комплекса Остеокеа, содержащего кальций, магний, цинк и витамин D₃, в коррекции нарушения ремоделирования костной ткани у беременных и женщин перименопаузального периода.

Ключевые слова: остеопороз, ремоделирование костной ткани, кальций, витамин D

Введение

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением строения кости. В результате того, что кости становятся более хрупкими, степень риска возникновения переломов возрастает. Зачастую потеря костной массы диагностируется только после случившегося осложнения – перелома позвоночника, шейки бедра или других отделов скелета.

По значимости проблем ранней диагностики, лечения и профи-

лактики остеопороз в настоящее время, по данным ВОЗ, занимает среди неинфекционных заболеваний четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. По мнению ряда исследователей, это заболевание, особенно в развитых странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии». Это связано с высокой распространенностью остеопороза, его многофакторной природой, частотой инвалидизации, а в ряде случаев и смертности в результате перелома шейки бедра.

Наиболее распространенными видами остеопороза являются постменопаузальный (климактерический) и сенильный (старческий), на долю которых приходится до 85% всех метаболических (связанных с нарушением обмена веществ в тканях) заболеваний скелета. Предполагают, что причинами развития остеопороза являются ослабление всасывания кальция в кишечнике, уменьшение образования из витамина D его активных метаболитов и усиление костной резорбции. В этой связи профилактика остеопороза, в том числе постменопаузального, должна быть направлена на сохранение минеральной плотности костной ткани. Этого можно добиться путем пропаганды здорового образа жизни и достаточного употребления кальция с пищей либо в виде фармакологических препаратов в сочетании с витамином D [1]. Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей в течение жизни, уменьшает риск возникновения переломов [2].

Физиологическая роль кальция в организме

Кальций составляет 1,9% от массы тела и необходим для ряда жизненно важных функций организма:



структурной (основной компонент костной ткани и дентина), нейромышечной (обеспечивает возбудимость, сокращение и расслабление мышц, в том числе сократительную способность миокарда), сигнальной (внутриклеточный вторичный мессенджер).

В среднем в пищеварительном тракте абсорбируется от 20 до 50% поступившего с пищей кальция. Всасывание кальция регулируется по принципу обратной связи: увеличивается при низком потреблении кальция и уменьшается при высоком потреблении. Кальций выводится из организма через кишечник. В почках за сутки фильтруется около 270 ммоль Ca^{2+} , однако 90% этого кальция реабсорбируется, поэтому в норме с мочой его выделяется мало.

В целом всасывание витаминов, макро- и микроэлементов в желудочно-кишечном тракте является одним из ключевых этапов ассимиляции и в значительной степени определяет их биодоступность. Полнота и эффективность всасывания во многом зависят от состояния пищеварительной функции, любые нарушения которой или временные сбои в работе приводят к снижению усвоения микронутриентов. Кроме того, абсорбция зависит от целого ряда факторов: от возраста (количество абсорбируемого кальция более высокое у детей по сравнению со взрослыми, у людей преклонного возраста способность абсорбировать кальций снижена); содержания витамина D (при дефиците витамина D абсорбция кальция снижается); физиологического состояния организма (у женщин в период беременности и лактации абсорбция кальция повышена). На всасывание кальция также оказывают влияние гормональный статус организма, концентрация фосфатов, щелочной фосфатазы, активность Mg^{2+} , Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы, содержание кальций-связывающего белка, а при приеме в составе витаминно-минерального комплекса – и другие микронутриенты. У женщин старшего возраста изменения функционирования ор-

ганов и систем, участвующих во всасывании, распределении, метаболизме и выведении, приводят к уменьшению интенсивности всасывания микронутриентов. Снижение кислотности желудочного сока обуславливает уменьшение абсорбции катионов. Замедление моторики пищеварительного тракта удлинит время достижения максимальной концентрации в плазме крови, что в свою очередь приводит к снижению общего количества усвоившегося вещества. Снижение гастроинтестинального кровотока ухудшает абсорбцию микронутриентов, имеющих традиционно хорошие показатели биодоступности при пероральном приеме [3, 4].

У пациенток пожилого возраста также отмечается снижение ферментобразования, функции поджелудочной железы и печени. Изменения белкового обмена ухудшают транспорт и фиксацию в организме некоторых витаминов (С, В₁, В₂, В₆), а ограничение потребления жиров у людей, соблюдающих диету, неблагоприятно сказывается на поступлении жирорастворимых витаминов. Нарушение образования мицелл, отсутствие щелочной среды в просвете кишечника, нарушение метаболизма в энтероцитах и изменение лимфооттока приводят к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов. Кроме того, нарушает или полностью прекращает всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) недостаточная секреция желчи [4]. Значительную роль в нарушении всасывания микронутриентов играют также и достаточно часто встречающиеся у женщин старшего возраста воспалительные заболевания кишечника, перенесенные оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте.

Существует обратная взаимосвязь между абсорбцией кальция и скоростью потери костной массы у здоровых женщин в постменопаузальном периоде. Величина абсорбции кальция у пациенток с остеопорозом меньше, чем у лиц без остеопороза [5].

Клинические исследования демонстрируют положительный эффект назначения препаратов кальция для укрепления костей у пожилых людей: показан слабый антирезорбтивный эффект и доказано их профилактическое влияние на потерю костной массы [6–8]. Эффект наиболее выражен в старческом возрасте, может иметь место в период пременопаузы, но минимален в первые годы постменопаузы, когда дефицит эстрогенов приводит к значительной потере костной массы [1].

Влияние приема кальция на частоту переломов по сравнению с плацебо у лиц пожилого возраста изучалось в нескольких рандомизированных исследованиях. R. Recker и соавт. показали, что у пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4 лет уменьшает риск развития переломов позвонков, особенно у женщин с наличием подобных переломов в анамнезе [9]. В. Dawson-Hughes и соавт. продемонстрировали, что у женщин в поздней постменопаузе прием кальция предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике [10]. У женщин в возрасте 61–70 лет без переломов, с нормальной для их возраста и пола массой плотностью костной ткани (МПКТ), прием кальция в дозе 1600 мг/сут в течение 4 лет снижал скорость потери костной ткани проксимального отдела бедра и всего тела, однако частота переломов, в том числе позвонков, не отличалась от группы плацебо. По данным метаанализа В. Shea [11], препараты кальция оказывают позитивный эффект в плане профилактики потери костной массы через 2 года и более их применения с тенденцией к снижению риска переломов позвонков (RR=0,79). А. Bendich и соавт., проведя метаанализ, включивший 3 слепых плацебоконтролируемых исследования, пришли к выводу, что количество переломов шейки бедра можно было бы уменьшить вдвое, а прямые медицинские затраты снизить с 5,6 до 2,6 млрд долл., если бы всем людям с 50 лет и старше назначали препараты кальция [1].

Эффективные комбинации микроэлементов в профилактике остеопороза

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, позволяющих достоверно утверждать, что существует ряд синергических взаимодействий витаминов и макроэлементов, без учета которых невозможно создать эффективные витаминно-минеральные комплексы для профилактики патологических состояний. Понимание механизмов этого взаимодействия позволяет практическому врачу в условиях большого количества присутствующих на современном фармацевтическом рынке препаратов наиболее рационально выбрать витаминно-минеральный комплекс.

Классическим примером такого синергизма является взаимодействие кальция и витамина D₃. Известно, что главным источником витамина D в организме является витамин D₃, образующийся в коже под действием солнечного облучения (ультрафиолетового излучения) из 7-гидроксихолестерина. Витамин D₃ не является активным соединением, в результате двух последовательных реакций гидроксирования из него образуются активные метаболиты. Так, в эндоплазматическом ретикулуме печени под действием изоферментов цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) и 2C9 (CYP2C9) из витамина D₃ синтезируется 25(OH)D₃ [12]. В почках и некоторых других органах 25-(OH)D₃ подвергается дальнейшему гидроксированию с образованием гораздо более активного метаболита – 1,25-(OH)2D₃ (1,25-дигидроксиолекальциферол, или кальцитриол). Часть 1,25-(OH)2D₃ в тонком кишечнике под контролем эстрогенов переходит еще в одну форму витамина – 24,25-(OH)2D₃, – который уже на уровне кортикальной ткани костей стимулирует трансформирующий фактор роста остеокластов (В-ТФР) и приводит к фиксации фосфатов и кальция обратно в костную ткань. При этом В-ТФР активизирует эстрогеновый блок деятельности остео-

кластов. Избыточно высокая концентрация кальция и фосфатов служит сигналом для включения дополнительной регуляции кальцитонином, который с помощью инсулина усиливает фиксацию кальция и фосфатов остеобластами, дополнительно к эстрогенам стимулирует в тонком кишечнике образование 24,25-(OH)2D₃ и блокирует всасывание кальция и фосфатов. Одновременно идет сигнал для выключения работы паратгормона как со стороны высокого уровня кальция и фосфатов в крови, так и по шунтирующему пути обратной регуляционной связи со стороны 24,25-(OH)2D₃. Наоборот, снижение концентрации кальция и фосфатов служит сигналом для выключения кальцитонина и включения паратгормона, который индуцирует массивное образование 1,25-(OH)2D₃ и одновременно блокирует 24,25-(OH)2D₃. Ген CYP2C9 обладает полиморфизмом [13]. Изменение активности изоферментов цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) и 2C9 (CYP2C9), вызванное заболеваниями почек, печени, сопутствующее применение лекарственных препаратов, ингибирующей активностью данных изоферментов цитохрома, приводит к уменьшению образования в организме 25(OH)D₃ и соответственно 1,25(OH)2D₃ и 24,25(OH)2D₃. Таким образом, в ряде случаев необходимость дополнительного приема витамина D обусловлена не только низким экзогенным его поступлением в организм, но и генетическими особенностями, а также лекарственной терапией экстрагенитальных заболеваний. Для усвоения кальция, помимо витамина D, необходим еще и магний. Магний играет важную роль в кальциевом обмене, участвуя в метаболизме гормонов (паратгормона, кальцитонина), которые в свою очередь контролируют утилизацию кальция. Достаточные уровни магния в крови необходимы для нормального метаболизма кальция, а недостаток магния может привести к гипокальциемии и периферической резистентности к действию витамина D.

Существует множество подтверждений того, что магний является важным фактором качественного изменения костной матрицы и определяет плотность костей. Магний воздействует на костную матрицу и метаболизм минералов в костной ткани через модулирование гормональных эффектов и др., а также путем прямого воздействия на саму костную ткань. Недостаток магния негативно влияет на все этапы метаболизма костной ткани, провоцируя замедление роста, снижение активности остеобластов, развитие остеопении и повышение ломкости костей. Минеральная плотность костной ткани зависит от необходимого поступления в организм не только кальция, витамина D, магния, но и других микронутриентов. Продолжается изучение роли других микроэлементов (цинк, медь, марганец, фтор, бор и кремний) на состояние костной ткани. Установлено, что цинк необходим для поддержания активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы; медь – для синтеза коллагена и эластина; марганец – для биосинтеза мукополисахаридов в костной матрице; фтор – для повышения активности остеобластов; бор и кремний – для нормального формирования костной ткани [14]. Группа экспертов Американского национального фонда по изучению остеопороза в 1998 г. представила следующие рекомендации относительно применения препаратов кальция и витамина D [15]:

- для назначения кальция и витамина D не обязательно определение минеральной плотности кости;
- лечение препаратами кальция эффективно у женщин даже с нормальной минеральной плотностью кости;
- назначение витамина D (400–800 МЕ/сут) фармакоэкономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина D;
- на фоне лечения препаратами кальция и витамина D риск пе-



реломов снижается не менее чем на 10%;

- у больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск переломов костей скелета на 30%;
- адекватное потребление кальция (с пищей или в виде препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Все препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы. Во-первых, монопрепараты, содержащие только соль кальция. Во-вторых, комбинированные препараты, в состав которых входят соли кальция, витамин D или витамин С, а также минеральные элементы (магний, цинк, бор и др.). В-третьих, поливитамины с солями кальция, которые, однако, не могут рассматриваться как лекарственные средства для профилактики остеопороза из-за низкого содержания в них кальция. Наиболее оптимальными для профилактики и лечения остеопороза являются либо монопрепараты кальция, содержащие в 1 таблетке 200–500 мг кальция, либо комбинированные препараты, содержащие не менее 400 мг кальция и 200–400 МЕ витамина D [16].

Остеокеа: клиническая эффективность

Среди комбинированных препаратов, рекомендуемых для коррекции ремоделирования костной ткани в различные периоды жизни женщин, можно выделить комплекс Остеокеа. Одна таблетка Остеокеа содержит 1000 мг карбоната кальция (эквивалентно 400 мг элементарного кальция), 372 мг гидроксида магния (эквивалентно 150 мг элементарного магния), 22 мг сульфата цинка (эквивалентно 5 мг элементарного цинка), 100 МЕ холекальциферола (эквивалентно 2,5 мкг витамина D₃). В.Н. Серовым и соавт. было проведено клиническое исследование по определению эффективности препарата Остеокеа для коррек-

ции нарушения ремоделирования костной ткани в различные периоды жизни женщин (n = 127) [17]. В группе 1 под наблюдением находилось 36 беременных женщин (> 20 недель гестации). Из них 33 (91,67%) имели снижение МПКТ на 1,5–2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром в суставах и костях, изменение биохимических показателей крови (остеопения) и 3 (8,33%) – снижение МПКТ более чем на 2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром и соответствующие биохимические отклонения показателей крови – остеопороз. Группу 2 составили 48 женщин перименопаузального периода с экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь и бронхиальная астма). 35 (72,92%) пациенткам был поставлен диагноз «остеопороз», а 13 (27,08%) – «остеопения».

В группу 3 вошли 43 женщины в возрасте от 30 до 50 лет без экстрагенитальной патологии, из них 29 (67,44%) с остеопенией и 14 (32,56%) с остеопорозом.

Все женщины, включенные в исследование, имели в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический пиелонефрит и были отнесены к группе пациентов, быстро теряющих костную массу.

Пациентки первой группы принимали препарат Остеокеа по 1 таблетке 2 р/сут в течение 3–6 месяцев (в зависимости от длительности лактации). Во второй и третьей группах прием препарата проводился на протяжении 6 месяцев непрерывно по 1 таблетке 2 р/сут. Перед началом лечения выраженный болевой синдром испытывали 33 (91,67%) женщины из первой группы, 47 (97,92%) – из второй и 39 (84,42%) – из третьей. Уменьшение болей в спине в первые 4–5 недель непрерывного лечения отмечали 27 (75%) женщин в первой, 13 (27,08%) – во второй и 19 (44,19%) – в третьей группе. Через 3–6 месяцев лечения незначительный болевой эффект сохранялся у 1 (2,78%) пациентки первой группы, 4 (8,33%) пациен-

ток второй и 2 (4,65%) женщин из третьей группы.

Определение биофизического профиля плода до лечения у женщин первой группы указывало на наличие начальных признаков внутриутробного страдания плода (оценка 8 баллов) у 19 (52,78%) беременных и выраженного страдания плода у 1 (2,78%) пациентки (6 баллов). После проведенной терапии только у 2 (5,56%) женщин регистрировались начальные признаки внутриутробного страдания плода (при оценке в 8 баллов). Исследователями сделан вывод, что проведение кальций-корректирующей терапией препаратом Остеокеа оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности и снижения МПКТ. Показатели биофизического профиля плода улучшились у 34 (94,44%) женщин. Проведенное исследование показало достоверный прирост МПКТ в зависимости от выраженности остеопении и остеопороза по Т-критерию у женщин во всех исследуемых группах. В результате лечения увеличение МПКТ составило 5,31% в первой группе, 4,02% – во второй и 4,25% – у пациенток третьей группы.

При повышении уровня МПКТ у 120 (94,49%) женщин исследуемых групп отмечалось достоверное снижение показателей костной резорбции в первые 2–3 месяца лечения. Затем уровень показателей стабилизировался и оставался на одном уровне.

Прием препарата Остеокеа сопровождался нормализацией исходно сниженного уровня 25(ОН)D₃ в сыворотке крови.

Терапевтический эффект физиологической дозы витамина D₃ (холекальциферола 100 МЕ) в препарате обусловлен нормализацией обмена холекальциферола, активизацией кишечной абсорбции кальция, торможением костной резорбции, индуцируемой массивной лекарственной терапией у женщин исследуемых групп.

Таким образом, применение Остеокеа в исследуемых группах позво-

гинекология

лило достигнуть состояния плато с точки зрения кальциевого баланса, замедлить потерю костной ткани, создать условия для усиления всасывания кальция в кишечнике, а также активировать процессы костного ремоделирования.

Заключение

Возраст и связанные с ним изменения всасывания микронутриентов, экстрагенитальная патология и медикаментозная терапия, климактерический синдром являются провоцирующими фак-

торами развития нарушений ремоделирования костной ткани. Дополнительное употребление кальция в сочетании с витамином D и другими микроэлементами считается безопасным способом профилактики остеопороза. ♡

Литература

1. *Торопцова Н.В.* Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D // *Consilium medicum*. 2005. Т. 11. № 5. С. 287–291.
2. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of / Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 3rd ed. 2004 // www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_musculoskeletal_guidelines/osteoporosis/
3. *Кукес В.Г., Тутельян В.А.* Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Паляя-М, 2001. 489 с.
4. *Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В.* Микроэлементы: краткая клиническая энциклопедия. Хабаровск, 2004. С. 210.
5. *Gallagher J.X., Riggs B.L., Eisman J. et al.* Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients // *J. Clin. Invest.* 1979. Vol. 64. № 3. P. 729–736.
6. *Baksgaard L., Andersen K.P., Hyldstrup L.* Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* 1998. Vol. 8. № 3. P. 255–260.
7. *Scopacasa F., Norowitz M., Wishart J.M. et al.* Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 62. № 1. P. 8–12.
8. *Devine A., Prince R.L., Dhalival S.S. et al.* Results of a 5 year double blind, placebo controlled trial of calcium supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 10. P. 1542–1548.
9. *Recker R.R., Hinders S., Davies K.M. et al.* Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 1996. Vol. 11. № 12. P. 1961–1966.
10. *Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al.* A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. № 13. P. 878–883.
11. *Shea B., Wells G., Cranney A. et al.* Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 1. CD004526.
12. *Gupta R.P., Hollis B.W., Patel S.B. et al.* CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. № 4. P. 680–688.
13. *Кукес В.Г., Фисенко В.П.* Метаболизм лекарственных средств. М., 2001. С. 176.
14. *Andon M.B., Lloyd T., Matkovic V.* Supplementation trials with calcium citrate malate: evidence in favor of increasing the calcium RDA during childhood and adolescence // *J. Nutr.* 1994. Vol. 124. № 8. Suppl. P. 1412S–1417S.
15. *Банникова М.Б., Бондарюк Т.О., Верткин А.Л. и др.* Остеопороз и дегенеративные заболевания позвоночника в общетерапевтической практике // *РМЖ*. 2006. Т. 14. № 25. С. 1794–1798.
16. *Лиля А.М., Мазуров В.И.* Роль Кальцемина адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования) // *РМЖ*. 2007. Т. 15. № 26. С. 1991–1996.
17. *Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Шереметьев Н.В., Амбросов И.В.* Профилактика остеопороза в различные периоды жизни // *Журнал российского общества акушеров-гинекологов*. 2008. № 3. С. 45–52.

Medical and pharmacological aspects of administration of vitamin and mineral complex Osteocare for the prevention of abnormal bone remodeling

Ye.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine

Contact person: Yevgeniya Valeriyevna Shikh, chih@mail.ru

Bone tissue remodeling may be triggered by the age-related changes of micronutrients absorption, extragenital pathology, drug treatment and climacteric syndrome. Calcium supplementation in combination with vitamin D and other microelements is a safe method of osteoporosis prevention. Clinical studies have demonstrated efficacy of Osteocare (vitamin and mineral complex containing calcium, magnesium, zinc and vitamin D) in the correction of abnormal bone remodeling in pregnant and perimenopausal women.

Key words: osteoporosis, bone remodeling, calcium, vitamin D

В самые важные месяцы жизни
матери и ребенка

Pregnacare



Прегнакеа капсулы



Удовлетворяют потребность беременной и кормящей женщины в витаминах и минералах; Помогают снизить риск осложнений и аномалий; Сохраняют здоровье матери.

Прегнакеа крем



Помогает избежать образование растяжек; Натуральный состав; Делает кожу эластичной, мягкой и гладкой; Уменьшает дальнейшее распространение уже имеющихся растяжек.

Прегнакеа

Прегнакеа капсулы-лекарственное средство, СГР ПN015408/01; Прегнакеа крем - косметическое средство, СГР RU.50.99.05.001.E.010341.08.11 от 30.08.2011

Новое поколение препаратов
для здорового кроветворения

Feroglobin[®]
B12



Железо плюс витамины и минералы;
100% натуральный;
Отличный вкус;
Отличная переносимость.

Фероглобин B12

капсулы

сироп

Фероглобин капсулы - БАД, СГР № RU.77.99.11.003.E.051911.12.11 от 07.12.2011, Фероглобин сироп - лекарственное средство, СГР ПN016014/01

Больше чем просто кальций

Osteocare



Кальций
Магний
Витамин D₃
Цинк

Исключает риск нарушений работы кишечника;
Поддерживает максимум костной массы;
Снижает риск костных потерь;
Увеличивает плотность скелета.

Остеокеа

таблетки

раствор

Остеокеа-лекарственное средство, СГР ПN009722; Остеокеа раствор- БАД, СГР № RU.77.99.11.003.E.0151912.12.11 от 07.12.2011

Там, где природа встречается с наукой

ООО «Витабиотикс»

115201, Москва, Каширский проезд д.21, стр.10 Тел/факс: +7(495)988 39 27 www.vitabiotics.ru
Производитель: Vitabiotics Ltd, 1 Apsley Way, London NW2 7HF, UK www.vitabiotics.com

Реклама

VITABIOTICS

Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии

О.М. Курбачева, С.М. Швец

Адрес для переписки: Светлана Михайловна Швец, smshvets@gmail.com

В статье обсуждаются основные подходы к лечению аллергического ринита у беременных с учетом данных об ожидаемой пользе и возможного риска терапии. На примере препарата Назаваль, представляющего собой мелкодисперсный порошок целлюлозы, создающий барьер на пути контакта аллергена со слизистой оболочкой носа, рассматривается возможность использования безопасных и эффективных препаратов для лечения аллергического ринита во время беременности. Показана клиническая эффективность препарата Назаваль у взрослых и детей с сезонным и круглогодичным ринитом. В условиях провокации аллергеном препарат обладает профилактическим действием и предотвращает развитие ринита. Авторами подчеркивается, что безопасный и эффективный препарат Назаваль может стать препаратом выбора при лечении аллергического ринита во время беременности.

Ключевые слова: аллергический ринит, беременность, антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды, порошок целлюлозы, Назаваль

Введение

Аллергический ринит (АР) – это хроническое аллергическое заболевание, в основе которого лежит IgE-зависимое аллергическое воспаление, развивающееся в ре-

зультате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, клинически проявляющееся ринореей, назальной блокадой, чиханием и, иногда, anosmией [1]. Нередко аллергический ринит сочетается

с бронхиальной астмой и может быть первым маркером развития аллергического процесса в дыхательных путях. Так, от 20 до 50% пациентов с аллергическим ринитом страдают сопутствующей бронхиальной астмой.

Распространенность аллергического ринита среди населения в настоящее время оценивается в 10–30% [2], и заболеваемость продолжает расти. Аллергический ринит негативно влияет на социальную активность пациентов, резко снижая способность к обучению и рабочую продуктивность, социальную активность, нарушает сон. Дети с АР хуже учатся и хуже сдают экзамены. Кроме того, АР является самым большим фактором риска развития бронхиальной астмы. Все это свидетельствует о том, что аллергический ринит является одной из актуальных и важных проблем здравоохранения.

Классификация

В опубликованном в 2008 г. руководстве ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) пред-



ложена новая классификация аллергического ринита, основанная на продолжительности и интенсивности клинических проявлений заболевания. В зависимости от продолжительности рассматривают две формы заболевания: интермиттирующий АР (симптомы сохраняются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель подряд) и персистирующий АР (симптомы сохраняются более 4 дней в неделю и более 4 недель подряд). По степени тяжести АР делится на легкий и среднетяжелый/тяжелый. Легкий ринит не вызывает нарушения сна, не влияет на работоспособность, учебу, занятия спортом. Тяжелый АР сопровождается нарушением сна и дневной активности пациента, снижает работоспособность и успеваемость в школе.

Диагностика и лечение

Диагноз АР основывается на сопоставлении анамнеза, клинической картины заболевания и результатов диагностических тестов (кожные прик-тесты с пыльцевыми, бытовыми и эпидермальными аллергенами и/или определение уровня специфического IgE).

Алгоритм ведения больных АР включает элиминацию аллергенов, аллергенспецифическую иммунотерапию, рациональную фармакотерапию и образовательные программы. Элиминация аллергенов подразумевает проведение мероприятий, направленных на уменьшение контакта с причинно-значимыми аллергенами, что позволяет облегчить симптомы заболевания и уменьшить потребность в симптоматических препаратах. Повышению приверженности к лечению и улучшению его результатов способствует участие пациентов и/или их близких в специальных образовательных программах [2].

Значительное место в контроле симптомов АР занимает фармакотерапия. Именно к ней в первую очередь прибегает больная, стремящаяся уменьшить симптомы болезни. Важную роль в лечении АР играют антигистаминные

препараты, а также медикаменты, подавляющие воспаление, – глюкокортикостероиды местного действия и препараты кромоглициевой кислоты. В качестве симптоматической терапии часто используют деконгестанты (сосудосуживающие препараты). Топические глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными противоаллергическими и противовоспалительными средствами, они обладают высокой местной активностью и незначительными побочными эффектами.

Единственным методом лечения, который влияет на патогенез заболевания и позволяет изменить естественный ход патологического процесса, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – введение в организм возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Клиническая эффективность АСИТ достигает 70–90% и выражается в уменьшении симптомов АР и снижении потребности в симптоматической терапии [3].

Принципы диагностики и терапии АР у беременных

Диагностика АР включает определение специфических IgE в тестах *in vitro*, таких как радиоаллергосорбентный тест или метод ImmunoCAP. Беременные, которые помимо аллергического ринита также страдают бронхиальной астмой, должны получать оптимальное лечение с целью достижения максимального контроля симптомов, необходимого для здоровья матери и нормального развития ребенка. Кроме того, следует отметить, что очень распространенное состояние, которое наблюдается у каждой пятой беременной и может развиваться практически на любом сроке гестации, – ринит беременных. Это заложенность носа, возникающая во время беременности, не сопровождающаяся признаками респираторной инфекции или аллергии и полностью проходящая в течение 2 недель после родов [1].

Если женщина страдала АР еще до беременности, лечение необходимо продолжить. Если подозрения на АР возникли во время беременности, нужно провести аллергологическое обследование для подтверждения диагноза. Кожного тестирования следует избегать из-за существующего, пусть и минимального, риска развития анафилаксии.

Лечение беременных с АР направлено на элиминацию аллергенов, рациональную фармакотерапию и специфическую иммунотерапию, а также включает образовательные программы. Удаление аллергенов и триггеров, приводящих к обострению ринита, должно быть обязательной и основной частью лечения ринита у беременных, так как эти меры способствуют улучшению самочувствия и снижению потребности в медикаментах.

Образовательные беседы приобретают особое значение во время беременности. Так, например, необходимо настоятельно рекомендовать бросить курить, поскольку табачный дым вреден для здоровья будущего ребенка [4]. Кроме того, нужно объяснить женщине необходимость лечения заболевания во время беременности, проанализировать возможные риски и пользу от приема препаратов.

Что касается специфической иммунотерапии, то она может быть продолжена во время беременности, но только на стадии основного лечения, когда вводится постоянная доза аллергена. Начинать лечение аллергенами или наращивать дозу аллергена во время беременности запрещено из-за риска системной реакции.

Если симптомы АР не контролируются элиминационными мероприятиями, необходимо назначить медикаментозное лечение. При выборе препаратов для беременной необходимо соотносить ожидаемую пользу и возможный риск токсического влияния на плод и на организм матери.

Для помощи врачам в оценке риска токсического влияния на плод Управление по контролю качества

акушерство

Таблица 1. Категории риска применения лекарственных препаратов при беременности (по FDA)

Категория	Интерпретация
A	Контролируемые исследования показывают отсутствие риска. Адекватные, контролируемые исследования на беременных продемонстрировали отсутствие риска для плода в любом триместре беременности
B	Нет доказательств риска у людей. Адекватные, контролируемые исследования на беременных не показали увеличение риска для плода, несмотря на побочные эффекты у животных, или при отсутствии адекватных исследований на людях исследования на животных показывают отсутствие риска для плода. Шанс риска для плода минимальный, но возможный
C	Риск не может быть исключен. Адекватные, контролируемые исследования на людях недостаточны, исследования на животных показывают риск для плода или недостаточны. Существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск
D	Существуют доказательства риска. Исследования на людях, исследовательские или постмаркетинговые данные демонстрируют риск для плода. Тем не менее потенциальная польза от приема препарата может перевесить потенциальный риск
X	Противопоказаны при беременности. Исследования на животных или людях, исследовательские или постмаркетинговые отчеты демонстрируют доказательства аномалий плода, или риск однозначно перевешивает пользу для пациентки

ва пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) распределило препараты на 4 категории в зависимости от возможного применения во время беременности (табл. 1). В основу классификации легли результаты исследований препаратов на животных и на людях, которые подтверждают или опровергают наличие взаимосвязи между использованием препарата и развитием врожденных аномалий у плода [5]. К категории А относятся препараты, с которыми были проведены контролируемые исследования, показывающие отсутствие риска для развития плода, категории В – препараты, не имеющие доказательств риска у человека, категории С – препараты, прием которых не исключает полностью риск для плода. Препараты, имеющие доказательства потенциального вреда, относятся к категории D. Существует также гипермедийная сеть баз по проблемам тератогенеза и его профилактики (Teratogen Information System, TERIS), которая показывает величину тератогенного риска для препаратов, а также качество и количество данных, на кото-

рых базируется этот установленный риск. Эта система основана на воспроизводимости, устойчивости и биологической достоверности доступных клинических, эпидемиологических и экспериментальных данных [6]. К сожалению, среди препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита, отсутствуют препараты, относящиеся к категории А. Некоторые медикаменты, используемые для лечения АР, относятся к группе В, но большинство находятся в группе С (табл. 2). Контролируемые исследования препаратов на беременных невозможны по этическим соображениям. В результате количество препаратов, которые могут быть отнесены к категории А, очень ограничено. Этот факт создает ошибочное впечатление, что только очень небольшое количество препаратов не имеют риска для развития плода. Несовершенство системы FDA состоит еще и в том, что в ней не делается различий между триместрами. Между тем препарат может быть опасен при использовании в первом триместре и безопасен во втором и третьем [4]. Основными препаратами, используемыми для лечения АР, явля-

ются антигистаминные средства, интраназальные глюкокортикостероиды, кромоны, деконгестанты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Значительно реже используются системные кортикостероиды.

Большинство авторов в качестве препаратов выбора во время беременности рекомендуют антигистаминные средства первого поколения (хлорфенирамин и др.). Эти рекомендации основаны на длительном использовании этих препаратов и обнадеживающих данных, полученных на животных и у людей. Однако руководство ARIA (2008) не рекомендует использовать антигистаминные препараты первого поколения для лечения АР из-за низкого соотношения риск/польза даже у небеременных пациенток, а также по причине их низкой селективности, седативного и антихолинергического эффекта. Более благоприятными считаются антигистаминные препараты второго поколения, которые более эффективны и имеют меньшее количество побочных эффектов.

Ряд национальных документов рекомендуют использовать у беременных цетиризин и лоратадин, предпочтительно после первого триместра гестации. В ряде клинических обзоров цетиризин признается недостаточно изученным препаратом, а для лечения беременных рекомендуется использовать препараты первого поколения, такие как гидроксизин и хлорфенирамин [7, 8].

По нашему мнению, в каждом конкретном случае лечащий врач определяет необходимость назначения «старого», хорошо изученного антигистаминного средства, безопасного для беременных, но имеющего побочные эффекты, или более нового, более эффективного и с меньшим количеством побочных явлений, но менее изученного у беременных. Дилемма может быть решена путем назначения интраназального глюкокортикостероида или кромона вместо пероральных антигистаминных препаратов.



Ряд авторов, основываясь на эффективности интраназальных глюкокортикостероидов, считают, что назначение именно этих препаратов в качестве первой линии терапии более предпочтительно, чем применение антигистаминов или кромонов. Кроме того, следует учитывать такой благоприятный фактор, что интраназальные глюкокортикостероиды купируют симптомы бронхиальной астмы. В основном интраназальные глюкокортикостероиды относятся к категории безопасности С. Недавно в категорию В был перемещен интраназальный будесонид, на основании данных исследований, проведенных в Швеции, доказывающих высокий профиль безопасности этого препарата [9]. В одном опубликованном проспективном исследовании использовали флутиказон во время беременности в течение 8 недель и не получили негативных эффектов, связанных с ростом плода и исходами беременности [10].

Возможно кратковременное использование интраназальных деконгестантов, таких как оксиметазолин (категория С). Деконгестанты не влияют на назальный зуд, чихание или ринорею, но очень эффективны при назальной обструкции, которая часто препятствует нормальному сну. Однако использование деконгестантов необходимо отложить до окончания первого триместра и избегать их применения во время родов. Лечащему доктору следует помнить, что деконгестанты обеспечивают хороший временный эффект, что может быть причиной чрезмерного применения их при беременности.

Интраназальные кромоны являются достаточно безопасными, но не рассматриваются в качестве препаратов выбора во время беременности по причине их низкой эффективности.

Безопасность антилейкотриеновых препаратов во время беременности не установлена. Они не упоминаются в большинстве обзоров терапии АР во время беременности.

Таблица 2. Применение фармакологических препаратов для лечения аллергического ринита при беременности (категории риска FDA и TERIS-рейтинг)

МНН	Категория риска FDA	TERIS-рейтинг (величина тератогенного риска / качество и количество данных)
<i>Антигистамины</i>		
Цетиризин	В	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Клемастин	В	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Дезлоратадин	С	Не доступны
Дифенгидрамин	В	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Хлорфенирамин	В	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Фексофенадин	С	Не определен / очень ограничены
Гидроксизин	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Лоратадин	В	Небольшой/достаточно
<i>Интраназальные глюкокортикостероиды</i>		
Беклометазон	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Будесонид	В	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Флутиказон	С	Не доступны
Мометазон	С	Не определен / ограничены
Триамцинолон	С	Не определен / ограничены
<i>Деконгестанты</i>		
Оксиметазолин	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
<i>Кромоны</i>		
Кромоглициевая кислота	В	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Недокромил	В	Не определен / очень ограничены
<i>Антилейкотриеновые</i>		
Монтелукаст	С	Минимальный / очень ограничены

Преимущества применения препарата Назаваль у беременных с АР

Одной из основных проблем лечения беременных является их низкая приверженность лечению. Женщина боится причинить вред будущему ребенку и зачастую самостоятельно прекращает прием препаратов. Альтернативой всем вышеперечисленным препаратам может стать новый английский препарат для лечения АР, недавно появившийся на нашем рынке. С 1994 г. в Великобритании для лечения и профилактики АР начали применять инертный микродисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе (Nasaleze или Назаваль). Назаваль защищает слизистую носа от попадания в носовую полость при вдохе

поллютантов и аэроаллергенов: пыльцы растений, бытовых аллергенов, эпидермальных аллергенов животных и птиц и других микрочастиц.

Порошок целлюлозы применяется в качестве наполнителя во многих жидких назальных спреях и безопасен для здоровья. При изучении цитотоксических свойств назальный дозированный спрей Назаваль наносили на клетки СПЭВ (почки эмбриона свиньи). При визуальном наблюдении под световым микроскопом можно было увидеть, что культуры клеток по морфологическим признакам, жизнеспособности и цитопролиферативной активности не отличались от аналогичных клеток, выращиваемых в отсутствие препаратов. Не бу-

дучи лекарственным препаратом, порошок целлюлозы тем не менее классифицируется как медицинское средство, которое можно безопасно использовать в течение года.

При инсуффляции в носовые ходы порошок целлюлозы поглощает воду и образует гелеобразную субстанцию, которая создает барьер, препятствующий проникновению аллергенов на слизистую оболочку носа. Способность целлюлозного геля препятствовать проникновению аллергена была изучена в отношении аллергена клеща домашней пыли в сравнении с агарным гелем, который был использован в качестве контрольного препарата. Выявлено, что порошок целлюлозы Назаваль в значительной степени препятствует проникновению аллергена клеща домашней пыли.

Клиническая эффективность Назаваль изучалась в многочисленных исследованиях, проведенных на группах взрослых пациентов и детей с сезонным и круглогодичным АР. Все проведенные исследования продемонстрировали эффективность микродисперсного порошка целлюлозы в профилактике и лечении АР. Так, исследование, проведенное P. Josling и S. Steadman, продемонстрировало эффективность Назаваль у 77% пациентов с сезонным АР [11].

J.C. Emberlin и R.A. Lewis провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения инертного порошка целлюлозы у взрослых пациентов для облегчения симптомов ринита в сезон пыления трав [12]. Две сравнимые группы пациентов применяли Назаваль или плацебо, а также другие препараты для лечения ринита. В качестве критерия эффективности Назаваль было взято применение симптоматических средств. На фоне применения инертного порошка целлюлозы значительно снижалась потребность в применении лекарственных препаратов для контроля симптомов сезонного АР.

В России микродисперсная целлюлоза зарегистрирована и раз-

решена к использованию в 2009 г. Т.В. Захаржевская и соавт. провели открытое несравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности спрея Назаваль в профилактике и лечении АР [13, 14]. В исследовании приняли участие 48 больных (25 взрослых и 23 ребенка в возрасте от 2 до 62 лет) с АР. Длительность наблюдения составила 4 недели. Было доказано, что Назаваль уменьшает выраженность симптомов аллергического ринита уже на первой неделе применения и улучшает качество жизни пациентов с АР более чем в 2 раза. Назаваль также оказался эффективным препаратом для лечения сезонного АР у детей [15]. В открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности микродисперсного порошка целлюлозы было включено 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет с диагнозом «сезонный аллергический ринит» в период с апреля по июнь. 30 детей получали препарат Назаваль в течение 6 недель (20 составили группу сравнения и получали симптоматическую терапию). У большинства пациентов (73%) отчетливое улучшение состояния отмечалось уже к пятому дню от начала применения Назаваль. В последующие 2 недели у 12 детей (40%) симптомы купировались полностью. У остальных детей отмечалось значительное уменьшение симптомов сезонного АР. В целом большинство родителей и врачей (86,4%) оценивали микродисперсный порошок целлюлозы как высокоэффективное средство для профилактики сезонных АР.

В Институте иммунологии ФМБА России было проведено открытое несравнительное исследование по оценке эффективности препарата Назаваль у пациентов, страдающих АР (n = 30). Эффективность препарата оценивали в провокационных назальных тестах по степени снижения чувствительности к аллергену после нанесения на слизистую носа препарата Назаваль. Эффективность терапии

препаратом Назаваль отмечена у 28 (99,6%) человек, что проявилось статистически достоверным уменьшением назальной реактивности на причинно-значимый аллерген. Лучшие результаты были получены у пациентов с изолированной пыльцевой сенсibilизацией и с легким течением ринита. На протяжении всего периода наблюдения ни у одного из пациентов, принявших участие в исследовании, не отмечено ни одного нежелательного явления.

Заключение

АР у беременных женщин требует адекватного лечения, цель которого – купирование симптомов ринита и профилактика обострений заболевания. Для лечения АР у беременных можно рекомендовать принципиально новый препарат Назаваль. Назаваль – инертный порошок целлюлозы, – попадая в носовую полость, превращается в гель при контакте с влажной средой носовой полости. Гель препятствует проникновению аллергена, восстанавливая таким образом барьерные функции слизистой. Можно сказать, что Назаваль в большей степени воздействует на причину аллергических реакций, а не на симптоматику, так как выступает в качестве «маски» для слизистой носа, препятствуя ее контакту с аллергеном.

Помимо барьерной функции, слизистая оболочка дыхательных путей выполняет также элиминирующую функцию. Секрция жидкости, продукция слизи и активное реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа способствуют удалению из него микроорганизмов, токсических веществ и аллергенов. Целлюлоза восстанавливает мукоцилиарный клиренс, что может быть связано с регенерацией и нормализацией реснитчатого эпителия. Улучшение показателя клиренса способствует фильтрации аллергенов и проникновению в легкие чистого воздуха.

Назаваль уменьшает выраженность симптомов сезонного АР

Настоящая защита от аллергии

Информация для специалистов здравоохранения



реклама

Назаваль®

ЕСТЕСТВЕННЫЙ БАРЬЕР

Назальный порошковый спрей
для профилактики и лечения
аллергического ринита

- Создает в полости носа защитный барьер против аэроаллергенов
- Препятствует развитию аллергии

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: +7 (495) 933-38-30/32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

www.nasaval.ru



Разрешен к применению у взрослых, детей,
женщин в период беременности и лактации

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Zambon
1000

РУ: ФСЗ 2009/04743 от 08.07.09

у взрослых и детей и является альтернативой другим фармацевтическим препаратам. Следует подчеркнуть, что применение препарата Назаваль будет более эффективным, если начинать его использование до начала контакта с причинно-значимым аллергеном и продолжать в течение всего периода контакта. После

каждого высмаркивания следует повторить впрыскивание препарата для возобновления защитной пленки.

Преимуществом препарата Назаваль является высокая степень безопасности, поскольку он содержит инертный натуральный мелкодисперсный порошок целлюлозы и не обладает системным

действием. Таким образом, Назаваль может применяться у детей, женщин во время беременности и кормления грудью. Назаваль хорошо переносится пациентами, является безопасным и легким в применении препаратом, что будет способствовать повышению приверженности беременных лечению. 

Литература

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
2. Курбачева О.М., Ильина Н.И. Лечение аллергического ринита: когда, как и зачем? // *Российский аллергологический журнал*. 2006. № 2. С. 66–75.
3. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
4. Yawn B., Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy // *J. Am. Board. Fam. Med.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 289–298.
5. Prescription Drug Advertising. USA: Food and Drug Administration // www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/PrescriptionDrugAdvertising/default.htm
6. The Teratogen Information System Database. USA: University of Washington // www.depts.washington.edu/terisweb/teris/.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Allergy Asthma and Immunology. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 84. Is. 3. P. 475–480.
8. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R. et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // *Drug Saf.* 2005. Vol. 28. № 8. P. 707–719.
9. Gluck J.C., Gluck P.A. Asthma controller therapy during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. № 2. P. 369–380.
10. Ellegård E.K., Hellgren M., Karlsson N.G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis // *Clin. Otolaryngol.* 2001. Vol. 26. № 5. P. 394–400.
11. Josling P., Steadman S. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Adv. Ther.* 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.
12. Emberlin J.C., Lewis R.A. Double blind placebo controlled cross over trial of inert cellulose powder, by nasal provocation with grass pollen to assess efficacy of the product in controlling symptoms of hay fever in adults // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.
13. Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К. и др. Возможности использования нового назального спрея Назаваль в лечении и профилактики аллергического ринита // *Российский аллергологический журнал*. 2009. № 4. С. 82–86.
14. Захаржевская Т.В., Сидоренко И.В., Трескунов В.К. и др. Эффективность и безопасность назального спрея Назаваль в профилактике и лечении персистирующего аллергического ринита // *Российский аллергологический журнал*. 2009. № 5. С. 82–86.
15. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Конопелько О.Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей // *Лечащий врач*. 2010. № 1. С. 20–26.

Allergic rhinitis and pregnancy: current treatment options

O.M. Kurbachyova, S.M. Shvets

State Research Center 'Institute of Immunology' of the Russian Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Svetlana Mikhaylovna Shvets, smshvets@gmail.com

The authors discuss basic principles of treatment of allergic rhinitis during pregnancy with due regard to expected benefits and potential risks of the therapy. Nasaval is a micronized cellulose powder. After an application, it forms a barrier which prevents nasal mucosa from allergen exposure. Thus, Nasaval may be used as a safe and effective therapy in patients with allergic rhinitis during pregnancy. Clinical studies have demonstrated efficacy of Nasaval in adult and pediatric patients with seasonal and perennial rhinitis. After allergen provocation, Nasaval may prevent the development of rhinitis symptoms. The authors emphasize that Nasaval is effective and safe and may be regarded as a drug of choice in rhinitis during pregnancy.

Key words: allergic rhinitis, pregnancy, antihistamines, nasal corticosteroids, cellulose powder, Nasaval

Современная формула для приема во время и после менопаузы

Тысячи женщин по всему миру считают Менопейс самым лучшим препаратом для улучшения качества жизни во время менопаузы и для уменьшения симптомов менопаузы. В тестах, 85% женщин нашли формулу эффективной.

Благодаря эффективному сочетанию 22 питательных компонентов, Менопейс может применяться как отдельно, так и совместно с ГЗТ на протяжении длительного периода времени.

www.menopace.ru



Менопейс капсулы



Менопейс Плюс

Новинка Менопейс Плюс обеспечивает более сильную поддержку организма во время менопаузы. Менопейс Плюс - это двойная формула витаминов, минералов и растительных экстрактов: изофлавонов сои, шалфея, семян льна и зеленого чая.


VITABIOTICS



Britain's leading
supplements
for every stage of life

Britain's
№1
FORMULA
FOR THE
MENOPAUSE

Производитель: «Vitabiotics Ltd», 1, Arley Way,
London NW2 7HF, United Kingdom.
Представительство в России: ООО «Витабиотикс»,
115201, Москва, Каширский проезд, д.21, стр.10.
Тел: +7(495) 988 39 27

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией.

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

ВАГИФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ



ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ✓ лечение бактериальных вагинозов
- ✓ лечение бактериальных (неспецифических) вагинитов
- ✓ лечение вагинитов, вызванных смешанной инфекцией (трихомонадами, гарднереллами, дрожжеподобными грибами, вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, микоплазмой, уреаплазмой) в составе комплексной терапии
- ✓ содержит рекомбинантный интерферон альфа-2, противомикробные и противогрибковые компоненты



Реклама



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firmm.ru

