

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Фармакотерапия** **в акушерстве и гинекологии**

№ 6
ноябрь 2009

Папилломавирусная инфекция

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Терапия вирусных инфекций половых органов

Тема номера: ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Однажды попробовав НоваРинг®, ОНА БУДЕТ ВЕРНА ЕМУ



НоваРинг® для Женщины:

- Один на месяц - удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка²
- 99% эффективность³
- Простота и удобство в использовании^{2,3,5,7}
- Минимальная доза гормонов²
- Отличный контроль цикла⁴

Женщины, использующие НоваРинг®,
в два раза БОЛЬШЕ удовлетворены,
чем женщины, использующие КОК¹

НоваРинг® для Врача:

- Единственный ежемесячный контрацептив
- Высокий уровень соблюдения режима использования⁶
- Минимум побочных эффектов⁷
- Низкий процент отказа⁵

НоваРинг®

Состав и действие: НоваРинг® ежедневно выделяет 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела. **Показания:** контрацепция. **Противопоказания:** тромбоз в настоящее время и в анамнезе, тяжелые заболевания печени, опухоли печени, мигрень, сопровождающаяся неврологической симптоматикой, гормонозависимые злокачественные опухоли, аллергия к любому из компонентов НоваРинга, беременность, период лактации, влагалищное кровотечение неясной этиологии, диабет с сосудистыми осложнениями. **Побочные эффекты:** в редких случаях возможны такие побочные эффекты, как тошнота, изменения массы тела, нагрубание молочных желез, изменения настроения. Эти явления могут появиться в первые месяцы приема и обычно проходят сами собой. **Режим применения:** одно кольцо рассчитано на один цикл. В течение трех недель НоваРинг® находится во влагалище, затем он удаляется и делается 7-дневный перерыв. После 7-дневного перерыва вводится следующее кольцо. **Как начать применение:** если женщина не пользовалась гормональной контрацепцией, она должна ввести НоваРинг® с 1 по 5 день менструации. При этом в течение первых 7 дней первого цикла применения НоваРинга необходимо использовать презерватив. В следующих циклах нет необходимости в дополнительной контрацепции.

Литература

1. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. Contraception, 2006; 73:488-492.
2. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. Акушерство и гинекология, №6, 2006, стр. 54-57
3. Ahrendt H-J et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception, 2006; 74:451-457.
4. Milsom I et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Human Reproduction 2006; 21(9):2304-2311
5. Lete I. et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. Contraception, 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadottir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol Am J Obstet Gynecol 2002; 186:389-395.
7. Novak A, de la Gorge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. Contraception 2003; 67: 187-94

 Schering-Plough

ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94

Ru.08.NR.15 12/08.

НОВАРИНГ® 
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоноргестрела в сутки

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Российское общество акушеров-гинекологов

Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии

Российское общество по контрацепции

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Всероссийский Конгресс



Амбулаторно- поликлиническая практика – новые горизонты

В дни Конгресса будет проходить выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных компаний-производителей и организована продажа специализированной литературы



29 марта – 2 апреля

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.

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

Информационный партнер



МЭ МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@medlexpo.ru www.medlexpo.ru

Миссия журнала. Издание должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Журнал призван привлекать внимание социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

В центре внимания данной рубрики издания – женское здоровье, материнство и детство. Поддержка федеральных программ материнства и детства, планирования семьи, создание благоприятных условий для увеличения численности населения России, социально-экономические и медицинские проблемы планирования беременности, родов, лекарственная помощь и забота о красоте и здоровье женщин России.

В рамках этой рубрики будут публиковаться информационные материалы и интервью с политическими деятелями (руководителями комитетов, занимающихся социальными проблемами женщин и их здоровьем, депутатами Государственной думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения).

– **Федеральные программы** в области материнства и детства, обеспечения здорового образа жизни женщины.

– **Здравоохранение регионов:** социально-экономические ориентиры в области акушерства и гинекологии, материнства и детства в регионах России.

– **Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости** (по России, регионам) в области гинекологии (по выбранной нозологии).

– **Маркетинговый обзор применения** лекарственных средств в области акушерства и гинекологии (по группам и производителям), статистика производства и потребления.

– **Профилактика и качество жизни матери и ребенка**

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

Основные рубрики журнала

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года – включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные акушеры-гинекологи 7 федеральных округов
- Главные акушеры-гинекологи 78 субъектов РФ
- "Реестр гинекологов России"
- ЛПУ (гинекологические отделения)
- Гинекологические больницы
- Женские консультации
- Центры планирования семьи
- Родильные дома
- Детские больницы и поликлиники
- Детские медицинские центры
- Медицинские НИИ
- Коммерческие медицинские центры
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы «Непрерывное образование врачей» (медицинские вузы, кафедры акушерства и гинекологии, курсы повышения квалификации врачей-гинекологов)

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

(мнения, экспертные оценки, практические рекомендации опинион-лидеров для акушеров и гинекологов)

- Современные методы контрацепции
- Вирусные инфекции в гинекологии
- Фитовитамиотерапия в акушерстве и гинекологии
- Гинекологическая эндокринология
- Урогенитальный хламидиоз
- Репродуктивное здоровье
- Физиотерапия в гинекологии
- Патология мочеполовой системы
- Патология шейки матки, влагалища и вульвы
- Экстрагенитальная патология и беременность
- Патология беременности
- Оперативная гинекология
- Ультразвуковая диагностика в гинекологии
- Эндометриоз
- Кандидоз
- Бактериальные вагинозы
- Антибактериальная терапия в акушерстве и гинекологии
- Остеопороз
- Коррекция железодефицитных состояний
- Лечение гинекологических заболеваний



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Редакционный совет:

Научный редактор журнала
д.м.н., профессор Л.А. Марченко

Н.В. Башмакова (Екатеринбург)

В.О. Бицадзе (Москва)

А.И. Гаспаров (Москва)

А.Л. Гридчик (Московская область)

А.Д. Макацария (Москва)

Л.И. Мальцева (Казань)

Л.Е. Мурашко (Москва)

В.И. Орлов (Ростов-на-Дону)

Т.Ю. Пестрикова (Хабаровск)

Н.М. Подзолкова (Москва)

В.Н. Прилепская (Москва)

В.Е. Радзинский (Москва)

Г. М. Савельева (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

Г.В. Тамазян (Московская область)

А.Л. Тихомиров (Москва)

Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Маркова,**
В. Павлова
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**
арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Ю. Морозова**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
N 106-7705Л от 08.09.2005 г.

№ 6 ноябрь 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: доброкачественные заболевания молочных желез

В.Н. Коновалова

Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными
заболеваниями молочных желез **6**

заболевания коры надпочечников

Л.А. Марченко, Л.М. Ильина

Врожденная гиперплазия коры надпочечников: новые подходы к диагностике,
ведению женщин вне и во время беременности **14**

лекции для врачей

Л.А. Марченко, Л.М. Ильина

Недостаточность лютеиновой фазы: критерии диагностики и методы коррекции **20**

клинические исследования

А.В. Шуршалина

Эффективное применение глицирризиновой кислоты при вирусных
инфекциях половых органов **28**

стандарты лечения

**И.И. Бочарова, В.В. Малиновская, А.Н. Аксенов, Н.Ф. Башакин,
Т.С. Гусева, О.В. Паршина, М.В. Троицкая, Е.А. Лебедева**

Применение Виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций
у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных **34**

форум (конференции, выставки, семинары)

Папилломавирусная инфекция: проблемы и решения **40**

Генитальные инфекции и патология шейки матки — новые возможности терапии **48**

опыт регионов

«Наша работа — здоровое поколение».

Интервью с главным акушером-гинекологом Екатеринбурга **С.В. Мартыросяном** **56**

Стресс и химикаты во время беременности развивают репродуктивные дефекты у мальчиков

Женщины, которые испытывают сильный стресс во время беременности и подвергаются отрицательному воздействию химических веществ, используемых в красках, клеях и пластмассе, рискуют родить мальчика с репродуктивными расстройствами.

Влияние стрессовых гормонов глюкокортикоидов в сочетании с химикатами на плод повышает вероятность репродуктивных врожденных дефектов у мужчин. Медики Университета Эдинбурга и Medical Research Council (Великобритания) считают, что по этим же причинам возрастают показатели рождения мальчиков с такими проблемами здоровья. По словам доктора Мэнди Дрейк, комбинация образа жизни и факторов окружающей среды в совокупности оказывают наи-

большее негативное воздействие на младенческое здоровье.

Ученые провели лабораторные эксперименты на мышах и зафиксировали, что одновременное влияние химического соединения дибутилфталата, используемого при изготовлении красок, пластмассы и клея, и гормонов стресса вызывает неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья мужского потомства. Отдельно гормоны стресса не затрагивают развитие мужского плода, хотя и способствуют снижению веса зародыша. Наибольшее воздействие стресс и химикаты имеют от 8 до 12 недель беременности — период, критически важный для мужского репродуктивного развития.

Источник: Medportal.ru

Ученые вырастили яйцеклетки и сперматозоиды из стволовых клеток

Впервые в истории ученые вырастили из стволовых клеток яйцеклетки и сперматозоиды. Таким образом могут появиться новые методы лечения бесплодия.

Яйцеклетки и сперматозоиды из пробирки появились на свет в Стэнфордском университете (Калифорния): ученые сумели подобрать правильный комплекс химикатов и витаминов для их выращивания. Сперматозоиды, по-видимому, достигли зрелости. Яйцеклетки сильно от них отстали, но все же прожили рекордно долго по сравнению с другими экспериментами.

Использовались стволовые клетки, взятые у эмбрионов в первые дни после зачатия, но американские ученые надеются повторить свой успех на материале клеток кожи человека. Сначала клетки погружают в смесь, которая переведет их биологические часы назад, до эмбрионального состояния стволовых клеток, а затем превратят в сперматозоиды или яйцеклетки. Появляется шанс выращивать из кожи мужчин «мужские яйцеклетки», а из кожи женщин — «женскую сперму», если удастся обойти проблему отсутствия Y-хромосомы в клетках женщин.

Источник: Inopressa.ru

Новая технология вдвое повышает вероятность успеха при ЭКО

Британские исследователи пришли к выводу, что новая методика скрининга эмбрионов может вдвое повысить вероятность зачатия при искусственном оплодотворении.

Такие данные привели в своем докладе на ежегодной конференции Американского общества репродуктивной медицины исследователи из Оксфордского университета. По их данным, столь значительно повысить вероятность успеха при ЭКО можно с помощью сравнительной гибридизации генома (CGH). Эта методика позволяет проводить количественный анализ генома эмбриона перед переносом в матку и, таким образом, «отсеивать» эмбрионы с хромосомными аномалиями.

Из 115 участниц британского исследования, чьи эмбрионы были подвергнуты скринингу, забеременели 76, что составляет 66%. Это более чем вдвое превышает 28-процентную вероятность успеха, наблюдающуюся при обычном ЭКО.

Руководитель исследования Даган Уэллс подчеркнул, что для большинства женщин, принявших участие в исследовании, это был последний шанс пройти ЭКО — возраст 39 лет и 2 неудачные попытки искусственного оплодотворения в прошлом по британским законам не позволяли претендовать на последующие попытки.

Источник: Medportal.ru

Бутылка вина в неделю сокращает на 26% шансы на успех завести ребенка

Исследование ученых медицинского факультета Гарвардского университета показало, что употребление шести условных единиц алкоголя в неделю уменьшает для женщины вероятность беременности на 18%, шанс успешного оплодотворения для ее партнера — на 14%.

Негативный эффект особенно ярко выражен в случае употребления женщиной белого вина, мужчиной — пива. Доктора советуют парам, решившим прибегнуть к ЭКО, воздерживаться от употребления алкоголя.

В исследовании принимали участие более 2500 пар из США. Среди изучаемой группы половина женщин и около трети мужчин выпивали один раз в неделю, в то время как 4% женщин и 5% мужчин выпивали по крайней мере один раз в день.

У женщин, употреблявших от одной до девяти условных единиц белого вина

в неделю, вероятность рождения ребенка снизилась на 24%, а риск отторжения имплантированного эмбриона увеличился на 23%.

У мужчин, ежедневно выпивавших по бутылке пива, вероятность появления на свет ребенка снизилась на 30%, а риск неудачной процедуры имплантации возрос на 38%.

Комментируя результаты исследования, глава британского Общества репродуктивной медицины Тони Разерфорд обратил внимание на то, что яйцеклетки и сперма формируются на протяжении 3 месяцев до зачатия.

Поэтому для увеличения шансов на зачатие женщинам нужно заранее перестать курить, сократить употребление алкоголя и снизить массу тела, если их вес существенно превышает норму.

Источник: Bbc.co.uk

Антидепрессанты, принимаемые во время беременности, опасны для здоровья ребенка

Женщины, которые принимают антидепрессанты во время беременности, имеют повышенный риск преждевременных родов и ухудшения общего состояния здоровья новорожденного. В то же время почти каждая десятая беременная женщина испытывает депрессивные симптомы. Как говорят врачи, сама депрессия и употребление препаратов против психоэмоционального расстройства неблагоприятно влияют на исход беременности и младенческое здоровье. Специалисты Университета Орхуса (Дания) в течение 17-летнего периода наблюдали за физическим и психическим самочувствием 5231 беременных женщин с диагностированными симптомами депрессии и будущим здоровьем их детей, а также сравнили результаты обследований с данными свыше 51000 малышей, матери которых не

имели истории депрессии. Подсчитано, что женщины, которые принимали во время беременности препараты от депрессии, родили в среднем на 5 дней раньше и развили двукратный риск преждевременных родов. Младенцы также подвергаются внутриутробному воздействию медикаментов от депрессии, поскольку составы из лекарств легко проникают через плаценту и попадают в кровь пуповины плода, говорят медики. Прием антидепрессантов во время беременности повышает вероятность ухудшения самочувствия младенцев и, как следствие, нахождения новорожденного в отделении интенсивной терапии по причине судорог, респираторных проблем, инфекций, желтухи и синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, предупреждают педиатры.

Источник: Ami-tass.ru

Российские врачи впервые приняли роды у пациентки в длительной коме

В Центральной районной больнице города Домодедово успешно прошли роды у женщины, 7 месяцев находившейся в коме. Как сообщил главный акушер-гинеколог Московской области Александр Гридчик, весной 2009 года жительница Подмоскovie попала в клинику после автомобильной аварии. Пострадавшую госпитализировали с тяжелейшими травмами в состоянии комы в ЦРБ Домодедово. Специально приглашенные из областного НИИ имени Владимира Мирского (МОНИКИ) нейрохирурги провели ряд операций, но вывести пациентку, находившуюся на 10-й неделе беременности, из вегетативного состояния не удалось. По просьбе родственников, врачи приняли решение сохранить беременность, и 7 месяцев женщина находилась в отделении реанимации Домодедовской ЦРБ. Затем было проведено кесарево сечение, в результате которого на свет родился ребенок. Медики оценили прогноз состояния его здоровья как хороший.

Источник: Gzt.ru

Онкология в прошлом – не помеха для беременности

Обследование практически 2000 женщин, которые пережили в детстве или подростковом возрасте рак, показало, что шансы выносить здорового ребенка у них такие же, как и у тех, кто не столкнулся с онкологическими заболеваниями. Медики из онкологического исследовательского центра в Сизтле (США) вместе с коллегами из других медицинских и научных центров опровергли распространенное мнение о том, что наличие в прошлом раковых опухолей приводит к проблемам со здоровьем у вынашиваемого ребенка. Правда, некоторые виды рака и прием определенных препаратов в рамках курса химиотерапии увеличивают вероятность преждевременных родов, но при должном внимании со стороны врачей это не приводит к каким-либо серьезным последствиям. Согласно проведенным исследованиям, в которых врачи анализировали медицинские записи с 1973 по 2000 год, собирая информацию о случаях обнаружения рака, онкологические заболевания в возрасте до 20 лет, которые интересовали медиков, встречаются редко и в целом ряде случаев могут быть вылечены, и, соответственно, это ставит вопрос о дальнейшей полноценной жизни бывших пациентов. Работа, которую провели врачи, позволила выявить те проблемы, которые требуют более внимательного отношения, а попутно и проверить мнение о том, что бывшим раковым больным заводить детей противопоказано. Мнение, которое оказалось ошибочным.

Источник: Gzt.ru

Работы над безопасным методом диагностики синдрома Дауна у плода приостановлены

Независимая комиссия нашла ряд нарушений в проведении исследований недавно разработанного американского теста для внутриутробной диагностики синдрома Дауна по анализу крови матери. Дальнейшие работы над тестом временно приостановлены, сообщается в пресс-релизе компании-разработчика Sequenom.

В настоящее время для диагностики синдрома Дауна (трисомии по 21-й хромосоме) у плода применяются такие инвазивные методы, как амниоцентез (исследование околоплодной жидкости) и биопсия ворсин хориона. Оба они сопряжены с однопроцентным риском выкидыша. Новая методика основана на анализе количества фрагментов 21-й хромосомы ребенка в крови матери. По заявлению разработчиков, безопасная диагностика по крови может проводиться уже через 5 недель после зачатия, а не через 15, как инвазивные методы.

Как следовало из статьи в PNAS, в ходе пилотных испытаний новой методики на об-

разцах крови 18 беременных женщин удалось выявить 9 случаев синдрома Дауна, 2 случая синдрома Эдвардса (трисомии по 18-й хромосоме) и 1 случай синдрома Патау (трисомии по 13-й хромосоме).

Специально созданная комиссия по оценке результатов этих испытаний пришла к выводу, что из-за желания Sequenom скорее перейти от исследований теста к его коммерческому производству компании не удалось обеспечить соответствие испытаний заданному протоколу и осуществить адекватный надзор за их проведением. В силу этого комиссия признала, что данные экспериментов содержат «неадекватно обоснованные заявления, противоречия и ошибки».

На основании заключения комиссии компания уволила часть руководящего состава, в том числе президента и исполнительного директора Гарри Стилли, и еще нескольких сотрудников. Результаты испытаний методики признаны недействительными, работы над ней временно приостановлены.

Источник: Orthomed.ru

В.Н. КОНОВАЛОВА,

К.М.Н.

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

Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез

Хаос в классификации и понимании доброкачественных заболеваний молочных желез уже не новость. В 1905 году J. Collins Warren написал: «Поскольку отсутствует договоренность о номенклатуре, я должен указать, что в 199 случаях доброкачественных заболеваний молочных желез, зарегистрированных в Главном Госпитале Массачусетса в течение 10 лет, в историях болезни значилось 70 различных патологических заключений» (29).

Необходимо принять во внимание, что главное заболевание молочных желез – это рак, именно он является источником глобального страха пациентов и объектом большого интереса хирургов и патологов, занимающихся заболеваниями молочных желез. Поэтому все другие состояния были объединены в категорию «доброкачественные заболевания молочных желез». В этом этимологическом мусорном ящике собраны не только некоторые патологические состояния, но и определенное число вариаций нормы.

Многие хирурги и патологи уже предпринимали попытки пролить свет на понятие доброкачествен-

ные заболевания молочных желез путем введения собственной терминологии, но, к сожалению, это лишь приводило к дальнейшей путанице.

В качестве специфического примера можно привести следующее: термин дисплазия чаще всего используется хирургами, патологами и радиологами, причем для каждой специальности данное понятие имеет различное значение. Хирург может отнести к дисплазии процессы узлообразования в молочной железе, патолог опишет пограничные гистологические изменения как дисплазию, а радиолог назовет дисплазией плотную молочную железу. Все эти ситуации служат «мусорным ведром» вариантов терминологии.

К сожалению, в отечественной литературе также царит неразбериха, а в понятие мастопатия вкладываются все доброкачественные изменения молочных желез. Ни одна, из доступных в отечественной литературе, классификация в полной мере не отражает всего многообразия морфологических изменений в тканях молочных желез. Основной рабочей классификацией в нашей стране является созданная Н.И. Рожковой еще в 1993 году, а

также классификация МКБ X пересмотра от 1998 года. К тому же понятию фиброзно-кистозная мастопатия, по данным ВОЗ, уже более 20 лет. Таким образом, в нашей стране наиболее употребляемым термином и самым частым диагнозом все же остается мастопатия.

Если обратиться к зарубежным источникам, то такой термин встречается разве что в публикациях 10-20-летней давности или в современных публикациях из развивающихся стран. В целом же доброкачественные изменения молочных желез иностранными специалистами рассматриваются как объемные образования, требующие как минимум биопсии (фиброаденомы, узловые образования) с целью уточнения наличия в них пролиферативных изменений или атипических клеток для определения дальнейшей тактики ведения. Все остальные диффузные изменения требуют уточнения принадлежности к норме (7, 22). Основная жалоба, с которой молодые женщины чаще всего обращаются к врачу, является масталгия, поэтому в исследованиях говорится о лечении именно масталгии, а не мастопатии, так как правомочность использования этого термина требует уточнения.

Включение здоровых женщин в группу имеющих заболевание достигло такой частоты, что Love и соавторы написали статью «Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: это не болезнь» (14). Кроме того, высока частота мастопатии в российской популяции – по данным различных авторов (1, 2, 3),

Экстракт *Vitex Agnus castus* (Мастодинон®) тормозит высвобождение пролактина за счет селективной стимуляции D2-дофаминовых рецепторов гипофиза. Эффективность лекарственных препаратов на основе *Vitex Agnus castus* (Мастодинон®) в отношении купирования циклической масталгии также была доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Таблица 1. Классификация данных биопсии молочных желез по отношению к показателям риска рака молочных желез (8)

Не повышают риск	В меньшей степени повышают риск (в 1,5-2 раза)	Умеренно повышают риск (в 4-5 раз)	Значительно повышают риск (в 8-10 раз)
аденоз (гиперплазия железистой ткани)	сложная фиброаденома	атипическая протоковая гиперплазия	протоковая карцинома <i>in situ</i>
расширение протоков	умеренная или сложная гиперплазия	атипическая дольковая гиперплазия	дольковая карцинома <i>in situ</i> .
простая фиброаденома	папилломы		
фиброз	склерозирующий аденоз		
легкая гиперплазия			
мастит			
перипротоковый мастит			
простые кисты			

Таблица 2. Факторы риска рака молочной железы (4)

Относительный риск		
более 4	2,1 – 4	менее 2,1
возраст более 65 лет	один родственник первой степени родства с раком молочной железы	первые роды после 30 лет
наследуемые мутации	атипическая гиперплазия по данным биопсии молочной железы	менархе до 12 лет
два и более родственников первой степени родства с ранним возникновением заболевания	высокая доза радиационного облучения на грудную клетку	менопауза после 55 лет
плотные молочные железы в постменопаузе	высокая плотность костей в постменопаузе	бесплодие
		отсутствие лактации
		ожирение в постменопаузе
		предшествующий рак эндометрия яичников или кишечника
		ежедневное употребление алкоголя

до 30-40%, а при наличии гинекологической патологии – до 50-70%. Также ставит под сомнение это понятие тот факт, что патология имеет место практически у половины женщин. В зарубежной литературе такие цифры не фигурируют.

Важно, что некоторые доброкачественные изменения могут быть предшественниками озлокачествления. Если в описании доброкачественных изменений нередко возникает путаница в терминологии, то пациенты группы риска могут быть не выявлены, а те, у кого риска нет, могут быть зря напуганы.

Так, в отечественных работах постоянно указывается на то, что у женщин с мастопатией риск рака молочной железы встречается в 3-5 раз чаще, а на фоне пролиферативных заболеваний – в 25-30 раз (1, 2, 3). Поэтому женщины, которым ставится диагноз фиброзно-кистозной мастопатии, находятся в постоянном страхе возникновения у них рака и нередко отказываются от различных видов терапии, особенно гормональной.

Так ли все страшно на самом деле? Нет ли гипердиагностики? Не усиливается ли понапрасну канцерофобия? Онкологическая насторо-

женность – это, конечно, хорошо, но не «перегибаем ли мы палку»?

На самом деле женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез в структуре больных раком молочной железы составляют лишь около 5%. По данным Исследования Здоровья Медсестер (Nurses' Health Study), доля выявления атипических изменений при проведении биопсии по поводу доброкачественных изменений молочных желез составляет 4-10% (27). Поэтому не следует пугать женщин термином фиброзно-кистозная болезнь. Для большинства из них это не заболевание, а физиологические изменения под влиянием циклической секреции половых гормонов яичниками. Можно обозначить такое состояние как фиброзно-кистозные изменения и успокоить женщину данными приведенной ниже классификации взаимосвязи доброкачественных заболеваний молочных желез, уточненных при биопсии, и риском рака (таблица 1) (8, 25, 27).

Вполне возможно, что выявленные при обследовании изменения являются вариантом нормы, поэтому вообще нецелесообразно говорить о факторах риска доброкаче-

ственных заболеваний молочных желез. Есть изученные и доказанные факторы риска рака молочной железы (таблица 2), на которые и следует ориентироваться. Наиболее значимым фактором риска является возраст. При этом неизвестно, происходит ли накопление событий на протяжении жизни женщины. Какое-то единственное событие является триггером этого заболевания, но риск рака молочной железы в возрасте 80-85 лет в 15 раз выше, чем в 30-35 лет (27).

Хотелось бы отметить, что в противоположность отечественным авторам, зарубежные исследователи не относят к факторам риска рака молочных желез наличие в анамнезе аборт, а также не доказано защитное влияние лактации. Влияние психологических факторов (стресс, одиночество, депрессии) не уточнено. Кроме того, дисгормональные нарушения также остаются в числе дискуссионных вопросов, о чем будет сказано ниже (7, 25, 27).

При этом следует отметить, что у женщин старше 50 лет отмечается небольшое увеличение риска рака молочной железы при наличии доброкачественных заболеваний низкой категории риска: кисты, аденоз,



протоковая эктазия, фиброз, метаплазия, фиброаденома, легкая/умеренная гиперплазия без атипии, папиллома; склерозирующий аденоз повышает риск рака молочной железы примерно на 75% (27).

Большинство доброкачественных состояний в молочной железе возникает у женщин в перименопаузе и исчезает после менопаузы или прекращения приема ЗГТ. Проведено немало работ, целью которых было установить наличие гормональных нарушений у женщин с доброкачественными заболеваниями, в основном результаты их были отрицательными, то есть не было выявлено избытка или недостатка гормонов. К сожалению, многие из этих исследований явились отражением недостаточно четкого клинического описания доброкачественных изменений в молочной железе, когда были объединены данные пациентов с фиброаденомами, локальным или диффузным узлообразованием (фиброаденоз), большими кистами и циклической масталгией (7).

В нескольких исследованиях определялись уровни эстрогенов в плазме крови и моче у пациенток с локальным или диффузным узлообразованием (фиброзно-кистозная болезнь). У большинства из них обнаружены нормальные уровни эстрадиола, но у некоторых было отмечено повышение уровня эстрадиола в лютеиновую фазу. Ни в одном исследовании не было показано наличие низких уровней эстрогенов (7, 19). Также было продемонстрировано как снижение синтеза прогестерона в лютеиновую фазу у женщин с фиброзно-кистозными

изменениями, так и наличие нормальных или повышенных уровней прогестерона в лютеиновую фазу у пациенток, которым проводилась биопсия узловых образований (7, 19, 26). В исследованиях, в которых изучался уровень пролактина у пациенток с таким диагнозом, также не было выявлено отклонений от нормы (7).

Действительно, жалобы со стороны молочных желез предъявляют как здоровые женщины с овуляторными циклами, так и страдающие различной гинекологической патологией, сопровождающейся относительной гиперэстрогенией или клиническими проявлениями гиперандрогении. Таким образом, четких представлений о патогенетических механизмах доброкачественных изменениях молочных желез до настоящего времени не существует.

Учитывая вышесказанное, не лучше ли будет все же придерживаться терминов масталгия и мастодиния, а также не торопиться все проявления объединять в понятие мастопатия, особенно при циклических проявлениях? Почему-то в старых классификациях масталгия идет отдельным пунктом, не относясь ни к одному из представленных. Ведь при описании клинической картины мастопатии мы видим лишь определение циклической масталгии, которую отмечают около 70% женщин в течение жизни, но лишь в 10-30% случаев она является признаком заболевания молочной железы (7, 22). В подавляющем большинстве случаев масталгия укладывается в картину предменструального синдрома.

Иногда возникает нециклическая боль, но чаще она исходит не из ткани молочной железы непосредственно, а из подлежащих отделов грудной клетки и мышечно-костного отдела, что требует подтверждения и назначения противовоспалительных препаратов, что позволяет проводить диагностику *ex juvantibus*.

Однако есть небольшая пропорция женщин (5%) с болью в молочных железах, у которых она нарушает привычный уклад жизни. В таких случаях при наличии умеренных или тяжелых симптомов, имевших место на протяжении 6 мес. и более, данное состояние рассматривается как заболевание и требует назначения лечения. Даже при такой длительности болей есть тенденция к их ослаблению, и у 60% женщин, у которых симптоматика присутствовала на протяжении более 6 мес., не требуется назначения лечения при повторном осмотре и обследовании.

Патофизиология циклической масталгии не изучена. У этих пациенток нет аномальных уровней яичниковых или надпочечниковых стероидов. У них не выявляются гистопатологические находки, которые имеются у пациентов с фиброзно-кистозными изменениями и болями в сравнении с больными с отсутствием болей. Исходные уровни пролактина являются нормальными у женщин с тяжелой масталгией, однако после стимуляции домперидоном у них уровень пролактина значительно повышается, что говорит о возможности синтеза избыточного количества этого гормона (7, 11, 30).

Значимость этих находок не изучена, но выявление избыточного количества пролактина может быть отражением хронического стресса, который испытывают эти пациентки. Уровень раздражительности и депрессии у пациенток с тяжелой масталгией был аналогичен такому, который испытывают больные раком молочной железы утром в день их операции.

Кроме того, сообщается о прямой взаимосвязи масталгии с депресси-

По данным исследования, через 3 лечебных цикла снижение интенсивности болевых ощущений составило 36,5 мм на фоне раствора *Agnus castus* (Мастодинон®) и 36,7 мм на фоне таблетированного препарата, достоверно отличаясь от динамики показателей в группе плацебо – снижение на 20,8 мм ($p = 0,0067$, $p = 0,0076$). Эффективность терапии была заметна уже после 1-го цикла: снижение болевых ощущений, по данным ВАШ, на 22,5 мм на фоне приема раствора *Agnus castus* и на 10,5 мм в группе плацебо ($p = 0,00472$).

ей и посттравматическими стрессовыми расстройствами (23).

ЛЕЧЕНИЕ

Важно установить, какие пациенты не требуют хирургического вмешательства или назначения серьезной терапии, если у них диагностированы доброкачественные изменения молочных желез. Многие симптомы укладываются в понятия нормы и исчезнут сами по себе (14).

Наличие локального объемного образования не всегда требует проведения биопсии, если по данным тонкоигольной биопсии подтверждается доброкачественная природа образования. При этом отсутствие клеток в образце или наличие атипических клеток является показанием для проведения биопсии. УЗИ является полезным методом для дифференциальной диагностики объемного образования и кисты, но не является скрининговым тестом на рак. Сомнительные данные УЗИ в отношении объемного образования или участка локального узлообразования являются показаниями для проведения тонкоигольной биопсии и, возможно, открытой биопсии (7).

Нормальная маммограмма при наличии объемного образования является показанием для цитологического или гистологического исследования. В большинстве центров маммография не проводится пациентам с клинически нормальными молочными железами или при наличии узловых образований, если их возраст младше 35 лет; иногда понижая эту планку до 40 лет; в некоторых же учреждениях скрининг начинается только с 50 лет (7).

При наличии выделений из соска потребуется дальнейшее обследование. У большинства пациентов выделения будут молочные из обеих желез, что свидетельствует о неполной инволюции после лактации. При отсутствии каких-либо нарушений менструального цикла вряд ли галакторея будет результатом гиперпролактинемии, в связи с чем нет необходимости проводить анализы крови. У других женщин с двусторонним желтым отделяемым

наверняка будет выявлена протоковая эктазия. Единственные случаи, требующие обследования, это наличие односторонних выделений из одного протока, содержащих гемоглобин по данным цитологического исследования. Таким пациентам необходимо получение гистологического заключения, чаще им является протоковая папиллома или протоковая эктазия, реже – внутрипротоковая или инвазивная карцинома (7).

Стандартным лечением образования, подозрительного на кисту, является аспирация, которая служит и диагностикой, и лечением одновременно. Исечение кист не нужно проводить, только в случаях, если киста не исчезает или аспирируется кровь (7).

Большинству пациенток с циклической масталгией не требуется назначение лечения. Существует естественная тенденция к спонтанному исчезновению масталгии, даже у тех, кого это беспокоило на протяжении более 6 мес. Лечение требуется около 15% пациенток (22). В качестве эффективного лечения можно даже использовать эффект плацебо, достигающий 30-40% и, разумеется, применять только те препараты, чья эффективность была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях.

К сожалению, полноценного мета-анализа исследований, посвященных лечению масталгии, не проводилось. Нами была найдена единичная публикация подобного обзора, проведенного в 2006 году в Канаде, в котором анализировались найденные в Medline и Кокрановской библиотеке работы на английском языке с 1975 по июль 2003 гг. В результате авторами обзора были сделаны следующие рекомендации (24):

- образование и уверенность являются интегральной частью терапии масталгии и должны быть терапией первой линии (II – 1A);
- необходим тщательный подбор нижнего белья, обеспечивающего хорошую поддержку, что позволит уменьшить проявления цикличе-

ской и нециклической масталгии (II – 3B);

- необходим пересмотр дозы, типа гормона и его режим у женщин, принимающих ЗГТ, при необходимости ЗГТ может быть отменена (III C);
- женщинам с масталгией не обязательно рекомендовать снизить потребление кофеина (1 E);
- витамин E не должен применяться для лечения масталгии (1 E);
- нет существенных доказательств для рекомендации масла вечерней примулы для лечения масталгии (II – 2C);
- в качестве терапии первой линии для лечения циклической масталгии можно рассматривать препараты семян льна (I A);
- для контроля боли и локальной терапии масталгии должны применяться топические нестероидные противовоспалительные гели, например, 2% диклофенак в лецитиновом органоэле (I A);
- тамоксифен в дозе 10 мг/сут. или даназол 200 мг/сут. должны назначаться в случае неэффективности средств первой линии (I A);
- мастэктомия или резекция молочной железы не должна рассматриваться в качестве эффективного лечения масталгии (III E).

В большинстве последних исследований рассматриваются препараты СЭРМ (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) для лечения тяжелой масталгии. Помимо хорошо изученного тамоксифена перспективным считается использование торемифена (9, 21), ормелоксифена (6), а также топическое применение геля 4-гидротамоксифена (17), эффективность которых составляет 65-85%. Однако такой тактики ведения в основном придерживаются американские специалисты, которые назначают СЭРМ женщинам с тяжелой масталгией из группы высокого риска рака молочной железы. В нашей стране подобный подход применяется редко.

Другим основным препаратом для лечения масталгии является даназол, единственный одобренный FDA препарат. Во многих исследованиях была подтверждена



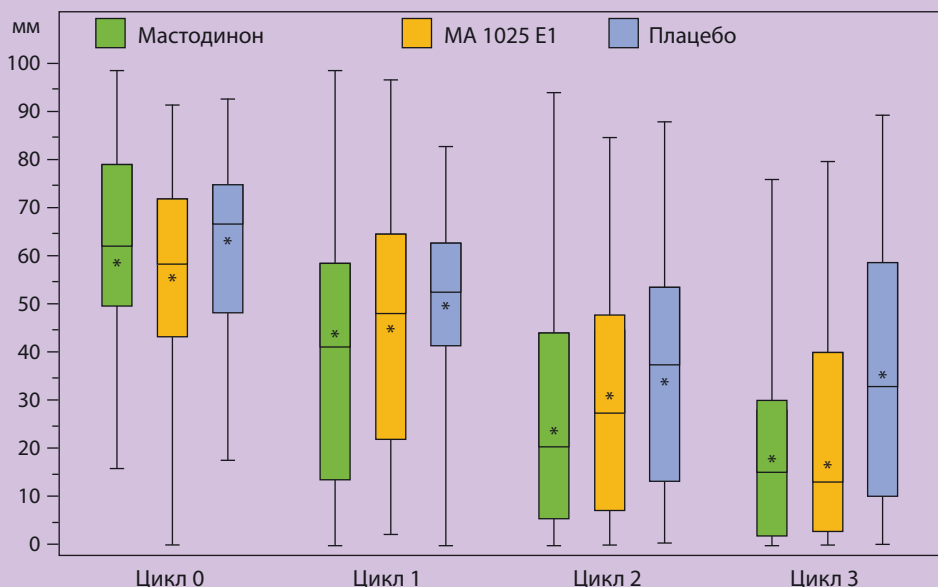


Рисунок 1. Динамика интенсивности боли по данным визуально-аналоговой шкалы на фоне раствора или таблеток с *Agnus castus* в сравнении с плацебо (30)

его эффективность, однако на его фоне часто возникают побочные эффекты (головные боли, увеличение веса, тошнота, симптомы гиперандрогении) (19, 22).

Бромокриптин является агонистом дофамина, ингибирующим высвобождение пролактина в гипофизе. Хотя базальные уровни пролактина не повышены у пациенток с циклической масталгией, все же назначение бромокриптина уменьшает боль. Однако при сравнении бромокриптина, даназола и плацебо, даназол был более эффективен (7, 16).

Эффективность гестагенов в лечении масталгии дискуссионна,

поскольку, как указывалось ранее, часть авторов отметили дефицит прогестерона во вторую фазу у пациенток с масталгией, другие исследователи достоверных изменений гормонального профиля не обнаружили. В литературе имеются данные нескольких рандомизированных исследований по изучению эффективности различных гестагенов – медроксипрогестерона ацетата (15), вагинального применения микронизированного прогестерона (20), или топического применения прогестеронового геля на молочные железы (28), но они не дали однозначных ответов. Таким

образом, роль применения прогестагенов остается неуточненной.

Другим направлением является применение масла вечерней примулы. Это не лекарство, а пищевая добавка, содержащая гамма-линоленовую кислоту, которая лишена побочных эффектов, но может уменьшить боль в молочных железах при назначении короткими курсами (3 мес. или более), особенно у женщин с легкой или умеренной масталгией. По данным Mansel и соавт., применение масла вечерней примулы эффективно у 58% женщин с умеренными болевыми жалобами (19). Однако, по данным Blommers и соавт., при тяжелой масталгии этот препарат не оказал положительного влияния (5). Кроме того, в недавнем мультицентровом исследовании, проведенном в Великобритании, эффективность масла вечерней примулы с антиоксидантами и витаминами была сопоставима с группой плацебо (10). Тем не менее, многие врачи прописывают капсулы масла вечерней примулы при дебюте боли, а также при легкой и умеренной циклической масталгии (5, 7, 19).

Неоднократно выдвигалась теория о том, что в основе патогенеза масталгии лежит латентная или незначительная гиперпролактинемия, вызывающая субхроническую нефизиологическую стимуляцию ткани молочной железы, что и находит свое выражение в виде болевых ощущений. Экстракт *Vitex Agnus castus* (Мастодинон®) тормозит высвобождение пролактина за счет селективной стимуляции D2-дофаминовых рецепторов гипофиза. Эффективность лекарственных препаратов на основе *Vitex Agnus castus* (Мастодинон®) в отношении купирования циклической масталгии также была доказана в рандомизированных клинических исследованиях. (11, 30).

В многоцентровом двойном, слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 женщин под руководством Wuttke изучалась эффективность *Agnus castus* (Мастодинон®) в растворе и таблетках для купирования мастодинии в сравне-

Через 1-2 цикла среднее снижение интенсивности боли составило 21,4/33,7 мм на фоне приема *Vitex Agnus castus* (Мастодинон®) (n = 48) в сравнении с 10,6/20,3 мм в группе плацебо (n = 49), различия статистически достоверны (p = 0,018; p = 0,006). Через 2 лечебных цикла у 71,2% женщин основной группы интенсивность боли, по данным ВАШ, не превышала 35 мм. Через 3 лечебных цикла в среднем интенсивность боли по ВАШ снизилась на 54% (34,3 мм) в основной группе и на 40% (25,7 мм) в группе плацебо (p = 0,064). Кроме того, у женщин с исходно тяжелой масталгией значительно уменьшилось число дней, во время которых они отмечали болевые ощущения.

нии с плацебо (30). Женщины в исследовании не имели тяжелых соматических заболеваний, были исключены заболевания молочных желез, беременность и лактация, а также прием оральных контрацептивов и других гормональных препаратов. Пациентки вели дневники болевых ощущений накануне менструации, в том числе с оценкой интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (от 0 мм как отсутствие боли до 100 мм как нестерпимая боль). Параллельно оценивалось наличие симптомов предменструального синдрома (отечность, боли внизу живота, головные боли, эмоциональные расстройства).

Через 3 лечебных цикла снижение интенсивности болевых ощущений составило 36,5 мм на фоне раствора *Agnus castus* и 36,7 мм на фоне таблетированного препарата, достоверно отличаясь от динамики показателей в группе плацебо – снижение на 20,8 мм ($p = 0,0067$, $p = 0,0076$). Эффективность терапии была заметна уже после 1-го цикла: снижение болевых ощущений, по данным ВАШ, на 22,5 мм на фоне приема раствора *Agnus castus* и на 10,5 мм в группе плацебо ($p = 0,00472$). Кроме того, симптомы предменструального синдрома значительно реже регистрировались в основных группах в сравнении с плацебо (рисунок 1).

Аналогичная работа по изучению эффективности раствора, содержащего экстракт *Vitex agnus castus* (VACS), в лечении циклической масталгии, была проведена Halaska и соавт. (11). Исходно длительность предменструального напряжения молочных желез составляла 5 дней и более; интенсивность масталгии оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы и составила 63,5 мм в основной группе и 58,0 мм в группе контроля.

Через 1-2 цикла среднее снижение интенсивности боли составило 21,4/33,7 мм на фоне приема VACS ($n = 48$) в сравнении с 10,6/20,3 мм в группе плацебо ($n = 49$), различия статистически достоверны ($p = 0,018$; $p = 0,006$). Через 2 лечебных цикла у 71,2% женщин основ-

ной группы интенсивность боли, по данным ВАШ, не превышала 35 мм. Через 3 лечебных цикла в среднем интенсивность боли по ВАШ снизилась на 54% (34,3 мм) в основной группе и на 40% (25,7 мм) в группе плацебо ($p = 0,064$). Кроме того, у женщин с исходно тяжелой масталгией значительно уменьшилось число дней, во время которых они отмечали болевые ощущения. Уже через 2 цикла терапии 50% пациенток не отмечали наличие дней с тяжелым болевым синдромом. Впоследствии данная благоприятная тенденция сохранялась (рисунок 2, 3).

Скорее всего, успешное применение таких распространенных в нашей стране схем лечения масталгии (диуретики, витамины) объясняется тенденцией к самопроизвольной регрессии масталгии у большинства женщин и эффектом плацебо, так как эффективность ни одного из вышеперечисленных методов не была доказана в рандомизированных исследованиях. Применение

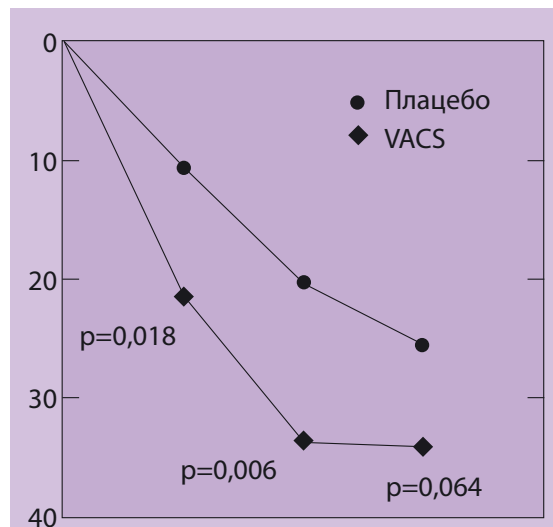


Рисунок 2. Динамика интенсивности масталгии на фоне терапии VACS и плацебо в исследовании Halaska и соавт. (11)

диуретиков необоснованно ввиду отсутствия данных о корреляции между задержкой жидкости и возникновением масталгии. ➡

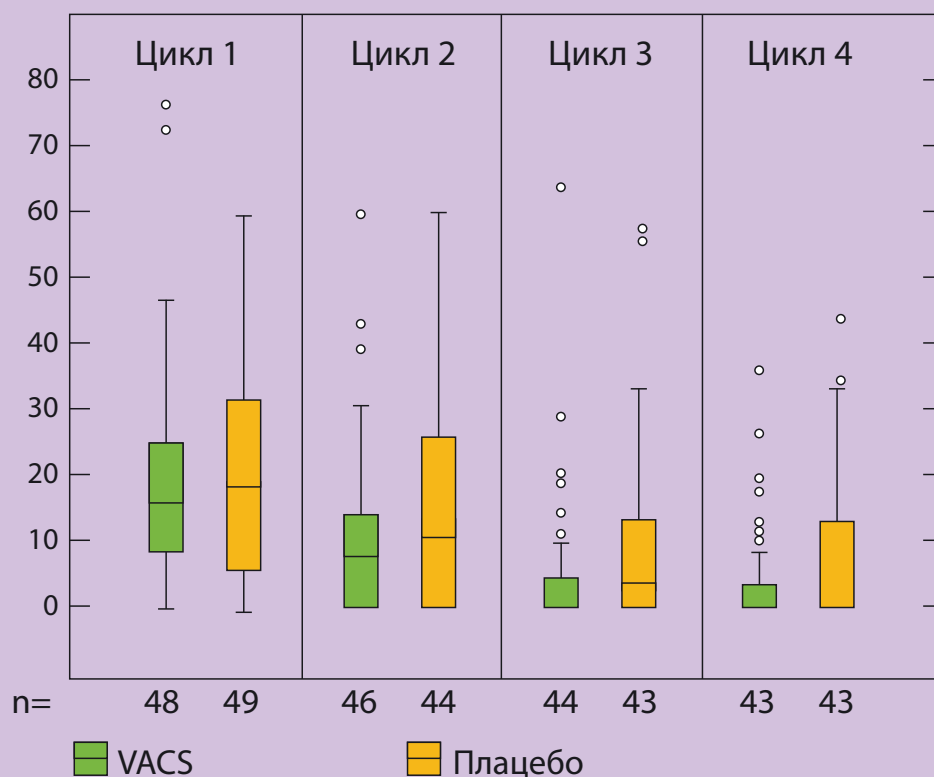


Рисунок 3. Число дней выраженных болевых ощущений в исследовании Halaska и соавт. (11)

Новым направлением является назначение изофлавоноидов для лечения циклической масталгии: отмечено уменьшение боли на 44% при приеме 40 мг изофлавоноидов в день в сравнении с 13% в группе плацебо (12). Это исследование особенно интересно в свете актуальности работ об особенностях гидрокси-метаболизма эстрогенов и их влиянии на пролиферативную способность клетки; было показано, что изофлавоноиды индуцируют пути 2-гидроксилирования эстрогенов, обладающих защитными антипролиферативными и антиоксидантными свойствами (13).

Перспективным считается назначение индол-3-карбинола, также стимулирующего образование защитных 2-гидроксиэстрогенов, по предварительным данным, снижающего маммографическую плотность.

Другой главной проблемой ведения женщин с пролонгированной тяжелой масталгией является длительность назначаемой терапии.

Даже при применении эффективной терапии у некоторых женщин будет рецидив боли. Влияния пролонгирования терапии от 3 до 6 мес. не будет. В попытке совершить переворот в эндокринной тактике для достижения длительно-го подавления боли проводились исследования с применением антагониста гонадотропин-рилизинг гормона гозерелина для подавления функции яичников на протяжении 6 мес. Препарат был признан эффективным, подавляя боль у 80% женщин, но у большинства симптомы вернулись через 6 мес. после окончания терапии. Кроме того, на его фоне возникают симптомы менопаузы (приливы жара, головные боли, сухость во влагалище и боли в суставах). При измерении костной плотности было показано значительное ее уменьшение, при этом в течение года после отмены терапии ее показатели не вернулись на прежний уровень. Поэтому назначение агонистов ГрРг не должно использоваться в случае

циклической масталгии, а в случаях рефрактерности к другим видам терапии (18).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране назрела острая необходимость пересмотра широко применяемого термина мастопатия и переоценки значимости доброкачественных заболеваний молочных желез с позиций последующего канцерогенеза. По всей видимости, ведение пациенток с диффузными масталгией и доброкачественными изменениями молочных желез должно быть прерогативой гинекологов. Тесное сотрудничество гинекологов, рентгенологов и онкологов станет залогом успешной профилактики рака молочной железы, поможет своевременно выявлять пациенток группы риска, снизить уровень неоправданной канцерофобии перед назначением гормональных препаратов и оградить женщин от широкого назначения терапии без доказанной эффективности. 

Литература

- Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Изучение лекарственного препарата Маммоклам для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез // Вопросы онкологии. 2005; том 51, № 2: 236-241.
- Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин // Спб.: Методические рекомендации. 2005; с. 43.
- Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога // М.: Доброкачественные заболевания молочных желез. 2006; с. 22-38.
- American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003-2004 // <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003BrFP-WSecured.pdf>.
- Bloomers J., de Lange-De Klerk E.S., Kuik D.J. et al. Evening primrose oil and fishoil for severe chronic mastalgia: a randomised double-blind controlled trial // Am J Obstet Gynecol. 2002. Vol. 187 (5), p. 1389-1394.
- Dhar A., Srivastava A. Role of centchroman in regression of mastalgia and fibroadenoma // World J Surg. 2007; Vol. 31 (6), p. 1178-1184.
- Fentiman I.S. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. Reproductive Medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals // Fauser B.C.J.M. Parthenon Publishing. 2003. p. 487-494.
- Fitzgibbons P.L., Henson D.E., Hutter R.V.P. for the Cancer Committee of the College of American Pathologists. Benign breast changes and the risk for the subsequent breast cancer // Arch Pathol Lab Med. 1998. Vol. 122. p. 1053.
- Gong C., Song E., Jia W. et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia // Arch Surg. 2006. Vol. 141 (1); p. 43-47.
- Goyal A., Mansel R.E. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia // Breast Journal. 2005. Vol. 11, p. 41-47.
- Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: result of a placebo-controlled double-blind study // The Breast. 1999. Vol. 8, p. 175-181.
- Ingram D.M., Hickling C., West L. et al. A randomised double-blind controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia // Breast. 2002. Vol. 11 (2), p. 170-174.
- Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // Alternative Medicine Review. 2002. Vol. 7 (2), p. 112-129.
- Love S.M., Gelman R.S., Silen W. Fibrocystic disease of the breast: a non-disease // N Engl J Med. 1982. Vol. 307, p. 1010-1014.
- Maddox P.R., Harrison B.J., Horobin J.M. et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia // Royal College of Surgeons of England. 1990. Vol. 72; p. 71-76.
- Mansel R.E., Dogliotti L. European multicenter trial of bromocriptine in cyclical mastalgia // Lancet. 1990. Vol. 335, p. 190-193.
- Mansel R.E., Goyal A., Nestour E.L. et al. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifene gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women // Breast Cancer Res Treat. 2007. Vol. 106 (3), p. 389-397.
- Mansel R.E., Goyal A., Preece P. et al. European randomized multicenter study of Gozerelin (Zoladex) in the management of mastalgia // Am J Obstet Gynecol. 2004. Vol. 191 (6), p. 1942-1949.
- Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. 2009; Elsevier, p. 107-139.
- Nappi C., Affinito P., Di Carlo et al. Double blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease // J. Endocrinol Invest. 1992. Vol. 15, p. 801-806.
- Oksa S., Luukkaala T., Maenpää J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised placebo-controlled crossover study // BJOG. 2006. Vol. 113 (6), p. 713-718.
- Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // J Reprod Med. 2005. Vol. 50 (12), p. 933-939.
- Ramirez A.J., Jarrett S.R., Hamed H. et al. Psychosocial adjustment of women with mastalgia // The Breast. 1995. Vol. 4, p. 48-51.
- Rosolowich V., Saettler E., Szuck B. et al. Mastalgia // J Obstet Gynaecol Can. 2006. Vol. 28 (1), p. 49-71.
- Santen R.J., Boyd N.F., Chlebowski R.T. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model // Endocr Relat Cancer. 2007. Vol. 14, p. 169-187.
- Sherman B.M., Korenman S.G. Inadequate corpus luteum function: a pathophysiological interpretation of human breast cancer epidemiology // Cancer. 1974. Vol. 33, p. 1306-1312.
- Vogel V.G. Epidemiology, genetics and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer // Menopause. 2008. Vol. 15 (4), p. 782-789.
- Von Fournier D., Junkermann H., Warendorf U. et al. In: Kubli F. et al. (eds.) Breast Diseases // Berlin: Springer-Verlag. 1989. p. 499-506.
- Warren J.C. The surgeon and the pathologist. A pica for reciprocity as illustrated by the considerations of the classification and treatment of benign tumors of the breast // JAMA. 1905. Vol. 45, p. 149-165.
- Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing Agnus castus // Geburtsh. U. Frauenheilk. 1997. Vol. 57, p. 569-574.

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Москва, 4-5 февраля 2010 года

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- организация медицинской помощи женщинам во время беременности, родов;
- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, психической сферы, эндокринных заболеваний и т.д.;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения девочек-подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- особенности применения хирургических методов лечения у женщин.

Научная программа конференции включает научные доклады
и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.

РЕГИСТРАЦИЯ

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (Организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) – до 30 декабря 2009 года – 1300 рублей, с 30 декабря – 1500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – 450 рублей. Сумма не включает стоимость сборника тезисов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель платежа: Общество с ограниченной ответственностью «Компания Медиком»
Р/С 40702810600280000611 в ОАО «Банк Москвы» г. Москва
К/С 30101810500000000219
БИК 044525219 ИНН / КПП 7707581000 / 770901001
ОГРН 1067746398708 ОКПО 94105707

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

ТЕЗИСЫ

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 30 декабря 2009 г. по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»):

Адрес: 127473 Москва, а/я 82. E-mail: redakciya@gzrf.ru и stv-medicoms@yandex.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А 4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки – полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, ПетровМосква, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 15 декабря 2009 года, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:

1127473, Москва, ул. Достоевского 31/33, корпус А, 7 этаж

Контактные телефоны: 8 (499) 972-9612, 8 (985) 763-0420. Email: stv-medicoms@yandex.ru, redakciya@gzrf.ru

Официальный сайт: <http://www.gzrf.ru>

Л.А. МАРЧЕНКО,
д.м.н., профессор,

Л.М. ИЛЬИНА,
к.м.н.

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

Врожденная гиперплазия коры надпочечников: новые подходы к диагностике, ведению женщин вне и во время беременности

В последние годы значительно возрос интерес к изучению воздействия андрогенов у женщин. Во многом это связано с ростом числа заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией (ГА), способствующей нарушению овуляции, привычному невынашиванию беременности или бесплодию. Таким образом, появились принципиально новые подходы к диагностике надпочечниковой ГА и решению вопроса о целесообразности использования кортикостероидных препаратов в различных клинических ситуациях.

Андрогены играют важную роль в жизнедеятельности женского организма. Термин «андроген» в целом применим к классу C19 стероидов, которые образуются в гонадах и надпочечниках у лиц обоего пола и включают тестостерон (Т), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А) и 5-а-дигидротестостерон (ДГТ) (см. рисунок) (1).

У женщин репродуктивного возраста приблизительно равное ко-

личество Т (25%) и А (50%) образуется в яичниках и надпочечниках, а остальная часть – на периферии, в основном в жировой ткани. Что касается так называемых Δ-андрогенов (дельта-андрогенов), – ДГЭА и ДГЭА-С, то около 70-80% от их общего количества продуцируется в надпочечниках, затем основная часть на периферии путем конверсии превращается в А, Т, ДГТ и эстрогены. Секреция андрогенов яичниками и надпочечниками, в дополнение к локальным внутрижелезистым механизмам, стимулируется ЛГ и АКТГ. По сравнению с другими андрогенными стероидами Т и ДГТ обладают самой мощной биологической активностью. У молодых здоровых женщин ежедневная продукция Т в организме составляет примерно 300 мкг (примерно 5% от таковой у мужчин), при этом около 98% этого гормона находится в связанном с белками состоянии, в основном с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и только 2% – в свободном состоянии.

Продукция андрогенов яичниками и надпочечниками варьирует в течение менструального цикла,

максимальный пик отмечается в середине цикла (2).

Известно, что первичными половыми гормонами, которые синтезируются в женском организме, являются андрогены, из которых в процессе ароматизации в гранулезных клетках яичников образуются эстрогены. Ароматазная активность, ответственная за превращение андрогенов в эстрогены, активизируется уже к 20-й неделе беременности, и с этого времени концентрация эстрогенов у плодов женского пола и далее в постнатальный период у девочек выше, чем у мальчиков. В возрасте 6-7 лет у девочек происходит увеличение секреции ДГЭА, ДГЭА-С и А в надпочечниках. Эта фаза полового развития называется адренархе, затем в течение пубертатного периода уровень этих гормонов продолжает нарастать. Полагают, что андрогены надпочечникового происхождения принимают участие в активации пубертатного роста и созревания скелета, играют определенную роль в развитии полового оволосения, участвуют в половой дифференцировке мозга, контролируют циклическую регуляцию секреции гонадолиберина и половое поведение. Максимальная концентрация адреналовых андрогенов достигается в 3-м 10-летию жизни женщины.

Биосинтез половых гормонов обеспечивается активностью 6 ферментных систем, 3 из которых являются общими для начальных этапов стероидогенеза в надпочечниках и в яичниках: 21-гидроксилаза, 11-гидроксилаза, 3β-ол-дегидрогеназа,

Основной целью назначения заместительной терапии глюкокортикоидами (Метипред® таблетки 4 мг) у пациенток с классической формой ВГКН является восполнение недостатка кортизола и альдостерона, избегая передозировки, направленное на снижение уровня надпочечниковых андрогенов, уменьшение вирилизации, обеспечение нормального роста и репродуктивной функции.

18-17-гидроксилазы, 20-22-десмолазы (3).

После диссоциации андрогенов и белка-носителя свободные гормоны проникают в клетку и связываются со специфическим белком – андрогенным рецептором, производя геномный эффект. Биологическое воздействие андрогенов осуществляется практически на все ткани, при этом основными органами-мишенями являются все гормонально-зависимые структуры репродуктивной системы (4). Помимо внутригонадного действия (участие в выборе доминантного фолликула), в норме андрогены оказывают влияние на центральную регуляцию репродуктивной системы, подавляя пульсирующую секрецию гонадолиберина и гонадотропинов (ГТ) по принципу обратной отрицательной связи. В противоположность этому ГА оказывает множественное негативное влияние, проявляющееся в подавлении роста, созревания фолликулов и образования желтого тела; угнетении пролиферации эндометрия и развитии в нем атрофических процессов; в спазме капиллярных сосудов миометрия, нарушении кровообращения с последующей гипоплазией матки; в задержке ороговения влагалищного эпителия; атрофии железистой ткани молочных желез и подавлении лактации.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА

Ключевую роль в регуляции гонадной дифференцировки, развитии надпочечников и в процессах стероидогенеза играет стероидный фактор 1 (SF-1). В постнатальный период SF-1 продолжает экспрессироваться в тестикулах и в яичниках, регулируя в них процессы стероидогенеза. Генез врожденной надпочечниковой недостаточности может быть связан с мутацией в этом гене.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) – наследственное нарушение, вызванное ферментативными дефектами (чаще 21-гидроксилазы, реже – 11β-гидроксилазы), характеризу-

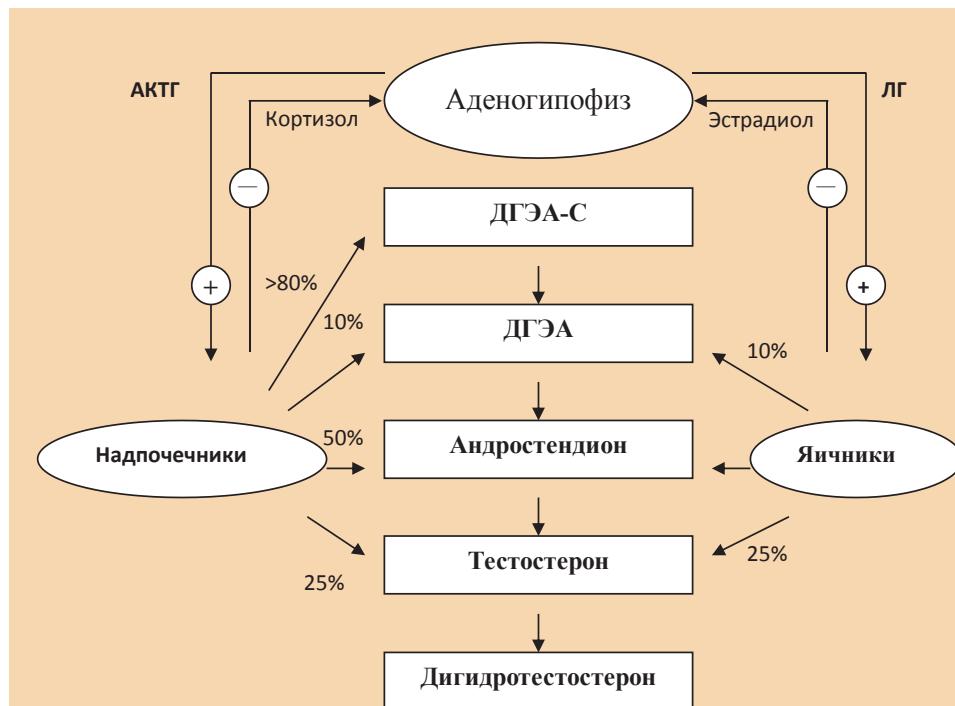


Рисунок. Образование андрогенов у женщин в репродуктивном периоде

ется снижением синтеза кортизола. За развитие недостаточности 21-гидроксилазы отвечает только один ген – CYP 21A2. Как следствие дефицита кортизола, повышается секреция АКТГ, накапливаются его предшественники, образующиеся непосредственно перед ферментативным «блоком», которые, в свою очередь, превращаются в ДГЭА и андростендион, а затем путем периферической конверсии – в тестостерон, что вызывает появление симптомов гиперандрогении.

В случае классической тяжелой формы ВГКН (полный «блок» – менее 1% активности 21-гидроксилазы) отмечается выраженная маскулинизация женских гениталий, и диагноз легко ставится при рождении девочки. Частота классической формы ВГКН в мире составляет 1 случай на 14 500 живорождений. В случае неклассической формы (НФ) ВГКН отмечается неполный «блок» – 20-50% ферментативной активности 21-гидроксилазы.

Симптомами НФ ВГКН являются: позднее менархе, гирсутизм и дру-

гие признаки ГА, появляющиеся обычно после окончания пубертатного периода или даже в возрасте 20-30 лет, например, нерегулярный менструальный цикл. В 60% случаев эта форма заболевания проявляется у взрослых женщин только с гирсутизмом, в 10% – сочетанием гирсутизма с нарушением менструального цикла и в 10% – только нарушением менструального цикла. Частота бесплодия без лечения достигает 50%. НФ ВГКН выявляется у 1-3% женщин с признаками ГА (5).

Недостаточность 21-гидроксилазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген CYP 21A2 расположен на расстоянии примерно 30000 пар нуклеотидов от функционально неактивного псевдогена CYP 21A2P, на коротком плече 6-й хромосомы (6 p 21.3), рядом с генами, кодирующими HLA (6). Благодаря высокой гомологии последовательностей генов CYP 21A2 и CYP 21A2P при рекомбинации возникают 2 типа мутаций: первый неравномерный кроссинговер во время мейоза, приводящий

Таблица. Молекулярно-генетические исследования, применяемые для диагностики недостаточности 21-гидроксилазы

Метод	Мутации	Частота выявления мутантных аллелей у больных
Выявление известных мутаций с помощью ПЦР-метода	A/C659G (мутация во 2-м интроне, приводящая к нарушению сплайсинга), делеции, включая полную делецию гена CYP 21A2 и делецию 8 нуклеотидных пар в 3-м экзоне, P30L, I172N, группа мутаций в шестом экзоне: V281L, F306 + t, Q318X, R356W, P453S *	≈ 80-90%

Примечание: * в разных лабораториях наборы исследуемых мутаций могут различаться

к делеции или удвоению гена CYP 21A2; замена (конверсия) между CYP 21A2 и CYP 21A2P с переносом инактивирующей мутации с CYP 21A2P на CYP 21A. Большинство больных с недостаточностью 21-гидроксилазы являются сложными гетерозиготными носителями. Распределение типичных мутаций при тяжелых классических формах ВГКН и при умеренных (неклассических) формах во взаимосвязи с уровнем ферментативной активности 21-гидроксилазы представлены в таблице.

В настоящее время доказано, что при тяжелых классических формах ВГКН при потере менее 1% ферментативной активности 21-гидроксилазы наиболее часто встречается мутация A/C659G; при потере 2-11% – мутация I172N; при умеренных (неклассических) формах ВГКН и потере ≈ 20-50% активности 21-гидроксилазы – мутации P30L, V281L, P453S.

У гомозиготных носителей мутации CYP 21A2 развивается сольтерная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. На долю полной делеции гена CYP 21A2 и делеции 8 пар нуклеотидов в 3-м экзоне приходится еще 20% больных с сольтерной формой. Для выявления этих мутаций используется метод блоттинга по Саузерну (метод гибридизации ДНК на твердой подложке) (7).

Большинство родителей – гетерозиготы и «несут» один нормальный и один мутантный аллель. Приблизительно в 1% случаев мутации возникают *de novo*, в этом случае гетерозиготным носителем может быть только один из родителей.

Иногда у одного из родителей, который считал себя здоровым, диагностируют НФ ВГКН. Гетерозиготные носители мутации здоровы, у них только несколько повышен уровень 17-гидроксипрогестерона при проведении пробы с АКГГ.

Если оба родителя являются гетерозиготными носителями какого-либо варианта мутации в гене CYP 21A2, то в 25% у них рождается гомозиготный ребенок по дефекту этого гена, в 50% – гетерозиготный носитель и в 25% – здоровый ребенок.

Если у брата или сестры больного ребенка нет признаков заболевания, то в 2/3 случаев он является носителем. Если один из родителей болен, а второй является носителем, то с вероятностью 50% ребенок несет 2 мутантных аллеля и будет болен, а в 50% – будет только носителем.

Если у половой пары, являющейся носителями мутации гена CYP 21, рождается девочка с ВГКН, то вероятность рождения второго больного ребенка составляет 1:8. В случае если один из партнеров страдает классической формой ВГКН, а гене-

тический статус второго партнера в отношении CYP 21 не известен, то риск рождения девочки с врожденной формой АГС составляет 0,4% или 1:250. У матери с НФ ВГКН риск рождения девочки с классической формой ВГКН составляет 0,1% (1:1000) (8).

ДИАГНОСТИКА

Имеющиеся к настоящему времени молекулярно-генетические технологии в 95% случаев позволяют выявить наиболее часто встречающиеся мутации гена CYP 21A2, и эти исследования необходимо обязательно включать в обследование больных с ГА. Для пациенток со стертой НФ ВГКН характерен нормальный базальный уровень 17-гидроксипрогестерона, слабо выраженные признаки гирсутизма и относительно невысокое повышение уровня 17-гидроксипрогестерона на фоне пробы с аналогами АКГГ. При уровне 17-гидроксипрогестерона, измеренном в утренние часы и равном 8 нг/мл, диагноз НФ ВГКН не вызывает сомнений.

Уже в течение нескольких десятилетий при высоком риске рождения ребенка с недостаточностью 21-гидроксилазы проводят пренатальную диагностику, а с 1984 г. и лечение этого заболевания. Если у плода подозревают неклассическую форму заболевания, то пренатальное лечение не показано. На смену определению уровня 17-гидроксипрогестерона в околоплодных водах и типированию HLA с последующим анализом сцепления пришло молекулярно-генетическое исследование гена CYP 21A2. Разработан механизм пренатальной диагностики и лечения классической формы ВГКН. Цель пренатального лечения – уменьшить вирилизацию у плодов женского пола и тем

Метипред® таблетки используются в дозе 5-10 мг в 2 приема. Эффективность лечения контролируют по уровню 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона в ранние утренние часы, один раз в 3-6 месяцев. Терапия пациенток с классической формой ВГКН заключается в постоянном назначении кортикостероидов для купирования признаков гиперандрогении и восстановления регулярного менструального цикла.



Метипред

МЕТИЛПРЕДНИЗОН

проверенный временем
высокоэффективный и
наиболее безопасный
глюкокортикоид для орального
и парентерального применения

**Форма выпуска таблетки 4 мг № 30 во флаконе
лиофилизированный порошок для инъекций**

250 мг + растворитель 4 мл

Фармакологическое действие

Синтетический глюкокортикоидный препарат.

Оказывает противовоспалительное, иммунодепрессивное и противоаллергическое действие; воздействует на углеводный, белковый, липидный обмен.

Фармакокинетика

Всасывание: при приеме внутрь метилпреднизолон хорошо абсорбируется из ЖКТ.

Выведение: выводится в виде метаболитов, в основном с мочой.
T 1/2 составляет около 2 ч.

Показания

- коллагенозы (в т.ч. системная красная волчанка, ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит, болезнь Шегрена, дерматополимиозит);
- аллергические реакции, анафилактический шок;
- бронхиальная астма тяжелого течения;
- язвенный колит;
- гломерулонефрит;
- вирусный гепатит;
- экзема и нейродермит, требующие лечения глюкокортикоидами;
- лейкопения, лимфома, миелома, рак легкого (в комбинации с цитостатиками);
- купирование тошноты и рвоты, возникающих на фоне цитостатической терапии.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально в соответствии
со степенью тяжести заболевания.

Внутрь взрослым назначают в поддерживающей дозе 4-12 мг/сут.

Начальная доза часто бывает значительно выше (16-96 мг/сут).

При необходимости длительного лечения поддерживающую терапию проводят препаратом в минимальной эффективной дозе.

Препарат рекомендуют принимать утром через день.

В/м или в/в назначают препарат в дозе 100-500 мг. При шоке и при реакции отторжения трансплантата дозы можно увеличивать до 30 мг/кг в течение короткого периода. При в/в вливаниях препарата в высоких дозах длительность вливания должна составлять не менее 35-40 мин.

Для детей дозу Метипреда следует уменьшать, но при этом она должна составлять не менее 25 мг/сут.

Побочное действие

Со стороны эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС, иммунного статуса, обмена веществ (более подробно см. инструкцию по применению препарата).

Противопоказания

- туберкулез;
- острые и хронические бактериальные и вирусные инфекции (без должной химиотерапевтической защиты).

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.

Производитель: Орион Корпорейшн, Финляндия



самым избежать или уменьшить необходимость проведения феминизирующей пластики наружных половых органов (9).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НФ ВГКН С СПКЯ

НФ ВГКН часто характеризуется нарушением менструального цикла и ановуляцией, механизм которой сходен с таковым при СПКЯ. Повышенный уровень андрогенов способствует снижению ГСПС и, таким образом, некоторому повышению уровня биологически активных эстрогенов. Повышение эстрогенов стимулирует тоническое образование ЛГ, выработку андрогенов яичниками и локально подавляет рост фолликулов и овуляцию. Поэтому клиническая картина у женщин с НФ ВГКН может напоминать таковую при СПКЯ и включает постпубертатное появление гирсутизма, олигоменорею или аменорею и др. Но в отличие от СПКЯ у женщин с НФ ВГКН в анамнезе отмечается препубертатное акцелератное повышение роста (между 6 и 8 годами) с последующим замедлением роста, и в конечном счете рост оказывается невысоким. Такая характеристика динамики роста, семейный анамнез постпубертатного проявления гирсутизма, выявление умеренных признаков вирилизации являются индикаторами надпочечниковой ГА.

Дифференциальный диагноз между НФ ВГКН и СПКЯ включает измерение базального уровня (в утренние часы) 17-гидроксипрогестерона в сыворотке. Как уже отме-

чалось, если его показатели выше 8 нг/мл, можно ставить диагноз НФ ВГКН. Если его уровень выше нормы (от 2,5 до 3,3 нг/мл), но ниже 8 нг/мл, необходимо провести тест с АКТГ. Для этого измеряется базальный уровень 17-гидроксипрогестерона и вводится 0,25 мг синтетического аналога АКТГ в единой дозе. Через 1 час еще раз определяют уровень 17-гидроксипрогестерона, если он выше 10 нг/мл – устанавливается диагноз НФ ВГКН. Однако наиболее объективным тестом является обнаружение мутации в гене CYP 21A2 (7).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВГКН глюкокортикостероидами впервые было предложено Wikins в начале 50-х годов прошлого века. Наряду с заместительным гормональным эффектом глюкокортикостероиды – мощные противовоспалительные средства, широко используемые при острых и хронических ВЗОМТ. Обладая иммуносупрессивным действием, глюкокортикостероиды нашли широкое применение при привычном невынашивании беременности. Молекулярные механизмы действия глюкокортикостероидов реализуются путем регуляции супрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также в негеномных эффектах, которые возникают при использовании высоких доз препаратов. В низких концентрациях (> 10-12 ммоль/л) глюкокортикостероиды реализуют свое действие только за счет так называемых геномных эффектов, для развития

которых требуется 30 мин. и более. Глюкокортикостероиды подавляют синтез и секрецию АКТГ гипофизом и вторично – глюкокортикостероидов надпочечниками. Оказывают противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, иммунодепрессивное действие. Основной целью назначения заместительной терапии глюкокортикоидами (Метипред® таблетки 4 мг) у пациенток с классической формой ВГКН является восполнение недостатка кортизола и альдостерона, избегая передозировки, направленное на снижение уровня надпочечниковых андрогенов, уменьшение вирилизации, обеспечение нормального роста и репродуктивной функции. Метипред® таблетки используются в дозе 5-10 мг в 2 приема. Эффективность лечения контролируют по уровню 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона в ранние утренние часы, один раз в 3-6 месяцев. Терапия пациенток с классической формой ВГКН заключается в постоянном назначении кортикостероидов для купирования признаков гиперандрогении и восстановления регулярного менструального цикла. Однако больные с неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы не всегда нуждаются в медикаментозном лечении или им требуются меньшие дозы (Метипред® по 4 мг в 2 приема). Показанием для начала терапии является ускорение костного возраста, гирсутизм, нарушение менструального цикла, увеличение яичников и др. (10).

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В случае наступления беременности у женщин с ГА любого генеза существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, нарушения кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности, кроме того,

Во время беременности для профилактики дистресс-синдрома из числа глюкокортикостероидных препаратов наиболее предпочтителен Метипред®. Этот препарат, быстро проходя через плаценту в биологически активных формах, обладает слабой иммуносупрессивной активностью, лишен минералокортикоидной активности и обладает более продолжительным периодом действия, чем кортизол. Биодоступность несинтетических глюкокортикостероидов плоду вторично снижается вследствие метаболизма в плаценте.

создаются предпосылки для внутриутробной вирилизации плода женского пола. С другой стороны, гестационный период может явиться провоцирующим стрессорным фактором, способствующим проявлению скрытой неполноценности ферментных систем стероидогенеза, в результате чего может развиваться НФ ВГКН. В связи с этим нередко возникает необходимость обследования беременных женщин на наличии ГА с целью последующей коррекции имеющихся гормональных и метаболических нарушений и профилактики нарушений со стороны плода.

Следует учитывать, что выбор лабораторных маркеров ГА у беременных должен проводиться с учетом особенностей гормональной секреции в период гестации. В организме беременной метаболизм ДГЭА-С имеет ряд особенностей в связи с наличием фетоплацентарного комплекса, синтезирующего эстрогены. Помимо материнских андрогенов, фетальная зона коры надпочечников плода секретирует ДГЭА-С в количестве, на порядок превышающем его секрецию во взрослом организме, использующийся плацентой для образования эстриола.

Отсутствие корреляционной связи между повышением уровней ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона не позволяет использовать уровень ДГЭА-С в качестве единственного диагностического критерия ВГКН у беременных, так как он превышает лабораторные показатели для беременных во всех триместрах беременности. При скрининговом обследовании беременных женщин отмечается повышение уровня ДГЭА-С относительно лабораторной нормы, установленной

для беременных женщин: уровень ДГЭА обратно коррелирует со сроком гестации, составляя в среднем в I триместре 4,3 мкг/мл, во II – 3,2 мкг/мл, а к III триместру отмечается его снижение примерно в 2 раза от исходного уровня до 2,5 при средней норме 1,3 мкг/мл. Содержание общего Т в сыворотке крови беременных женщин в несколько раз превышает его показатели вне периода гестации: в I триместре – 3,7 нмоль/л, во II – 4,6 нмоль/л и в III – 6,35 нмоль/л.

Во время беременности глюкокортикостероиды показаны при вирилизующей и сольтерующей классической форме ВГКН и для профилактики вирилизации у плодов от гетерозиготных матерей с неклассической формой дисфункции.

В случае подтверждения НФ ВГКН при проведении генотипирования и выявления мутации в гене CYP 21 и женском поле плода средняя доза препарата Метипред® составляет 1 мг в сутки до конца беременности. При подтверждении мужского пола плода с помощью УЗИ или биопсии ворсин хориона в 9-11 недель или с помощью амниоцентеза в 15-18 недель прием Метипреда должен быть немедленно прекращен с целью минимизации потенциальных рисков со стороны матери и плода. Подобная тактика ведения беременности, по данным литературы, оправдана в 7 из 8 случаев у беременных с подозрением на НФ ВГКН. В настоящее время рассматриваются возможные риски неоправданного назначения кортикостероидов как по отношению к плоду, так и к матери. Риски по отношению к плоду: ряд врожденных уродств – гипертрофия межсердечной перегородки, гидроцефалия, синдром задержки развития плода, необъ-

яснимая гибель плода (до 2%). В последствии у этих детей наблюдается задержка умственного развития, низкорослость, выраженная лабильность АД. Со стороны матери: развитие синдрома Иценко-Кушинга, гипертензия, гипогликемия, появление отекающего синдрома и признаков ятрогенной ГА. Частота развития этих осложнений может достигать 10%.

Массовые обследования новорожденных на недостаточность 21-гидроксилазы позволяют выявить больных с классическими формами заболевания, угрожаемых по развитию синдрома потери соли, и уточнить диагноз у девочек с неправильным строением наружных гениталий. Это обследование в большинстве случаев позволяет выявить НФ ВГКН. В ряде штатов США проводятся обязательные массовые обследования новорожденных на недостаточность 21-гидроксилазы путем определения уровня 17-гидроксипрогестерона. К сожалению, в первые сутки жизни возможны ложноположительные результаты, особенно у маловесных и недоношенных детей, что необходимо учитывать.

Во время беременности для профилактики дистресс-синдрома из числа глюкокортикостероидных препаратов наиболее предпочтителен Метипред®. Этот препарат, быстро проходя через плаценту в биологически активных формах, обладает слабой иммуносупрессивной активностью, лишен минералокортикоидной активности и обладает более продолжительным периодом действия, чем кортизол. Биодоступность несинтетических глюкокортикостероидов плоду вторично снижается вследствие метаболизма в плаценте. 

Литература

1. Burger H.G. Androgen production in women // Fertil Steril. 2002. Vol. 77: 3-5.
2. Forges T., Monnier-Bamarino P., Faure G.C. et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology // Hum Reprod Update. 2004. Vol. 10: 163-75.
3. Liu C.H., Laughlin G.A., Fischer U.G. et al. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17, 20 desmolase enzymatic activity // J Clin Endocrinol Metab. 1990. Vol. 71: 900-906.
4. Tulandi N. Androgens and reproductive aging. 2006.
5. Lobo R., Hyperandrogenism Physiology, Etiology, differential diagnosis, management in book // Comprehensive Gynecology Fifth edition, Copyright. 2007; 979-1001.
6. Speiser P.W., New M.I., White P.C. Molecular genetic analysis analysis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency with HLA B14, DR1 // N Engl J Med. 1988; 319: 19.
7. Speiser P.W. Molecular diagnosis of CYP 21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: Implications for genetic counseling // Review. Am J Pharmacogenomics. 2001; 1: 101.
8. Lobo R.A., Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease // Am J Obstet Gynecol. 1980; 138: 720.
9. Mornet E., Crete P., Kuttan F. et al: Distribution of deletions and seven point mutations on CYP 21-Genes in three clinical forms of steroid 21-hydroxylase deficiency // Am J Hum Genet. 1991; 48: 79.
10. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство // М.: Геотар-Медиа. 2007.

Л.А. МАРЧЕНКО,
д.м.н., профессор,

Л.М. ИЛЬИНА,
к.м.н.

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

Недостаточность лютеиновой фазы: критерии диагностики и методы коррекции

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) обычно характеризуется как отложенное по времени секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом (ЖТ). НЛФ является частой причиной бесплодия или потерь беременности на ранних сроках вследствие нарушения имплантации плодного яйца или преждевременного лютеально-плацентарного «перехода».



Желтое тело – переходящая структура, периодически формирующаяся и подвергающаяся инволюции, является последней стадией дифференцировки примордиального фолликула и одним из главных эндокринных компонентов яичника. Процесс формирования, функционирования и регресса ЖТ находится под строгим контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС), иммунной системы и некоторых факторов роста. Любое нарушение высоко координированного и тонко сбалансированного механизма деятельности ГГЯС негативно влияет на развитие фолликула и его качество в целом. В результате нарушение может быть не столь значительным, чтобы привести к ановуляции, но при этом способствовать неполному завершению развития фолликула, что отрицательно сказывается на качестве и продолжительности функционирования ЖТ. В этом контексте НЛФ можно рассматривать как одну из форм дисфункции яичников. Биологическая целесообразность ЖТ

логическая целесообразность ЖТ заключается в секреции стероидов и пептидов, необходимых для пролонгирования беременности (1).

Качественные характеристики ЖТ включают число и функциональную активность лютеиновых клеток, что всецело зависит от нормального развития предовуляторного фолликула. Клеточный состав ЖТ неоднороден, в нем выделяют имеющие гранулезное происхождение истинные лютеиновые клетки, расположенные в его центре и продуцирующие прогестерон и ингибин А, а также имеющие текальное происхождение паралютеиновые клетки, расположенные по периферии и в основном секретирующие андрогены. Различают 2 типа желтых клеток: большие и маленькие. Большие клетки продуцируют пептиды, они активнее малых участвуют в процессе стероидогенеза, в них синтезируется основное количество прогестерона. Возможно, в процессе жизнедеятельности ЖТ маленькие клетки становятся большими, т.к. последние по мере его «старения» теряют способность к стероидогенезу. Часть клеток ЖТ транзитом попадает из кровеносного русла: паренхиматозные клетки (текалютеиновые и гранулезолютеиновые), фибробласты, эндотелиальные и иммунные клетки, макрофаги, перциты и др. (2).

С гистологической точки зрения в формировании и развитии ЖТ различают 4 стадии: I – пролиферация и васкуляризация (ангиогенез); II – собственно лютеинизация (железистое превращение); III – расцвет; IV –

обратное развитие или регресс.

Формирование уникальной сети кровеносных сосудов происходит в течение 3-4 дней после овуляции, а пик васкуляризации отмечается между 8-м и 9-м днями от момента овуляции и коррелирует с пиком секреции прогестерона и эстрадиола (3). Процесс ангиогенеза способствует превращению аваскулярной гранулезы в обширно васкуляризованную лютеиновую ткань, что является крайне важным, т.к. стероидогенез в яичнике зависит от поступления в нее с током крови холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – субстрата, необходимого для синтеза прогестерона (4). Результаты многих доказательных исследований свидетельствуют о том, что продолжительность жизнедеятельности ЖТ и его функциональная активность, в том числе связывание рецепторов с ЛПНП, в значительной степени зависят от тонического уровня ЛГ. Стимуляция рецепторов ЛПНП возникает в клетках гранулезы уже на ранних этапах лютеинизации в ответ на овуляторный выброс ЛГ. ЖТ может синтезировать холестерин *de novo*, хотя главным источником являются все же липиды, поглощенные из плазмы. Транспорт ХС в клетку осуществляется с помощью уникальных липопротеиновых рецепторов, формирование которых стимулируется гонадотропинами, регулирующими образование в нем половых стероидов.

Иногда вращение сосудов в первичную полость овулирующего фолликула может привести к кро-

вотечению в брюшную полость, которое требует срочного хирургического вмешательства по поводу так называемой апоплексии яичника. Риск внутрияичникового кровотечения повышается на фоне терапии антикоагулянтами и у больных с геморрагическими синдромами. Единственным эффективным методом лечения подобных повторяющихся состояний является подавление овуляции с помощью современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Процесс лютеинизации – превращение фолликула из эстроген-секретирующего органа, регулируемого преимущественно ФСГ, в орган, функцией которого, главным образом, является секреция прогестерона, эстрогенов и в меньшей степени андрогенов. С началом продукции этого гормона можно говорить о стадии расцвета ЖТ, продолжительность которого ограничивается 10-12 днями в случае, если не произошло оплодотворение. С этого момента ЖТ представляет собой временно существующую железу внутренней секреции диаметром 1,2-2 см, находящуюся под контролем ЛГ. ЖТ продуцирует прогестерон (до 25 мг в сутки) в виде отдельных выбросов, коррелирующих с пульсаторной секрецией ЛГ – главного регулятора функции ЖТ.

Прогестерон обладает многоплановым воздействием, при этом его местное и центральное влияние направлено на блокаду роста новых фолликулов, так как в фазе расцвета ЖТ организм запрограммирован на воспроизводство, в связи с чем вышедшие из примордиального пула новые фолликулы не достигают нужной степени зрелости. Снижение уровня простагландинов под влиянием прогестерона обеспечивает безболезненное отторжение эндометрия во время менструации и объясняет симптомы дисменореи у пациенток с НЛФ. Прогестерон является предшественником стероидных гормонов плода во время беременности (5).

Если не произошло оплодотворение яйцеклетки, т.е. беремен-

ность не наступила, ЖТ переходит в стадию обратного развития, что сопровождается менструацией. Лютеиновые клетки подвергаются дистрофическим изменениям, уменьшаются в размерах, наблюдается пикноз ядер. Соединительная ткань, врастая между распадающимися лютеиновыми клетками, замещает их, и ЖТ постепенно превращается в гиалиновое образование – белое тело (*corpus albicans*). Молекулярно-биологические исследования последних лет показали значение апоптоза в процессе регресса ЖТ. С точки зрения гормональной регуляции период регресса ЖТ характеризуется выраженным снижением уровней прогестерона, эстрадиола и ингибина А. Падение уровня ингибина А устраняет его блокирующий эффект на гипофиз и секрецию ФСГ. В то же время прогрессирующее снижение концентрации эстрадиола и прогестерона способствует быстрому повышению частоты секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), и гипофиз освобождается от торможения отрицательной обратной связи. Снижение уровней ингибина А и эстрадиола, а также возрастание частоты импульсов секреции ГнРГ обеспечивают преобладание секреции ФСГ над ЛГ. В ответ на повышение уровня ФСГ окончательно созревает пул антральных фолликулов, из которых в дальнейшем будет выбран доминантный фолликул. Простагландин F_{2α}, окситоцин, цитокины, пролактин и свободные радикалы кислорода обладают лютеолитическим эффектом, поэтому становится понятным частое развитие НЛФ у пациенток с острыми и хроническими воспалительными процессами придатков матки.

В последние годы идентифицированы и некоторые другие вещества, образующиеся в процессе жизнедеятельности ЖТ: пептиды (окситоцин и релаксин), ингибин и члены его семейства, эйкозаноиды, цитокины, факторы роста и кислородные радикалы. Пептиды, секретируемые ЖТ, оказывают разнообразные эффекты: окситоцин способствует

его регрессу, а релаксин, в основном продуцируемый ЖТ беременности, обладает токолитическим воздействием на миометрий. В ЖТ продуцируется больше ингибина А, чем в антральном и доминантном фолликулах. В течение менструального цикла наблюдается синхронное изменение уровня циркулирующих ингибина А и прогестерона. Ингибин блокирует секрецию ФСГ и стимулирует продукцию андрогенов клетками ЖТ.

Таким образом, главным условием формирования полноценного ЖТ является адекватная стимуляция ФСГ, постоянная поддержка ЛГ, необходимое число гранулезных клеток в предовуляторном фолликуле с высоким содержанием рецепторов к ЛГ. Тем не менее, становится очевидным, что рассматривать ЖТ только как источник секреции прогестерона и эстрогенов, регулируемый исключительно за счет механизма обратной связи с ЛГ, в настоящее время не совсем верно.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Как правило, НЛФ является конечным следствием взаимодействия множества предрасполагающих факторов и причин.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Безусловно, яичник вовлечен в нарушение лютеиновой функции, но главной причиной НЛФ является нарушение деятельности ГГЯС. Как показали результаты сравнительных исследований, в отличие от женщин с нормальной функцией яичников у пациенток с короткой лютеиновой фазой наблюдаются:

- более низкое соотношение уровней ФСГ/ЛГ в течение фолликулиновой фазы, а снижение концентрации ФСГ в фолликулиновую фазу цикла предрасполагает к последующему нарушению функции ЖТ;

- снижение концентрации как иммуноактивного, так и биоактивного ЛГ во время овуляторного «пика» в середине цикла.

Принимая во внимание важней-



шую роль ЛГ в лютеинизации фолликула и в регуляции секреции прогестерона в лютеиновой фазе цикла, понятно, что эти нарушения приводят к НЛФ. По сути, снижение амплитуды пульсаторной секреции прогестерона является следствием уменьшения амплитуды пульсаторных выбросов ЛГ и биоактивности этого гонадотропного гормона (6).

В клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что для нормального развития фолликула и последующей нормальной функции ЖТ необходимо, чтобы частота пульсаторных выбросов Гн-РГ находилась в относительно узких рамках. Принимая во внимание, что эта частота находится под модулирующим влиянием сигналов обратной связи с периферии, а также со стороны высших регулирующих центров головного мозга, на которые оказывают воздействие различные внешние стимулы, можно заключить, что причиной развития НЛФ могут явиться самые разнообразные экзогенные и эндогенные воздействия.

Огромное значение в генезе НЛФ имеет гиперандрогения яичникового и надпочечникового генеза. Принимая во внимание наличие в ЖТ рецепторов к пролактину (ПРЛ), он может оказывать прямой эффект, кроме того, при повышении уровня этого гормона нарушается/подавляется пульсаторная секреция Гн-РГ вследствие увеличения содержания дофамина и опиоидных пептидов – ингибиторных модуляторов Гн-РГ в гипоталамусе. Хотя у женщин с НЛФ редко выявляется нарушение содержания ПРЛ, эту возможность следует исключить.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ НА НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЖТ

Нарушение функции щитовидной железы оказывает негативное влияние на многие механизмы поддержания гомеостаза в организме, в свою очередь, оказывающие модулирующее воздействие на активность ГГЯС и предрасполагающие к развитию НЛФ. Как гипер-, так и гипотиреоз нередко встречаются у женщин репродуктивного возраста. При обоих нарушениях наблюдается изменение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), меняется метаболический клиренс эстрогенов, в результате которого повышается уровень общих и свободных эстрогенов, что, в свою очередь, ведет к подавлению выброса ГТ в результате механизма обратной связи. Первичный гипотиреоз может быть причиной вторичной гиперпролактинемии, т.к. повышение секреции тиреотропин-рилизинг-гормона напрямую стимулирует активность лактотрофов, а также вследствие снижения метаболического клиренса ПРЛ у лиц с таким нарушением. Как известно, у пациенток с гиперпролактинемией часто наблюдается нарушение менструального цикла, наличие короткой лютеиновой фазы или другие ее нарушения.

ФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С НЛФ

Последствия НЛФ для эндометрия включают несколько аспектов. Одним из важных механизмов воздействия прогестерона является селективное подавление самих прогестероновых рецепторов (ПР). В ходе лютеиновой фазы постепенно

снижается концентрация ПР в эпителиальных клетках, но она остается высокой в децидуальных клетках. Это событие является ключевым в развитии эндометрия – происходит переход от превалирования активности эпителия к активизации стромальной/децидуальной функции. Иммуногистохимические исследования, в которых изучалась экспрессия ПР в ткани эндометрия, показали, что недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению ПР в эпителиальных клетках эндометрия, в результате чего наблюдается снижение или полная потеря его рецептивности к моменту имплантации плодного яйца. Эти факторы имеют огромное значение, поскольку существует «окно имплантации», располагающееся в достаточно узком временном интервале: между 20 и 24 днями цикла (от 6 до 10 дня с момента овуляции). Именно в этом промежутке отмечается выраженная экспрессия важнейших молекул (интегринов), способствующих прикреплению (адгезии) плодного яйца. У пациенток с бесплодием выявляются отличия временных характеристик экспрессии эпителиальных интегринов по сравнению с женщинами с нормальной репродуктивной функцией.

В последние годы появилось много работ об иммунологической роли прогестерона. В середине лютеиновой фазы цикла и при наступлении беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону. Т-хелперные лимфоциты (CD4+) под влиянием прогестерона начинают продуцировать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) (англ. progesterone-induced blocking factor (PIBF)), который ингибирует цитотоксичность естественных киллеров (ЕК), которые принимают активное участие в процессах децидуализации эндометрия, имплантации, роста и развития трофобласта. Содержание ПИБФ повышается с увеличением срока беременности. Этот фактор имеет полигенную природу и обладает универсальным механизмом действия:

Механизм воздействия на орган-мишень Утрожестана не отличается от такового у других прогестагенов и заключается в связывании с рецептором на поверхности клеток органов-мишеней, проникновении в ядро активации ДНК и стимуляции синтеза мРНК. Фармакологические эффекты Утрожестана многообразны, что следует помнить при его назначении и, кроме того, следует уметь использовать в конкретных случаях преимущества перорального и вагинального пути введения.

- связываясь с фосфолипазой А4, подавляет выработку арахидоновой кислоты, что ведет к нарушению синтеза простагландинов;

- направляет иммунную реакцию организма матери в сторону образования менее активных ЕК, сдвига баланс цитокинов в сторону продукции не провоспалительных, а регуляторных цитокинов, эффективно защищающих плод от иммунной агрессии со стороны материнского организма.

При снижении уровня прогестерона у женщин с НЛФ, связанной как с гормональными расстройствами, так и с нарушениями рецептивности эндометрия, увеличивается агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности. Таким образом, прогестерон обладает иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью, поэтому играет важную роль для защиты «инородного» плодного яйца от неблагоприятного влияния некоторых материнских иммунологических факторов (7).

По-видимому, отложенное по времени развитие эндометрия является одной из главных причин снижения фертильности у женщин с НЛФ, как впрочем, и нарушение взаимосвязи эндокринных и иммунологических изменений, происходящих на ранних сроках развития беременности. Это подтверждается данными экспериментальных исследований, согласно которым при применении препаратов прогестерона наблюдается нарастание уровней ПИБФ и так называемых регуляторных цитокинов – Th 2 цитокинов, а также уменьшение продукции провоспалительных Th 1 цитокинов. С этих позиций представляется оправданным использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы на ранних сроках беременности.

Нельзя забывать о роли прогестерона в качестве токолитика (теория «прогестеронового блока»), благодаря ингибирующим эффектам на окситоцин и простагландины.

Несмотря на большой интерес исследователей к этой проблеме и множество новых данных, чет-

кая причинная взаимосвязь между НЛФ и снижением фертильности или рецидивирующими потерями беременности на ранних сроках окончательно не раскрыта.

НЛФ И БЕРЕМЕННОСТЬ РАННИХ СРОКОВ

В экспериментальных исследованиях было показано, что лютеотомия до 7-й недели гестации (5-й недели от момента оплодотворения) ведет к резкому снижению уровня прогестерона и самопроизвольному выкидышу, в то время как назначение прогестерона позволяет сохранить беременность. В случае лютеотомии после 9-й недели гестации отмечается постепенное снижение уровня прогестерона и беременность продолжает развиваться нормально. Исследования уровней гормонов в успешных циклах донации яйцеклетки пролили свет на эндокринные механизмы лютеально-плацентарного перехода. Продукция половых гормонов в ткани хориона начинается примерно на 5-й неделе гестации (3-й неделе от момента оплодотворения), однако уровни эстрогенов и прогестерона до 7-й недели гестации повышаются незначительно. Эти данные свидетельствуют о том, что функция ЖТ должна поддерживаться по крайней мере до 7-й недели гестации, после чего повышение продукции половых стероидов в плаценте компенсирует снижение функции ЖТ.

ДИАГНОСТИКА

В норме продолжительность лютеиновой фазы составляет 14 дней, ее укорочение до 13 дней и менее свидетельствует о преждевременном лютеолизе вследствие какой-либо причины. Длительность лютеиновой фазы можно определить с помощью измерения базальной температуры (БТ) – метода, основанного на «термогенных» свойствах прогестерона, а также путем использования специальных тест-систем, подтверждающих наличие пика ЛГ в середине цикла. Долгое время оценка БТ в динамике лютеиновой фазы была наиболее широ-

ко распространенным тестом для диагностики НЛФ, однако следует принимать во внимание, что любой уровень этого гормона, превышающий 9,5 нмоль/л, вызывает ее подъем. Повышение БТ, как правило, отмечается через 1-2 дня после пика ЛГ в середине цикла, при этом, если оно продолжается менее 11 дней (начало менструации менее чем через 12 дней после повышения БТ), это свидетельствует о короткой лютеиновой фазе. Кроме того, неравномерное («зигзагообразное») повышение БТ также является отражением нарушения функции ЖТ (8).

По разным данным укороченное повышение БТ свойственно 30-80% женщинам с бесплодием и объективно подтвержденной НЛФ. Однако короткая лютеиновая фаза может наблюдаться и у фертильных женщин. Только у 14% женщин с низким уровнем прогестерона отмечается короткая лютеиновая фаза и, наоборот, уровень этого гормона низок в 74% циклов у пациенток с такими нарушениями. Это свидетельствует о том, что использование этого теста позволяет диагностировать резкое нарушение функции ЖТ, но не незначительный ее дефицит, при этом короткая лютеиновая фаза может определяться и у пациенток с бесплодием, и у фертильных женщин.

Уровень прогестерона в сыворотке крови в течение всей лютеиновой фазы некоторые авторы относят к наиболее надежному методу оценки функции ЖТ, но ежедневное определение этого гормона в клинической практике затруднительно и экономически невыгодно. В качестве альтернативы предложено определять сумму значений этого параметра в течение 3 дней в середине лютеиновой фазы, хотя, по мнению других авторов, достаточно однократного определения, при этом к пороговым значениям относят уровень прогестерона от 9,5 до 86 нмоль/л. Обращает внимание значительный разброс этих показателей. В действительности однократное определение уровня этого гормона нельзя считать надежным методом оценки функции



ЖТ в связи с пульсаторной природой продукции прогестерона, подчиняющейся циркадному ритму. В течение лютеиновой фазы на протяжении нескольких часов одного дня значения прогестерона могут варьировать в широких пределах. Полагают, что определение прогестерона в утренние часы, когда уровень его выше, а колебания менее значительны, может минимизировать влияние пульсаторной секреции на величину этого показателя. По-видимому, на состояние эндометрия в большей мере оказывает воздействие продолжительность влияния прогестерона, нежели его концентрация.

Гистологическое исследование эндометрия долгое время считалось «золотым стандартом» для диагностики состояния лютеиновой функции, поскольку оно отражает одновременно функциональные возможности ЖТ и качество ответной реакции органа-мишени. Традиционно биопсия эндометрия производится в поздней лютеиновой фазе, когда по данным соскоба эндометрия наилучшим образом отражается функциональное состояние ЖТ. Однако другие авторы рекомендуют проводить биопсию в средней лютеиновой фазе (в период «имплантационного окна»).

В последние годы многими авторами по ряду причин оспаривается значение биопсии эндометрия в качестве наиболее информативного метода диагностики для определения функции ЖТ, поскольку:

- критерии «нормального» эндометрия разработаны на основе проб, полученных у женщин с бесплодием, а не у фертильных женщин;
- корреляция между ожидаемым

и полученным гистологическим ответом у женщин с регулярным циклом недостаточно высока, если отчет ведется от дня начала менструации (65%); этот показатель повышается, если отчет ведется от дня овуляции/пика ЛГ (85%) или «разрыва» яичника по данным УЗИ (96%);

- велика роль субъективизма при оценке биоптатов отдельными специалистами (расхождение заключений в 20%-40% случаев);

- выявление нормального или отложенного по времени развития эндометрия в цикле, в котором наступила беременность, или в предыдущих циклах не коррелирует с исходами беременности у фертильных женщин и пациенток с бесплодием.

В связи с этим в последние годы отношение к этому методу диагностики НЛФ изменилось. К другим методам относят: проведение УЗИ в динамике, позволяющее судить о развитии фолликула и изменении толщины эндометрия; *color-flow Doppler* УЗИ с целью оценки кровотока в яичнике и ЖТ.

Таким образом, до настоящего времени не существует простого и надежного способа диагностики нарушения функции ЖТ. Фактически наиболее объективным и менее вариабельным показателем наличия НЛФ остается укорочение лютеиновой фазы, продолжительность которой следует измерять от момента пика ЛГ в середине цикла и до срока последующей менструации (9).

ЛЕЧЕНИЕ

Принимая во внимание наличие многих потенциальных причин для развития НЛФ, было предложено несколько стратегий терапии.

За исключением вышеуказанных эндокринопатий, когда назначается специфическая терапия для их коррекции, в остальных случаях лечение является эмпирическим и включает кломифена цитрат, гонадотропины, чХГ и заместительную терапию прогестероном.

Прогестерон – ключевой фактор развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием происходит секреторная трансформация пролиферативного эндометрия и начинается синтез и секреция протеинов, играющих важнейшую роль в подготовке эндометрия к инвазии трофобласта, обеспечивается «покой» матки за счет снижения синтеза простагландинов и окситоцина.

Кроме того, этот гормон обладает значительным иммуномодулирующим эффектом. В течение лютеиновой фазы высокий уровень прогестерона способствует превращению секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы, что позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

Утрожестан® – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками, и производится в лаборатории «Безен Хелскеа» (Besins Healthcare). В Германии, России и Словении натуральный микронизированный прогестерон известен под названием Утрожестан®, в то время как в США его название – Прометриум, в Дании и Голландии – Прожестан.

Микронизированная форма обеспечивает оптимальную всасываемость, биодоступность и высокую эффективность прогестерона. Микронизация осуществляется благодаря: маленькому размеру частиц прогестерона, эмульгации арахисового масла, таким образом, каждая

Утрожестан® стимулирует развитие концевых элементов молочных желез, активизирует рост секреторных отделов ацинусов и тем самым индуцирует лактацию. Получены доказательные данные об отсутствии неблагоприятного воздействия на риск рака молочных желез при применении препарата в составе различных режимов заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии.



Повторяя
совершенство
природы



**«Утрожестан®»
натуральный микронизированный
прогестерон, формула которого на 100%
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины
и ее будущего малыша.**



частица прогестерона размером < 10 Мк находится во взвешенном состоянии. Механизм действия Утрожестана на орган-мишень не отличается от такового у других прогестагенов и заключается в связывании с рецептором на поверхности клеток органов-мишеней, проникновении в ядро активации ДНК и стимуляции синтеза мРНК. Фармакологические эффекты Утрожестана многообразны, что следует помнить при его назначении и, кроме того, следует умело использовать в конкретных случаях преимущества перорального и вагинального пути введения. Давно известно, что микронизированный прогестерон способствует секреторной трансформации эндометрия, при этом его метаболит 5 α -прегнандиол уменьшает митотическую активность клеток эндометрия за счет выраженного антипролиферативного эффекта. Этот метаболит обеспечивает также токолитическое воздействие за счет блокады окситоциновых рецепторов, уменьшая возбудимость и сократительную активность мускулатуры матки и труб. Основываясь на современной точке зрения при рассмотрении механизма блокады эстрогеновых рецепторов с помощью микронизированного прогестерона, следует выделять его многогранные компоненты: ингибирование митотической активности эпителиоцитов, снижение уровня цитокинов, числа рецепторов к E2, факторов роста, матричных металлопротеиназ, протеолитических ферментов, повышение активности 17 β гидроксистероид-дегидрогеназы, сульфотрансферазы, в результате чего нарабатывается в основном биологически неактивный эстрон.

Утрожестан® стимулирует развитие концевых элементов молочных желез, активирует рост секреторных отделов ацинусов и тем самым индуцирует лактацию. Получены доказательные данные об отсутствии неблагоприятного воздействия на риск рака молочных желез при применении препарата в составе различных режимов заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии (10).

Особый интерес приобретает свойство микронизированного прогестерона блокировать альдостероновые рецепторы и тем самым регулировать водно-электролитный баланс в организме женщины. Прием 200 мг Утрожестана аналогичен назначению 25-50 мг спиронолактона. Воздействуя на ГАМК-эргические структуры головного мозга, метаболит 5 α -прегнандиол положительно влияет на эмоциональную и психическую сферы деятельности, оказывает нейропротективный, ангиопротективный и успокаивающий эффекты.

В связи с представленными выше данными, работающим женщинам для регуляции функции яичников на фоне НЛФ целесообразно назначать Утрожестан® перорально, а для беременных женщин использовать вагинальный путь введения препарата.

Значительное число метаболитов Утрожестана, среди которых 95% составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, выводятся с мочой и определяют разнообразие его фармакокинетики при различном пути введения препарата. При пероральном приеме концентрация микронизированного прогестерона в плаз-

ме крови увеличивается через 1 час после приема с 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл, достигая максимальной концентрации, равной 11,75 нг/мл через 2 часа, а затем снижается через 6 часов до 2 нг/мл. Таким образом, имеет место быстрое и резкое нарастание концентрации Утрожестана в плазме крови. При вагинальном применении препарата максимальная концентрация достигается через 2-6 часов после его введения. При введении 200 мг/сут. его среднесуточная концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 часов. При введении препарата в дозе, превышающей 200 мг/сут., его уровень в плазме крови соответствует содержанию прогестерона в I триместре беременности.

Назначая Утрожестан® во время беременности, следует помнить о его благоприятных свойствах в плане сохранения и пролонгирования беременности за счет уникального механизма, свойственного натуральному прогестерону – формированию иммунологической толерантности организма к отцовским антигенам плода. Повышение на его фоне специфического прогестерониндуцированного блокирующего фактора способствует снижению уровня натуральных киллеров, HLA-G, интерлейкина-1 (ИЛ-1), туморонекротического фактора- α (TNF- α) и повышению содержания ИЛ-4 и ИЛ-10. Все вышеприведенные факторы способствуют повышению рецептивности эндометрия к nidации оплодотворенной яйцеклетки яйца и последующему развитию плодного яйца, блокаде окситоциновых рецепторов, повышению порога возбудимости маточной мускулатуры. 

Литература

- Usadi R.S., Fritz M.A. Luteal dysfunction. In: The Ovary (second edition). Ed. Leung CK and Adashi EY // Elsevier Academic Press. 2005; 523-540.
- Марченко Л.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса // Гинекология. 2000; № 5, том 2: с. 136-139.
- Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. In Clinical Obstetrics and gynecology: Angiogenesis in the female reproductive tract // Ed. S. Arulkumaran. London: Bailliere Tindall. 2000, 883-900.
- Carr B.R., MacDonald, Simpson E. The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum // Fertil Steril 1982; 38: 303.
- Beriman H.R., Endo R.F. et al. Corpus luteum function and regression. Reproductive medicine // Review. 1993; (2): 3.
- Soules M.R., Clifton D.K., Bremner W.J., Steiner R.A. Corpus luteum insufficiency induced by a rapid gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin secretion pattern in the follicular phase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 65(3): 457-464.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии // М.: Триада-Х. 2007; с. 405-406.
- Lenton, E.A., Landgren B.M., Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: Identification of the short luteal phase // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1984; 91 97: 685-689.
- Gautray J.P., de Brux J., Tajchner G., Robert P., Mouren M. Clinical investigation of the menstrual cycle. III. Clinical, endometrial, and endocrine aspects of luteal defect // Fertil. Steril. 1984; 35 (3): 296-303.
- Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer res Treat. 2008; 107 (1): 103-111.

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



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

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

7-11 декабря 2009



ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ КОМПЛЕКС «ЭКСПОЦЕНТР»

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Тел.: (499) 795-28-72, 795-28-71, 795-39-43
Факс: (495) 609-41-68, (499) 795-25-76
E-mail: gureeva@expocentr.ru
www.zdravo-expo.ru
www.expocentr.ru

Организатор: ЗАО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

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

Эффективное применение глицирризиновой кислоты при вирусных инфекциях половых органов

А.В. ШУРШАЛИНА,

д.м.н.

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

Вирусные инфекции половых органов продолжают привлекать пристальное внимание исследователей и клиницистов вследствие роста заболеваемости, значительной контагиозности и потенциальной онкогенности.

Исследования последних лет показали, что вирусы способны поддерживать воспалительный процесс в зоне поражения с изменением структурно-функциональных характеристик ткани, вызывать изменения антигенной структуры инфицированных клеток, индуцируя появление аутоантител, могут быть индукторами неопластических трансформаций. Локальные изменения слизистых оболочек и кожи при вирусной инвазии проявляются появлением в ткани воспалительных инфильтратов, активацией клеток иммунной системы, изменением уровня цитокинов, факторов роста и протеолитических ферментов, активацией ангиогенеза, изменением экспрессии генов.

Корень солодки *Glycyrrhiza glabra* – одно из наиболее известных лекарств в мире, которое было известно еще шумерам и является классическим средством в китай-

ской и тибетской медицине. О нем в своих работах упоминал Гиппократ, Феофраст описывал его как «скифский корень с Азовского моря». В целом солодка используется в качестве лечебного средства более 5000 лет. В конце 70-х годов прошлого столетия впервые было показано, что вещество, выделенное из корня солодки, подавляет активность вирусов. Наиболее активным веществом солодкового корня можно назвать глицирризиновую кислоту, которая сходна по строению со стероидными гормонами, в частности с фенантреновой частью стероидов.

Препараты солодки обладают многосторонней биологической активностью и оказывают противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Противовоспалительное действие заключается в купировании воспалительных реакций, вызываемых гистамином, серотонином и брадикинином. Кислота ингибирует активность фосфолипазы А и образование простагландина Е2 в активированных макрофагах, ускоряет миграцию лейкоцитов в зону воспаления. При этом угнетается как экссудативная, так и пролиферативная фаза воспалительного процесса. Как показали исследования,

глицирризиновая кислота обладает также выраженным противовирусным действием. Первое исследование противовирусных свойств глицирризиновой кислоты было проведено в 1979 году, а в 90-е годы было установлено, что она прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях за счет ингибирования киназы Р.

В ряде исследований было показано, что мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру, сохраняют чувствительность к глицирризиновой кислоте. При взаимодействии кислоты с вирионами изменяются различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инаktivацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток; блокируется внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушается способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц.

Глицирризиновая кислота обладает также выраженным иммуномодулирующим действием. Показана способность глицирризиновой кислоты индуцировать образование ИФН и активировать неспецифические факторы клеточного иммунитета.

С целью исследования локального действия глицирризиновой кислоты (экстракт *Glycyrrhiza glabra*, препарат Эпиген-интим, «Chemipova») при вирусных инфекциях половых органов в исследование были включены 100 женщин в возрасте от 17 до 40 лет, наличие инфицирования у которых доказано путем детекции в половом тракте вирусной ДНК методом полимераз-

Терапия препаратом Эпиген-интим привела к повышению протективных свойств слизистой оболочки – выявлено повышение до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ: уровень TIMP-1 достоверно повысился в I и II группах ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям).

ной цепной реакции.

Все пациентки были разделены на группы:

- I группа – 30 женщин с папилломавирусной инфекцией половых органов;
- II группа – 30 женщин с типичной формой генитального герпеса (легкой и средней степени тяжести);
- III группа – 30 женщин с цитомегаловирусной инфекцией половых органов;
- контрольная группа – 10 здоровых женщин репродуктивного возраста.

В исследовании с целью оценки механизма действия исследуемого препарата использовалась модель моноинфекции и монотерапии. В каждой группе пациенткам проводили местную терапию глицирризиновой кислотой ($n = 20$) или препаратом плацебо ($n = 10$) в течение 1 мес., препарат наносили ежедневно по 2-3 раза на слизистые оболочки половых органов путем распыления, при локализации поражений на шейке матки препарат применяли интравагинально с помощью специальной насадки. Назначение препарата или плацебо в группах проводили слепым методом. Во время исследования лечение другими противовирусными препаратами не проводилось. Клиническую эффективность терапии оценивали в ходе лечения, период последующего наблюдения составил 6 мес.

С целью оценки локального действия глицирризиновой кислоты (до лечения и сразу после его окончания) исследовали слизь цервикального канала на содержание провоспалительных Th1-цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ , противовоспалительных Th2-цитокинов – IL-4, IL-10, а также матриксных металлопротеиназ MMP-1 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1.

Слизь из цервикального канала брали универсальным зондом, встряхиванием на вортке в течение 1 минуты, смывали в 1 мл фосфатно-солевого раствора. Далее центрифугировали в течение 3 мин. при 3000 об./мин. Надосадок немедленно замораживали и хра-

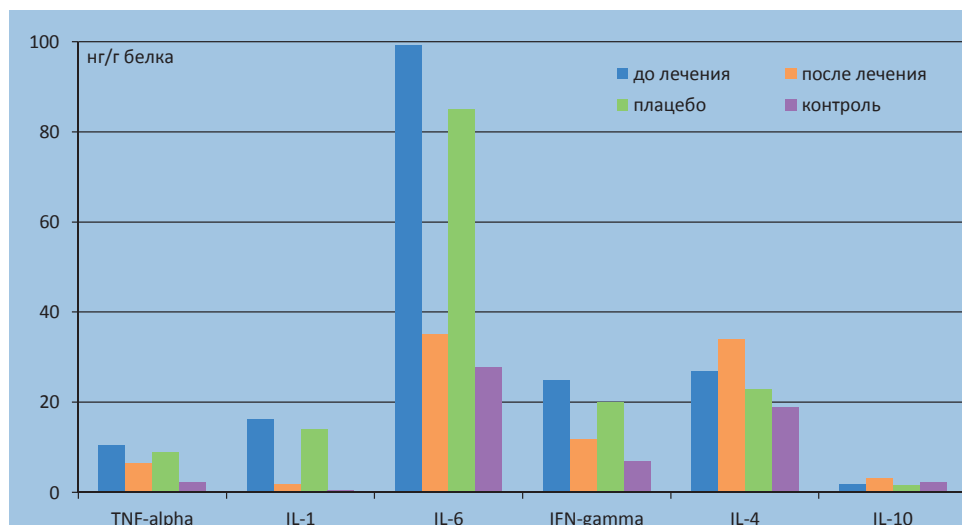


Рисунок 1. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при генитальном герпесе

нили до выполнения реакций при температуре 80°C. В образцах слизи из цервикального канала с помощью иммуноферментного анализа определяли содержание IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , IL-4 («Цитокин», Россия), а также тканевых MMP-1 и TIMP-1 («Chemicon», США). Уровни факторов в цервикальной слизи нормировали по содержанию белка в пробах, который определяли колориметрическим методом с помощью бичинхоиноновой кислоты («Sigma», США).

Анализ динамики клинических симптомов инфекции после применения глицирризиновой кислоты свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата. При типичной форме генитального герпеса на фоне лечения длительность и клиническая выраженность рецидивов герпеса по субъективной оценке больных значительно уменьшилась, что позитивно повлияло на качество жизни пациенток. По сравнению с плацебо на фоне применения глицирризиновой кислоты отмечалось быстрое купирование симптомов вульводирии (зуда, жжения, дискомфорта в области герпетических высыпаний вульвы и влагалища); более быстрое заживление поражений (в среднем на $2 \pm 0,78$ дня по сравнению с плацебо); ускорение процессов эпителизации зон поражения;

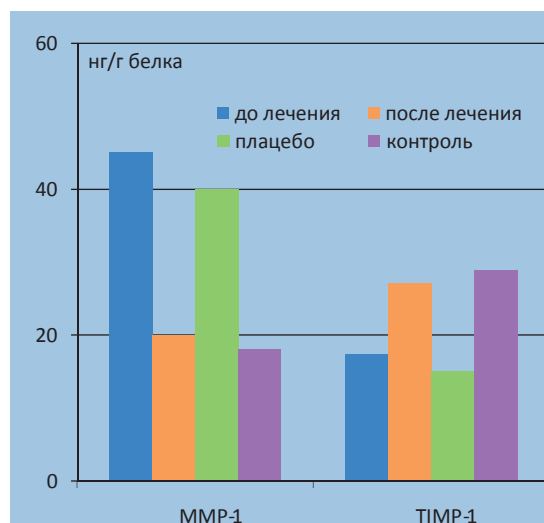


Рисунок 2. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при генитальном герпесе

значительное сокращение зоны гиперемии вокруг герпетических элементов и реакции регионарных лимфатических узлов. Значительное снижение на фоне лечения местной воспалительной реакции, окружающей герпетические элементы, и ускорение процессов репарации ткани способствовало снижению риска присоединения вторичной бактериальной инфекции и развитию осложнений.

На фоне терапии глицирризи-



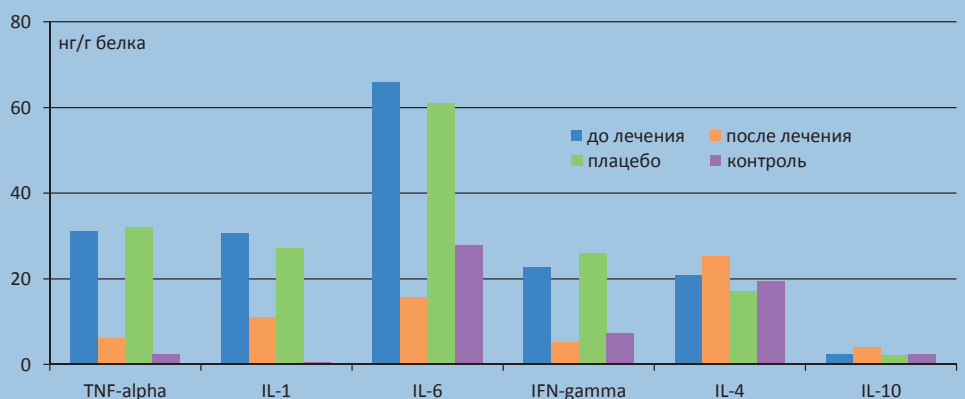


Рисунок 3. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при папилломавирусной инфекции

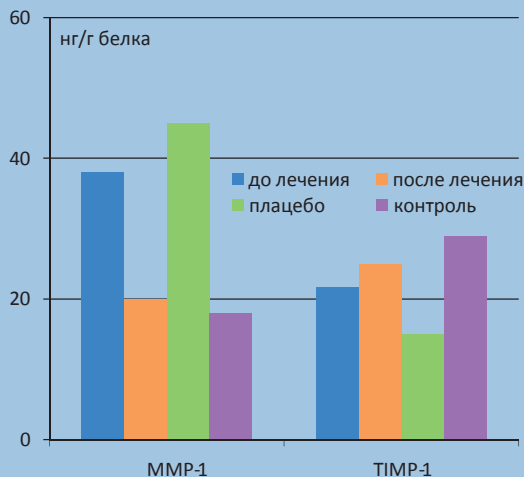


Рисунок 4. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при папилломавирусной инфекции

вой кислотой у пациенток с экзофитными формами папилломавирусной инфекции гениталий отмечалось купирование симптомов стойкого дискомфорта, зуда и жжения в области наружных половых органов через 4-6 дней от начала применения препарата. При наличии небольших и множественных кондилом вульвы и влагалища отмечено значительное уменьшение экзофитных образований в размере и общей площади поражения. При цитомегаловирусной инфекции исходно только у 6 пациенток от-

мечались симптомы вульводинии, которые были быстро купированы на фоне терапии глицирризиновой кислотой.

Основной задачей исследования была оценка влияния глицирризиновой кислоты на локальные молекулярно-биологические процессы в половом тракте при вирусных инфекциях. При анализе содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ в цервикальном канале до лечения во всех группах было выявлено, что персистенция вирусной инфекции сопровождалась значительным увеличением уровня Th1-цитокинов, что отражало интенсивность воспалительных реакций в ткани и являлось важным маркером фазы активации вирусной инфекции. При всех типах вирусной инфекции локальные уровни Th1-цитокинов достоверно превышали контрольные значения:

- при генитальном герпесе в I группе уровень IL-1 β был повышен в 33,2 раза, IL-6 – в 3,5 раза, TNF- α – в 4,6 раза и IFN- γ – в 3,6 раза;
- при папилломавирусной инфекции во II группе уровень IL-1 β был повышен в 62,4 раза, IL-6 – в 2,4 раза, TNF- α – в 13,6 раза и IFN- γ – в 3 раза;
- при цитомегаловирусной инфекции в III группе уровень IL-1 β был повышен в 18,6 раза, IL-6 – в 1,3 раза, TNF- α – в 3,7 раза и IFN- γ – в 2,8 раз (во всех случаях $p < 0,05$ по отноше-

нию к контрольным значениям).

Уровни регуляторных противовоспалительных Th2-цитокинов IL-4 и IL-10 во всех группах до лечения были ниже контрольных значений, что свидетельствует об индуцированном вирусами угнетении системы противовоспалительной защиты ткани, однако эти изменения были достоверно не значимы – $p > 0,05$ (рисунки: 1, 3, 5).

При анализе системы тканевых протеолитических ферментов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов как ключевых эффекторов тканевого ремоделирования и важных маркеров воспалительного процесса во всех группах выявлено повышение локальной активности MMP-1 (рисунки: 2, 4, 6).

После курса терапии глицирризиновой кислотой локальные уровни Th1-цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ в цервикальном канале достоверно снизились до контрольных значений, при этом динамика изменений была особенно показательна в I группе пациенток с генитальным герпесом, где исходная интенсивность воспалительных реакций была максимальной (рисунки 1, 3 и 5).

Терапия глицирризиновой кислотой привела к усилению защитного потенциала слизистой оболочки – к активации противовоспалительных Th2-цитокинов, при этом уровни IL-4 и IL-10 повысились, в ряде случаев превысив контрольные значения. При применении плацебо уровни провоспалительных Th1-цитокинов и регуляторных Th2-цитокинов незначительно колебались за счет волнообразности самого вирусного инфекционного процесса, но достоверно не изменились ($p > 0,05$ во всех группах по сравнению с исходными значениями и контролем).

При анализе действия глицирризиновой кислоты на уровень тканевых матричных металлопротеиназ выявлено достоверное снижение после лечения активности протеолитических ферментов до контрольных значений:

- в I группе уровень MMP-1 снизился в 2,25 раза ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям),
- во II группе – в 1,9 раза ($p < 0,05$



7. Pompei R, Flore O, Marshall M.A.: Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 281: 689-690, 1979

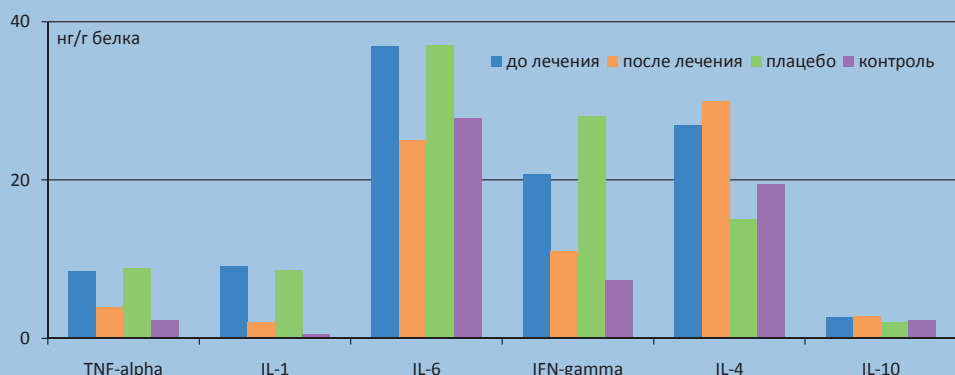


Рисунок 5. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при цитомегаловирусной инфекции

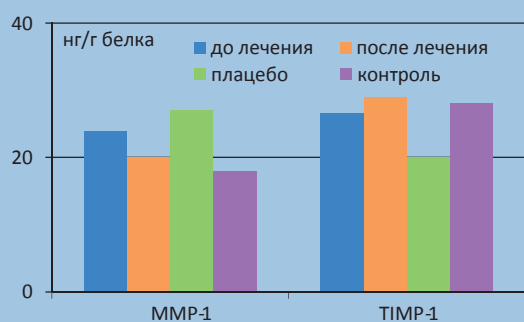


Рисунок 6. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при цитомегаловирусной инфекции

Терапия препаратом привела к повышению протективных свойств слизистой оболочки – выявлено повышение до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ: уровень TIMP-1 достоверно повысился в I и II группах ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям).

На фоне применения плацебо во всех группах отмечено дальнейшее прогрессирование нарушений в системе MMP-1/TIMP-1 с активацией матриксных металлопротеиназ и снижением содержания тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая персистенция вирусных агентов в слизистых оболочках приводит к нарушению медиаторных взаимодействий, из-

менению ангиоархитектоники ткани, активации факторов роста, которые, в свою очередь, активируют процессы пролиферации клеток и ангиогенез. При нарушении медиаторных взаимодействий и клеточного ансамбля иммунный барьер слизистых оболочек и кожи неполноценен, что приводит к активации условно-патогенной флоры, присоединению вторичной инфекции и в конечном итоге к усилению воспалительного процесса.

Применение глицирризиновой кислоты при вирусной инвазии привело к нормализации локального соотношения цитокинов Th1 и Th2 типов: уровни ключевых провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ снизились до контрольных значений, уровни противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 повысились, что доказывает выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект препарата. Одновременно было выявлено нормализующее влияние глицирризиновой кислоты на систему матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов со снижением патологического литического потенциала инфекционных агентов. Таким образом, показано антидеструктивное и протективное действие препарата.

В целом глицирризиновая кислота может быть успешно использована в комплексной терапии вирусных инфекций гениталий. Применение препарата разрешено в период беременности и кормления грудью. 

по отношению к исходным значениям),

- в III группе – уровень MMP-1 снизился незначительно ($p > 0,05$).

Литература

- Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. док. мед. наук. М., 1997: С. 41.
- Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии. 1996; № 6: С. 3-7.
- Шубич М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии. 1997; №2: С. 3-8.
- Carr D.J., Tomanek L. Herpes simplex virus and the chemokines that mediate the inflammation // Curr Top Microbiol Immunol. 2006; Vol. 303: 47-65.
- Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No. RR-11).
- Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing // Int J Biochem Cell Biol. 2008. – №40 Vol 6-7. – p. 1334-1347.
- Gordon J.D., Speroff L. Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility // PA.: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 515.
- Kim K.W., Romero R., Park H.S. A rapid metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes // Am J Obstet Gynecol. 2007; №197, Vol. 3: 292.
- Le N.T., Xue M. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation // Front Biosci. 2007; №1, Vol. 12: 1475-1487.
- Lee S., Zheng M., Kim B. Role of matrix metalloproteinase-9 in angiogenesis caused by infection with herpes simplex virus // J Clin Invest. 2002; №110, Vol. 8: 1105-1111.
- Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation // Semin Cell Biol. 2008; №19, Vol. 1: 34-41.
- Reynolds J.J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation // Oral Dis. 1996; №2 Vol. 1: 70-76.
- Saalbach A., Arnhold J., Lessig J. Human Thy-1 induced secretion of matrix metalloproteinase-9 and CXCL8 from human neutrophils // Eur J Immunol. 2008; №38, Vol. 5: 1391-1403.
- Stamenkovic I. Extracellular matrix remodeling: the role of matrix metalloproteinases // J Pathol. 2003; Vol. 4: 448-464.
- Straat K., de Klark R., Gredmark S. Infection of human cytomegalovirus alters the MMP-9/TIMP-1 balance in human macrophages // J Virol. 2008; Vol. 22.
- Van Lint P., Libert C. Chemokines and cytokines processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // J Leukoc Biol. 2007; №82, Vol. 6: 135-1381.
- Wuest T.R., Carr D.J. The role of chemokines during herpes simplex virus infection // Front Biosci. 2008; №1, Vol. 13: 4862-4872.
- Yang Y.N., Bauer D., Li H.P. Expression of matrix metalloproteinases in experimental herpes simplex virus keratitis // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2004; №40 (6): 395-399.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Национальное научно-практическое общество
скорой медицинской помощи
Российский государственный медицинский университет

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

IV Национальный конгресс терапевтов

(XX Съезд российских терапевтов)

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Смирнов Дмитрий Анатольевич

Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики
основных терапевтических заболеваний.
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных
терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической
помощи.

В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



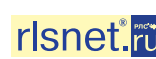
Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции
развития здравоохранения до 2020 года
Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на
догоспитальном этапе
Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного
звена: критерии знаний и стандарт их оценки
Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине
Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

**Генеральные
информационные партнеры:**

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Информационные спонсоры:



И.И. БОЧАРОВА,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ,
А.Н. АКСЕНОВ,
Н.Ф. БАШАКИН,
Т.С. ГУСЕВА,
О.В. ПАРШИНА,
М.В. ТРОИЦКАЯ,
Е.А. ЛЕБЕДЕВА

Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии,

НИИ эпидемиологии
и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

Применение Виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций у беременных с целью профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных

Значительное распространение вирусно-бактериальных инфекций в урогенитальной сфере у женщин во время беременности приводит к росту частоты внутриутробного инфицирования плода, которое обуславливает развитие перинатальных осложнений (3, 7, 8, 14, 15, 16). Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде при урогенитальной инфекции (УГИ) у матерей колеблется в пределах 50-100% и в значительной степени зависит от комплекса лечебно-профилактических мероприятий (1, 12, 13, 15).

Реализация внутриутробной инфекции у новорожденного во многом зависит от его иммунитета (2, 4, 11, 17), на состояние которого существенно влияет состояние здоровья матери. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин во время беременности способствует длительной внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода и приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного (1, 10).

Особенности этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта во время беременности, нарушения функционирования системы интерферона у этого контингента беременных, корреляция измененных параметров ИФС с рядом акушерских и перинатальных осложнений являются показанием для проведения интерферон-корректирующей терапии в комплексе лечения УГИ в третьем триместре беременности. С

этой целью в акушерстве с успехом используется препарат Виферон® (6, 12, 13).

Цель данного исследования – оценка эффективности виферонотерапии в комплексе лечения смешанных УГИ во время беременности на становление иммунитета в онтогенезе и течение периода ранней адаптации у новорожденных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ особенностей анамнеза, течения беременности и родов у женщин с УГИ, а также клиническое и иммунологическое обследование их новорожденных. Основную группу составили 166 беременных, которые в комплексе терапии УГИ во время беременности наряду с этиотропной противомикробной и противовирусной терапией, коррекцией нарушений иммунного статуса, восстановлением колонизационной резистентности получали Виферон® с 28-й недели гестации, и их новорожденные. Группу сравнения составили 80 беременных без интерферонотерапии и их новорожденные.

Всем новорожденным наряду с анализом клинического течения раннего неонатального периода было проведено иммунологическое обследование, включающее определение фенотипической характеристики лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, фагоцитарной функции нейтрофилов, интерферонов и цитокинового статуса.

Иммунофенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии (FACSscan фирмы Becton Dickinson) двойным окраши-

ванием (FITC и PE) после их специфического связывания моноклональными антителами отечественного производства («МедБиоСпектр» и «Сорбент», Россия) к основным дифференцировочным (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) и активационным (CD25, CD38, HLADR) маркерам. Уровень иммуноглобулинов 3 основных классов (IgG, IgA, IgM) определяли с использованием моноспецифических сывороток (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Россия) методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Manchini. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по их поглотительной способности убитой взвеси Staph. Aureus Lepin (Государственный институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, Россия).

Исследование ИФС проводили методом, предложенным С.С. Григорян и Ф.И. Ершовым с определением сывороточного ИФН в цельной крови, способности лейкоцитов к продукции α -ИФН индукцией вирусом болезни Ньюкасла (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Россия), способности лимфоцитов к продукции γ -ИФН индукцией стафилококковым энтеротоксином А (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН).

Исследование концентраций цитокинов (пкг/мл) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента (5) в стимулированных культурах клеток крови новорожденных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной оценке этиологии УГИ (таблица 1) у матерей 2 групп было установлено, что чаще Виферон® использовался при лечении герпесвирусных инфекций: ЦМВИ и ВПГ-2 инфекции.

Обратная закономерность применения Виферона была выявлена при терапии неспецифических УГИ бактериальной этиологии. Стадия инфекционного урогенитального процесса (таблица 2) не оказывала влияния на частоту использования Виферона во время беременности.

УГИ, диагностированную во 2-м триместре беременности, чаще лечили с использованием Виферона; при постановке диагноза УГИ в 3-м триместре беременности Виферон® применялся реже, что, по-видимому, было обусловлено поступлением беременной в стационар уже для родоразрешения (таблица 3).

По течению настоящей беременности (таблица 4) сравниваемые группы статистически не отличались, лишь многоводие, являющееся одним из антенатальных диагностических критериев ВУИ, чаще выявлялось у беременных без интерферонотерапии. Оценка состояния плода к моменту родоразрешения достоверно чаще свидетельствовала о его удовлетворительном состоянии у беременных с интерферонотерапией.

Роды (таблица 5) у матерей основной группы протекали с меньшим числом осложнений, чем в группе без применения Виферона.

При исследовании состояния иммунитета у новорожденных в первые сутки жизни, после виферонотерапии матери (таблица 6), отмечалась тенденция к нормализации количества лимфоцитов, повышались уровни зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и клеток-продуцентов ИЛ-2, и они были выше, чем в группе контроля.

При одинаковом уровне СД8 в обеих обследованных группах увеличение числа Т-хелперов приводило к повышению иммунорегуляторного индекса.

Несмотря на лечение Вифероном матерей, сохранялось высоким количество ранних предшественников Т-и В-лимфоцитов, клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2, свидетельствующих о сохраняющейся активации клеточного

Таблица 1. Этиология УГИ беременных женщин в зависимости от виферонотерапии

Микроорганизмы n (%)	Группа сравнения n = 80	Основная группа n = 166	Достоверность p
ЦМВ	23 (28,7)	88 (53)	0,0005
ВПГ-2	28 (35)	123 (74)	< 0,0001
Хламидии	17 (21,2)	38 (22,8)	0,72
Уреаплазмы	17 (21,2)	28 (16,8)	0,45
Микоплазмы	6 (7,5)	9 (5,4)	0,35
Кандидоз	3 (3,7)	8 (4,8)	0,73
Неспецифические УГИ	21 (26,2)	18 (10,8)	0,003

Таблица 2. Стадия УГИ у женщин к моменту родоразрешения в зависимости от виферонотерапии

Группы	Стадии УГИ n (%)			
	Латентная	Ремиссия хронической	Обострение хронической	Острая
Сравнения n = 80	2 (2,5)	28 (35,0)	28 (35,0)	12 (15,0)
Основная n = 166	22 (13,2)	66 (39,0)	55 (33,1)	25 (15,1)
достоверность	0,01	0,54	0,76	1,0

Таблица 3. Виферонотерапия и время выявления УГИ у матерей

группы	До беременности n (%)	1-й триместр, n (%)	2-й триместр, n (%)	3-й триместр, n (%)
Сравнения n = 80	22 (27,5)	7 (8,7)	12 (15)	36 (45)
Основная n = 166	29 (29,5)	25 (15,1)	60 (36,1)	29 (17,5)
Достоверность p	0,75	0,19	0,008	< 0,00001

Таблица 4. Виферонотерапия и течение беременности у женщин

Показатели n (%)	Группа сравнения n = 80	Основная группа n = 166	Достоверность p
Гестоз	18 (22,5)	33 (19,8)	0,72
Угроза прерывания	38 (47,5)	82 (49,3)	0,88
Анемия	23 (28,7)	32 (19,2)	0,07
ОРВИ	11 (13,7)	14 (8,4)	0,14
Многоводие	12 (15)	13 (7,8)	0,09
Плацентит	7 (8,7)	25 (15)	0,19
Удовлетворительное состояние плода	38 (47,5)	123 (74)	0,0001

Таблица 5. Течение родов в зависимости от виферонотерапии

Показатели % (n)	Группа сравнения n = 80		Основная группа n = 166		Достоверность, р
Самопроизвольные	82,5	66	80,7	134	0,85
Оперативные	17,5	14	18,6	31	0,85
Слабость родовой. деятельности	21,2	17	9	15	0,009
Дородовое излитие вод	11,2	9	7,8	13	0,44
Хориоамнионит	5	4	0	0	0,004
Гипоксия острая	6,2	5	1,8	3	0,1
Гипоксия хроническая	8,7	8	1,8	3	0,01

иммунитета ребенка к моменту рождения (4).

Интерферонотерапия у матери приводила к нормализации экспрессии HLA-DR антигена мононуклеарными клетками крови новорожденных, обеспечивающих презентацию антигена Т-хелперам и контакт с

клетками-мишенями. Сравнительный анализ субпопуляций лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности показал, что на фоне терапии Вифероном во время беременности происходила нормализация уровней ЕК и клеток с фенотипом CD16 + CD8 +, а также отмечалась тенденция к увели-



Таблица 6. Количественные и функциональные показатели клеточного иммунитета у новорожденных в 1-ые сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матерей

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	15,3 (10,1-16,3)	12,2 (9,7-15,6)	17,8 (12,4-20,1)
Лимфоциты %	33,1 (25,5-37,5)	27,3 (24,1-33,5)	36,8 (32,1-42,5)
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	3,7 (2,1-4,8)	3,8 (2,03-4,7)	5,2 (3,3-7,1)
CD3 + %	67,2 (51,8-75,6)	44,1 (34,3-52,7)	50,9 (41,8-62,0)
CD3 + $\times 10^9/\text{л}$	3,4 (1,8-4,7)*	1,2 (0,6-2,1)	2,9 (1,8-4,2)
CD4 + %	47,1 (38,7-54,3)	28,85 (18,1-39,0)	40,8 (27,5-52,3)
CD4 + $\times 10^9/\text{л}$	0,9 (0,3-1,6)*	0,32 (0,15-0,56)	1,2 (0,42-1,9)
CD8 + %	12,0 (7,4-18,5)**	11,85 (7,2-14,5)	19,6 (14,8-22,6)
CD8 + $\times 10^9/\text{л}$	0,41 (0,26-1,4)	0,17 (0,05-0,26)	0,64 (0,18-1,3)
ИРИ	3,1 (2,45-4,25)	2,45 (1,65-3,5)	2,1 (1,8-2,9)
CD16 + %	6,6 (4,4-12,5)*	11,9 (5,8-15,0)	5,8 (2,8-8,2)
CD16 + $\times 10^9/\text{л}$	0,16 (0,1-0,43)*	0,4 (0,21-0,61)	0,37 (0,2-0,46)
CD38 + %	51,2 (39,0-72,3)**	57,2 (42,3-75,1)	34,5 (23,5-52,9)
CD25 + %	4,4 (1,7-8,7)**	3,85 (1,5-6,9)	1,5 (0,3-4,8)
HLADR + %	6,5 (3,5-11,75)	4,1 (2,5-7,4)	7,6 (4,5-10,1)
Продуц. ИЛ-2 %	37,8 (24,5-43,2)*	12,0 (8,1-16,9)	28,6 (19,4-35,2)
CD16 + CD8 + %	1,9 (0,8-2,9)	2,5 (1,4-4,5)	1,3 (0,4-2,1)
CD8+DR+%	9,7 (6,1-15,0)	8,3 (5,8-13,5)	13,4 (8,7-16,0)

Примечание: *достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения; **достоверность $p < 0,05$ с контролем**Таблица 7. Показатели гуморального звена иммунитета у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери**

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
CD20 + %	4,8 (2,75-7,3)**	4,65 (2,9-6,7)	14,7 (9,8-15,6)
CD20 + $\times 10^9/\text{л}$	0,14 (0,1-0,38)**	0,15 (0,1-0,3)	0,8 (0,34-1,2)
IgG, г/л	9,96 (5,4-14,0)	8,0 (4,5-12,5)	10,6 (8,4-14,7)
IgA, г/л	0,06* (0-0,23)**	0,12 (0-0,65)	0,02 (0-0,15)
IgM, г/л	0,34* (0-0,58)**	0,6 (0-0,8)	0,12 (0-0,2)

Примечание: *достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения; **достоверность $p < 0,05$ с контролем**Таблица 8. Показатели нейтрофильного фагоцитоза у новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери**

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	8,5 (6,2-12,6)*	6,7 (5,3-10,3)	11,4 (7,8-14,2)
Сегментоядерные нейтрофилы %	48,0 (42,0-54)	45,3 (41,1-52)	63,8 (58,7-67,2)
Палочкоядерные нейтрофилы %	14,0 (9,0-21)**	13,5 (8,8-20,)	6,6 (3,2-10,4)
Процент фагоцитоза	45,6 (34-61)	41,2 (33,0-57)	55,1 (47,5-62,5)
Фагоцитарное число, ч.м.т.	3,8 (2,3-4,6)**	2,6 (2,05-3,35)	8,3 (5,8-11,2)

Примечание: **достоверность $p < 0,05$ с контролем

чению фракции клеток с фенотипом активированных цитотоксических лимфоцитов (CD8 + DR +).

В гуморальном звене иммунитета (таблица 7) сохранялось низким число дифференцированных В-лимфоцитов, обусловленное, по-видимому, повышенным апоптозом их незрелых предшественников на фоне высоких доз антигена при внутриутробном инфицировании (4, 11, 17). Отмечалось увеличение уровня IgG за счет его трансплацентарного переноса из крови матери и снижение уровней IgA и

IgM (0,06 г/л и 0,2 г/л, соответственно), хотя их значения и превышали показатели контрольной группы.

При оценке антимикробного потенциала клеток (таблица 8) новорожденных после виферонотерапии матери отмечалось уменьшение дефицита нейтрофилов и некоторое повышение фагоцитарного индекса, однако их значения оставались достоверно ниже аналогичных показателей контрольной группы.

Не было выявлено влияния интерферонотерапии у матери на про-

цент незрелых нейтрофилов, которые оставались значительно выше показателей группы контроля.

При оценке ИФС (таблица 9) у новорожденных, матерей которых лечили Вифероном, было отмечено повышение способности лимфоцитов к продукции γ -ИФН почти в 2 раза по сравнению с детьми, чьи матери не получали Виферон® во время беременности.

Способность лейкоцитов к продукции α -ИФН на фоне лечения матери снижалась и приближалась к таковой у новорожденных контрольной группы. Уровни сывороточного ИФН у новорожденных всех обследованных групп достоверно не отличались.

При анализе продукции медиаторов иммунного ответа (таблица 10) было установлено, что виферонотерапия матери приводила к повышению стимулированной продукции цитокинов с провоспалительной направленностью и уменьшению индуцированной продукции ИЛ-4 у новорожденных.

Оценка состояния про- и противовоспалительных цитокинов на основании индуцированной продукции γ -ИФН и ИЛ-4 позволила выявить их разнонаправленную динамику у детей на фоне использования Виферона в комплексе терапии УГИ у матерей с сохранением баланса про- и противовоспалительных цитокинов к моменту рождения.

Таким образом, лечение Вифероном в комплексной терапии дородовой подготовки беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта способствовало антенатальной иммунокоррекции у плода, проявлявшейся повышением стимулированной продукции лимфоцитами γ -ИФН, увеличением числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, клеток-продуцентов ИЛ-2, что характеризовало нормализацию иммунорегуляторных механизмов Th1 иммунного ответа.

Кроме того, лечение Вифероном беременных снижало антигенную стимуляцию иммунитета у плода, что приводило к снижению количества ЕК, клеток с фенотипом CD16 + CD8 +, а также уровней IgA и IgM, которые, однако, оставались повышенными. Нормализовалась экспрессия HLADR



ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ

УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И

ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ



суппозитории мазь и гель **ВИФЕРОН**®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами



ферон

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098 г.Москва, ул. Гамалеи, дом 18, корп. А

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии

им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

тел/факс (495/499) 193-3060, 193-4332, 193-5558

e-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su

Таблица 9. Показатели ИФС у новорожденных в 1-ые сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери

Показатели МЕ/мл	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Сывороточный ИФН	3,9 3,9-8	4 3,9-8	3 2,0-8
α -ИФН	64 32,0-128	128 64-256	48 16-96
γ -ИФН	6 4-16	4 3,9-6	8 4-12

Примечание: *достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения**Таблица 10. Индуцированная продукция иммуноцитоклинов у новорожденных в 1-ые сутки жизни в зависимости от виферонотерапии матери**

Группы п	Показатели пкг/мл					
	α -ИФН	γ -ИФН	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-6	ФНО- α
Сравнения, n = 42	54,3 42,9-152,6	20 11,4-21,3	49,6 17,5-66,3	41,6 24-64,3	1036 630-1685	68,8 49,3-168,7
Основная, n = 49	247,6* 144,9-419,5	25,6 22,4-28,7	175,7* 121,0-493,5	27,5 11,9-40,1	3570* 2105-5420	237* 186,2-457,9
Контроль, n = 10	176,6 85,6-314,2	22,1 16,7-32,3	198,7 133,8-390,8	20,5 11,9-28,3	3120 1976-6235	249,1 168,7-457,9

Примечание: *достоверность $p < 0,05$ с группой сравнения**Таблица 11. Частота и характер патологических состояний у новорожденных в раннем периоде адаптации в зависимости от виферонотерапии матери**

Показатели п (%)	Группы		Достоверность p
	Основная n = 166	Сравнения n = 80	
Тяжелые ВУИ	20 (12)	16 (20)	0,09
Среднетяжелые ВУИ	15 (9)	14 (17,5)	0,04
ЗВУР	22 (13,3)	18 (22,5)	0,07
Морфо-функциональная незрелость	20 (12)	15 (18,8)	0,14
Асфиксия	21 (12,7)	19 (23,8)	0,03
Поражения ЦНС	35 (21)	38 (47,5)	< 0,00001
Здоровы	114 (68,7)	28 (35)	< 0,00001
Умерли	0	2 (2,5)	0,03

антигена мононуклеарными клетками крови новорожденных, обеспечивающих презентацию антигена Т-хелперам и контакт с клетками-мишенями.

Виферонотерапия матери способствовала увеличению стимулирован-

ной продукции иммуноцитоклинов с провоспалительной направленностью и уменьшению индуцированной продукции ИЛ-4.

Положительный клинический эффект антенатальной иммунокоррекции Вифероном характеризовался

снижением частоты инфекционных осложнений у новорожденных в 1,5 раза, как за счет тяжелых форм (с 20% до 12%), так и за счет локальных инфекционных процессов (с 17,5% до 9%), а также патологии неинфекционного характера – асфиксии при рождении с 23,75% до 12,65%, гипоксически-ишемических поражений ЦНС с 47,5% до 21%, ЗВУР с 22,5% до 13,25%, морфо-функциональной незрелости 18,75% до 12% (таблица 11).

В целом после виферонотерапии матерей во время беременности отмечено статистически значимое улучшение состояния здоровья их новорожденных (количество здоровых детей увеличилось с 35% до 68,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинко-иммунологическая эффективность Виферона в комплексной терапии УГИ у матерей во время беременности выразилась в снижении антигенной нагрузки и антенатальной иммунокоррекции у их новорожденных, что приводило к снижению частоты патологических состояний у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Положительный клинко-иммунологический эффект антенатальной иммунокоррекции Вифероном необходимо учитывать как при разработке критериев прогноза реализации внутриутробной инфекции в раннем неонатальном периоде, так и при определении показаний к проведению иммунокорригирующей терапии у новорожденных. 

Литература

- Абаева З.Р. Влияние Виферона на иммунитет новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса // Дисс. к. м. н. М.: 2001.
- Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Иммунология перинатального периода (проблемы и перспективы) // Педиатрия. 2001; № 4, с. 4-8.
- Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции // М.: Медицина. 2000; с. 287.
- Дегтярева М.В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации // Автореф. дисс. д.м.н., М.: 2000. С. 47.
- Котов А.Ю. Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов при воспалительных процессах // Дисс. к.м.н., СПб.: 1999.
- Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Росс. вест. перинатол. и педиатр. 1999; т. 44, № 3, с. 36-43.
- Перинатальные инфекции: Практическое пособие под ред. А.Я.Сенчука, З.М. Дубосарской // М.: МИА, 2005; с. 318.
- Радзинский В.Е., Чистякова М.Б. TORCH-комплекс и его роль в перинатологии // Акуш. и гинек. 1992; № 8-12, с. 4-7.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Матви-енко Н.А. Внутриутробные инфекции: Учебное пособие // М.: МИА, 2006; с. 176.
- Сухих В.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунология и генитальный герпес // Н.Новгород: НГМА. 1997; с. 224.
- Таболкин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Бахтияев К.К. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. // Int. J. on Immunorehabilitation. 1997; № 6, с. 112-122.
- Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика) // Автореф. дисс. д. м.н. М.: 2000; с. 48.
- Федотова А.В. Профилактика и прогнозирование внутриутробной инфекции плода у беременных, страдающих уро-генитальными и бронхолегочными заболеваниями // Автореф. дисс. к.м.н. М.: 1998; с. 28.
- Фриз К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. // М.: Медицина. 2003; с. 424.
- Hallman M. Intrauterine infections and the fetus // Duodecim. 1999; Vol. 115 (14): 1437-1438.
- Mladina N., Mehik G., Pasic A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity // Med. Arch. 2000; Vol. 54 (5-6): 273-276.
- Raes M., Alliet P., Gillis P., Zimmermann A., et al. Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with five days after birth // J. Pediatr. 1993; 123 (3): 465-467.

Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии

II Всероссийский Конгресс



**24–27 ноября
2009 года**

Москва

ул. Ак. Опарина, 4.

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

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Российская Ассоциация специалистов перинатальной медицины
Российский Государственный Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова
Федерация анестезиологов и реаниматологов России
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

**и Специализированная
выставочная экспозиция**

М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru www.mediexpo.ru



ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:

В рамках X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя», прошедшего 29 сентября – 2 октября в Москве, состоялся научный симпозиум «Папилломавирусная инфекция: проблемы и решения», организованный фармацевтической компанией «Тева». Мероприятие вызвало большой интерес. Научный симпозиум посетили более 300 врачей из разных городов России.



Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это наиболее частая сексуально-трансмиссивная инфекция. По эпидемиологическим оценкам, в мире инфицировано 9-13% населения, или приблизительно 630 млн человек. Эти данные получены на основании обнаружения ДНК ВПЧ в цервикальных мазках. Риск инфицирования ВПЧ в течение жизни для сексуально активной женщины превышает 70%. Во всем мире отмечается рост заболеваемости ВПЧ-инфекцией, вызывающей появление генитальных бородавок. Генитальные бородавки были известны еще в Древней Греции и Древнем Риме. В 40-е годы XX в.

была открыта их вирусная природа, в 70-80-х гг. установлено, что существует множество типов папилломавируса. В это же время были открыты высокоонкогенные ВПЧ 16-го и 18-го типов, наиболее часто ассоциируемые с раком шейки матки.

Немецкий ученый-вирусолог Гарольд цур Хаузен выдвинул гипотезу о связи развития рака шейки матки с ВПЧ, которая была подтверждена в дальнейших масштабных исследованиях.

В настоящее время известно 106 патогенных для человека типов ВПЧ, различаемых онкогенными свойствами. ВПЧ – мелкие ДНК-

содержащие вирусы, особенностью которых является пролиферативное влияние на эпителиоциты кожи и наружных слизистых оболочек. Большинство папилломавирусов являются доброкачественными и транзиторными. В случае инфицирования ими наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от ВПЧ. Такой благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы. Однако персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к интраэпителиальным неоплазиям и раку аногенитальной области (рисунки 1). Наиболее частым кли-

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: УРОКИ

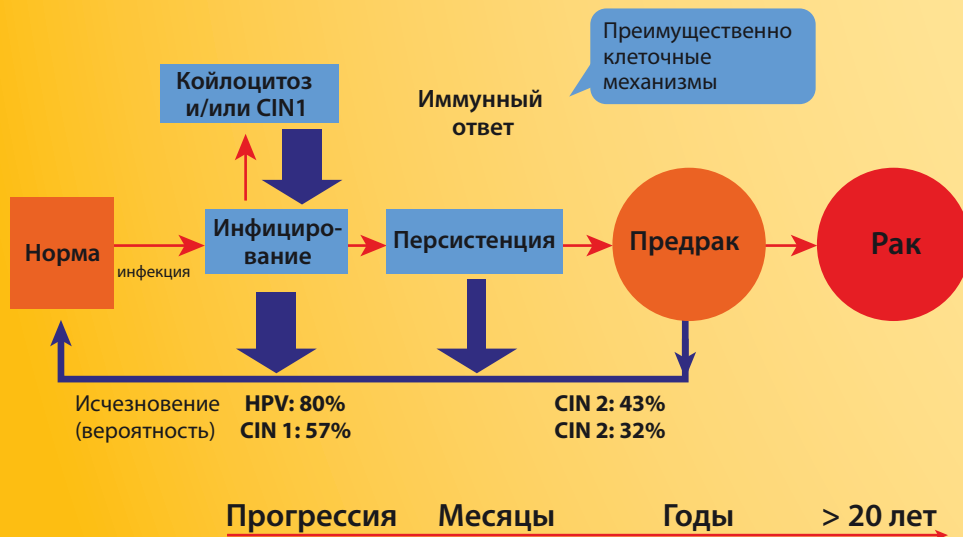


Рисунок 1. Цервикальный канцерогенез

ническим проявлением инфекции онкогенными типами ВПЧ является рак шейки матки (РШМ). РШМ – вторая по частоте злокачественная опухоль в структуре онкозаболеваемости женщин после рака молочной железы. За последнее десятилетие ежегодно в мире диагностируется около 500000 новых случаев цервикального рака, умирает от него более 250000 женщин. Более 80% новых случаев регистрируется в развивающихся странах, где цервикальный рак является ведущей причиной смертности женщин от онкологических заболеваний. В развитых странах, несмотря на интенсивные скрининговые программы, РШМ – второй

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

по частоте в структуре онкологической заболеваемости и смертности у молодых женщин.

Онкогенные типы ВПЧ обнаруживаются практически во всех случаях (99,7%) цервикального рака, но они также ассоциированы с ~ 50% раков влагалища, вульвы и полового члена и с ~ 85% раков анальной локализации. Из 15-20 генитальных типов ВПЧ, классифицированных как онкогенные, наиболее часто с цервикальным раком ассоциированы ВПЧ 16 и 18 типов.

Клиническим проявлением папилломавирусной инфекции ВПЧ типами низкого риска являются генитальные кондиломы, более чем в 90% обусловленные ВПЧ 6 или 11 типов. Несмотря на доброкачественный характер, генитальные кондиломы вызывают значительный физический и психологический дискомфорт и обычно требуют неоднократных визитов к врачу для диагностики и лечения.

Более 50 лет единственной реальной профилактикой РШМ являлась вторичная профилактика – цервикальный скрининг, направленный на своевременное выявление и ле-

экспрессии в качестве рекомбинантного протеина в гетерологичной эукариотической системе. VLP морфологически идентичны ВПЧ вириону и стимулируют продукцию типоспецифичных антител. Поскольку VLP не содержат вирусного генетического материала, риск онкогенной прогрессии и продуктивной инфекции при вакцинации отсутствует.

В результате последующих многолетних экспериментальных и клинических исследований в 2006 г. была зарегистрирована первая в мире вакцина против ВПЧ – Гардасил. Вакцина Гардасил способна предотвратить до 80% всех случаев цервикального рака и абсолютное большинство аногенитальных папиллом.

Однако наряду с вакцинацией для решения проблемы лечения ВПЧ-инфекций необходимы и эффективные лекарственные средства. В настоящее время нет единого международного стандарта лечения ВПЧ-инфекции. Продолжаются поиски наиболее эффективных, малотравматичных и безопасных методов терапии. Как известно,



Г.Н. Минкина, д.м.н., профессор, МГМСУ

ПРОШЛОГО, ПРОБЛЕМЫ БУДУЩЕГО

чение заболеваний, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. В конце XX в. доказательство роли ВПЧ в этиологии цервикального рака привело к пониманию, что иммунизация для предупреждения инфекции наиболее распространенными типами ВПЧ может стать стратегией первичной профилактики цервикального рака и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Развитие вакцинных программ началось после того, как несколькими академическими группами было открыто, что L1 капсидный протеин папилломавируса может формировать вирусоподобные частицы (virus-like particle – VLP) при

состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, и потому оправданным является изучение эффективности применения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Среди лекарственных средств для лечения ВПЧ-инфекции привлекает внимание препарат Изопринозин. Он подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов за счет связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия, препарат обладает и иммуномодулирующими свойствами. Изопринозин стимулирует неспецифический иммунитет, усиливает

продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток. Обладая отчетливым иммуномодулирующим действием, Изопринозин хорошо зарекомендовал себя в терапии различных вирусных инфекций, в том числе в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированной патологии, о чем свидетельствуют многочисленные данные и обширная литература. Изопринозин продемонстрировал высокую эффективность при монотерапии и комбинированном лечении всего спектра заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

РОЛЬ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время в морфологической структуре патологии шейки матки 71% составляют фоновые предраковые заболевания. Безусловно, фактором риска развития рака шейки матки (РШМ) является папилломавирусная инфекция.

Среди основных методов терапии фоновых и предраковых заболеваний шейки матки выделяют физические и химические.

Эффективность хирургического иссечения зоны трансформации, электрохирургических методов, криодеструкции, лазеровапоризации в зависимости от дефекта тка-

ни и уровня поражения составляет от 60% до 95%, рецидивы – до 25%. Эффективность химического метода достигает 70%, рецидивы возникают у 40% пациентов. У цитотоксических препаратов эффект составляет 75%, рецидивы – 20%. Однако ограничивает их применение токсичность препаратов. Чтобы повысить результативность лечения, необходимо использование иммуномодуляторов, действующих на местном или системном уровне. Чтобы выбрать наиболее эффективное лекарственное средство из многочисленных препаратов, представленных на российском рынке, нами было проведено исследование, в котором оценивалась **эффективность и переносимость препарата Изопринозин** в комплексном лечении больных с интраэпителиальными неоплазиями различной выраженности и преинвазивным РШМ, а также среди больных с рецидивом данных заболеваний, инфицированных ВПЧ 16, 18 типов.

В рамках исследования проведены сбор анамнеза, гинекологический осмотр с кольпоскопическим исследованием, забор материала для бактериологического исследования с ПЦР-диагностикой. При выявлении ВПЧ 16 и 18 типов было назначено противовирусное лечение: Изопринозин 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, контрольное обследование проводили через 10-14 дней. При повторном обнаружении ВПЧ назначали 2-й курс лечения. Возможно проведение и 3 курсов терапии. В таком случае при смешанной флоре влагалища Изопринозин необходимо сочетать с антибиотиками. При эпителиальной дисплазии легкой и умеренной степени выполняется криодеструкция или лазеровапоризация, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени CIN III и Carcinoma in situ – конизация шейки матки.

Было обследовано 54 пациентки с CIN I-III, Carcinoma in situ. Из них инфицированы ВПЧ 16 и/или 18 типов – 45 (83,3%) больных, которые были разделены на три группы:

- группа А – 20 больных эпителиальными дисплазиями I-II степени;
- группа Б – 15 больных тяжелой дисплазией или преинвазивным РШМ;
- группа С – 10 больных с рецидивами дисплазии или Carcinoma in situ в оставшейся части шейки матки.

Средний возраст пациенток составил $32,3 \pm 2,7$ лет. Гистологический тип опухоли: легкая дисплазия была обнаружена у 13 пациенток (28,9%), умеренная дисплазия – у 10 (22,2%), тяжелая дисплазия – у 12 (26,7%), Carcinoma in situ – у 10 (22,2%). Общее состояние по шкале ВОЗ: 0 – у 43 пациенток (95,5%), 1 – у 2 (4,5%). Лечение назначалось следующим образом: 1 курс Изопринозина прописан 35 пациенткам (77,8%), 2 курса – 9 (20%), 3 курса – 1 (2,2%). Побочные реакции – тошнота, аллергия, слабость, головная боль – проявлялись в легкой степени.

Результаты исследования. У 77,8% пациенток после одного 10-дневного курса лечения препаратом Изопринозин вирус не обнаружен. 20% больных потребовалось 2 курса лечения с 2-недельным интервалом. У 1 (2%) пациентки вирус определялся после 2 курсов лечения и операции, что потребовало проведения 3-го курса лечения. При ежемесячном контрольном исследовании время без рецидива инфекции – не менее 12 месяцев. Во всех случаях не было отмечено побочных реакций, связанных с проводимой терапией.

Уже на стадии интраэпителиальной неоплазии монотерапия препаратом не может остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки не содержат вирус в традиционном понимании. Клетки должны быть удалены любым из известных методов. Противовирусное лечение – важная составляющая часть для предотвращения персистенции ВПЧ-инфекции и рецидива заболевания. Таким образом, Изопринозин является эффективным противовирусным препаратом в комплексной терапии больных с предраковой патологией шейки матки. 



А.Г. Кедрова, д.м.н., профессор,
Институт повышения квалификации ФМБА России

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



**Уникальное двойное действие
- противовирусное и иммуномодулирующее**

- **подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов**
- **восстанавливает иммунитет**

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»
тел.+7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

TEVA

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ: ПРЕИМУЩЕСТВА



М.А. Гомбург, д.м.н., профессор, МГМСУ

Клинические проявления ВПЧ-инфекции весьма вариабельны, но ассоциированные с ВПЧ заболевания видны «невооруженным глазом». К их числу относятся бородавки (остроконечные кондиломы, вульгарные бородавки); а также симптоматические цервикальные внутриэпителиальные неоплазии на ранних стадиях – койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы). Различные типы ВПЧ связаны с разными видами поражений, их классифицируют на разновидности высокого и низкого онкологического риска. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты рака шейки матки (РШМ) у женщин репродуктивного возраста в связи с высокой распространенностью онкогенных типов ВПЧ. Профилактика РШМ имеет большое значение. Для женщин до 26 лет вакцинация Гардасилом и Цервариксом с точки зрения профилактики дисплазий достигает почти 100%-ной эффективности. Однако, к сожалению, в настоящее время не существует средств и методов, способных обеспечить полную защиту от ВПЧ-

инфекции.

Консультирование – первый и важнейший этап ведения больных с выявленной ВПЧ-инфекцией. При инфицировании ВПЧ необходим кольпоскопический (в том числе с окраской раствором Люголя или раствором уксусной кислоты) и цитологический контроль (цитологические тесты по Папаниколау) независимо от выявленного типа вируса и наличия клинических проявлений. Периодичность обследования обсуждается с гинекологом в зависимости от степени онкогенности выявленных типов ВПЧ, результатов кольпоскопии и цитологии (при выявлении дисплазий – не реже, чем 1 раз в 4-6 мес.).

В настоящее время в арсенале практикующих врачей имеется множество методов удаления аногенитальных бородавок: деструктивные – физические (электрокоагуляция, лазерная терапия, криодеструкция) и химические (трихлоруксусная кислота, солкодерм); цитотоксические – лечение подофиллотоксином; иммунологические – использование интерферона и его индукторов. В комбинированном лечении соче-

тают деструкцию и иммунотерапию. Однако любое лечение аногенитальных бородавок в данный момент субоптимально, поскольку направлено только на избавление от эпидермальных разрастаний, а не на элиминацию ВПЧ. При всех формах ВПЧ-инфекции желательно наряду с местным лечением проводить общее противорецидивное лечение, рекомендуемое врачом. К каждому пациенту, у которого был выявлен ВПЧ, должен быть индивидуальный подход: необходимо подбирать наиболее оптимальное решение в каждом конкретном случае.

В отсутствие стандартов терапии назначение лечения, направленное на элиминацию ВПЧ, рекомендуется после подписания пациентом информированного согласия.

Согласно Европейскому руководству по дерматовенерологическому лечению, рекомендуется использовать при ВПЧ-инфекции иммунотерапию:

- иммуномодуляторы – гликофосфопептиды, циметидин, инозин-пранобекс (Изопринозин);
- агенты, вызывающие контактный дерматит – динитрохлоробензин (ДНХБ), дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариковой кислоты и др.;
- модификаторы местного иммунного ответа.

Попав на кожу или слизистые, ВПЧ вызывает пролиферацию клеток эпителия (без продукции вирусных частиц) на уровне базального слоя. Полная репликация вируса происходит только в клетках многослойного плоского эпителия. Поскольку ВПЧ локализуется в эпителиальных клетках, которые постоянно обновляются, можно ожидать самостоятельного исчезновения ВПЧ. Поэтому задача врача с помощью иммунотерапии или других методов сделать так, чтобы вирус не размножался в течение месяца, пока идет замена плоского эпителия.

Таким образом, можно выделить специфические и неспецифические методы воздействия на ВПЧ с целью его элиминации. К неспецифическим методам можно отнести рекомендацию вести здоровый об-

КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

раз жизни, чтобы иметь сохраненный иммунитет, – отказаться от курения, правильно питаться, принимать витамины и биологически активные добавки, соблюдать гигиенические правила и т.д.

Специфические методы – это использование в лечении интерферонов, иммуностимуляторов (Гепон, Иммуномакс), а также иммуностимуляторов с противовирусной активностью (Панавир, Изопринозин).

Один из немногих иммуномодуляторов, который зарегистрирован в большинстве стран Европы, – Изопринозин. Препарат способствует повышению функциональной эффективности противовирусного иммунитета, оказывает непосредственное воздействие на вирус, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет и медиаторы иммунитета. Немаловажно то, что Изопринозин индуцирует созревание и дифференцирование Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцирует индукцию лимфопролиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках, а также модулирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов. Препарат усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов.

Доказано воздействие Изопринозина на гуморальный иммунитет и медиаторы иммунитета. Изопринозин повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента, повышает синтез интерлейкина-1, -2 (ИЛ-1, ИЛ-2), регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, увеличивает секрецию эндогенного γ -интерферона, уменьшает продукцию ИЛ-4 в организме.

Изопринозин обладает прямым противовирусным действием: подавляет репликацию вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженных вирусом клеток и нарушая присоединение адениловой кислоты вирусной РНК.

По данным исследований зарубежных коллег, непосредственно в лечении аногенитальных бородавок в монотерапии Изопринозин показал высокую клиническую эффективность. Комбинация данного препарата с деструктивным лечением позволяет получить практически 100%-ный положительный клинический результат.

В нашем исследовании принимали участие 165 больных с остроконечными кондиломами. Препарат назначался по 3 г в сутки в течение 4 недель. В исследовании Davidson-Parker J. и соавт. (1988) Изопринозин назначали по 3 г/сут. (по 2 таблетки по 500 мг 3 р./сут.) 14-28 дней. В дру-

гом исследовании Sun Kuie Tay (1996) изучалась морфологическая картина эпителия вульвы при назначении Изопринозина и плацебо. Препарат назначали по 1 г 3 р./сут. в течение 6 недель. Эффективность Изопринозина составила 63,5%, плацебо – 16,7%.

Российский опыт применения специфической терапии Изопринозином для воздействия на ВПЧ отражен в исследовании И.В. Шевниной (2009). Пациентам назначали препарат по 1 г 3 р./сут. в течение 10 дней, затем по 0,5 г 3 р./сут. в течение 20 дней. В результате наблюдалось прекращение выделения ВПЧ у 77% больных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и кондиломами при комбинированной терапии. В другом исследовании, проведенном В.Н. Прилепской (2007), Изопринозин назначали 1 г 3 р./сут. в течение 5 дней за 7-10 дней до проведения деструкции. Эффективность сочетания Изопринозина и деструкции составила 65,6%, в то время как деструкции в чистом виде – 46,9%.

Таким образом, зарубежные и отечественные авторы доказали, что использование противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием, в частности Изопринозина, при ВПЧ-инфицировании может способствовать элиминации вируса. 



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ МНОГОЦЕНТРОВАЯ

В 2008 г. фармацевтическая компания «Тева» инициировала программу «Астра», целью которой являлся сбор, мониторинг и обобщение статистической информации об особенностях диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), в условиях рутинной медицинской практики.

В 2009 г. программа «Астра» продолжилась под названием «Астра 2». Проводился сбор эпидемиологических данных не только по папилломавирусной, но и по герпетической и цитомегаловирусной инфекции, поскольку в практике акушера-гинеколога данные инфекции встречаются весьма часто. В программе «Астра 2» приняли участие 161 врач из 25 городов России. Наиболее активно участвовали медицинские работники из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска и Самары. Участники программы – врачи-гинекологи женских консультаций, дерматовенерологи коммерческих медицинских центров и КВД, а также ведомственных поликлиник. Полученные результаты представляют значительный интерес, так как дают возможность оценить реалии амбулаторной гинекологической помощи в ряде регионов нашей страны. В статистическую отчетность было включено 7166 анкет, из которых у 1591 пациента, обратившегося с теми или иными медицинскими проблемами, методом ПЦР вирусная инфекция не выявлена. Вирусы были обнаружены у 5575 человек, из них 4908 – женщины. Дальнейший анализ данных проводился в группе женщин.

Для того чтобы определить вирус и его типы, была проведена ПЦР-диагностика, которая как метод обнаружения ВПЧ достаточно доступна в условиях обычной амбулаторной практики. По данным программы, ВПЧ тип 16 выявлен у 909 женщин, тип 18 – у 690, сочетание ВПЧ 16 и 18 типов – у 539, ВПЧ тип 6 – у 815, ВПЧ тип 11 – у 276, ВПЧ 6 и 11 типов – у 216 женщин. ВПГ 2 типа был обнаружен у 515 пациенток, ВПГ 1 типа – у 15, ВПГ 1 и 2 типов – у 33. ЦМВ выявлен у 138 женщин, комбинация вирусов ВПЧ,

ВПГ и ЦМВ обнаружена у 12 человек. Цитологический метод в диагностике субклинической формы ПВИ наиболее доступный и достаточно достоверный. Определение с помощью ПЦР наличия того или иного типа ВПЧ позволяет прогнозировать течение ПВИ и помогает решить вопрос о том, как часто нужно проводить дальнейшее наблюдение за пациенткой.

Причины, по которым пациенты обращались к врачу, были следующими. Профилактический осмотр прошли 1155 женщин, обследование по бесплодию – 78 женщин, при планировании беременности обследования прошли 548 женщин. Боязнь заболеть раком стала причиной посещения врача для 238 пациенток. Часть женщин (115) попала на прием к доктору для подбора метода контрацепции. С медицинскими жалобами обратились 3820 женщин. К сожалению, данный показатель очень высок. Эти пациентки обратились к врачу уже после появления симптомов заболевания. Жалобы были следующие: вульводиния – 882 женщины, остроконечные кондиломы аногенитальной области – 1415, диспареуния – 517, дизурия – 115, выделения из половых путей – 412, герпетические высыпания – 435.

В результате обследования остроконечные кондиломы аногенитальной области были выявлены у 1415 женщин (28,8%). Субклинические формы ПВИ были диагностированы с помощью кольпоскопического метода у

1516 (30,8%) пациенток, цитологического исследования – у 850 (17,3%), а также гистологического исследования – у 85 (1,7%) и ПЦР-диагностики – у 1815 (36,9%) женщин.

Диагноз CIN I был поставлен у 850 (17,3%) пациенток, CIN II – у 55 (1,1%). Для постановки диагноза были использованы следующие методы: кольпоскопический, цитологический, гистологический, ПЦР-диагностика. Данные показывают большую информативность в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки гистологического метода, в то время как цитологический метод не всегда позволяет дифференцировать реактивные состояния, воспаление и цервикальную интраэпителиальную неоплазию. Кольпоскопия не позволяет точно определить тяжесть степени интраэпителиального поражения.

Герпетическая инфекция была выявлена с помощью ПЦР и клинико-визуального метода у 815 (16,6%) женщин, из них как моноинфекция – в 585 случаях, в сочетании с другими вирусами – в 230 случаях. ВПЧ 1 типа был обнаружен у 37 (0,75%) женщин, ВПЧ 2 типа – у 515 (10,5%). Сочетание ВПЧ 1 и 2 типов было диагностировано у 33 (0,67%) пациенток.

На следующем этапе анализа было проведено распределение пациенток по возрастным группам (**рисунк 2**). В группах 18-25 лет и 26-35 лет обнаружено наибольшее количество поражений остроконечными конди-



ПРОГРАММА «АСТРА 2»

ломами и субклинической формой ПВИ. Причина высокой частоты этих заболеваний, по-видимому, связана с тем, что в данном возрасте женщины активно живут половой жизнью, часто меняют сексуальных партнеров. В группах 26-35 лет и 36-45 лет отмечена наибольшая выявляемость CIN I и CIN II. Данные заболеваемости в зависимости от возраста свидетельствуют о достаточно высокой частоте патологии генитальной системы у наиболее молодого поколения женщин, что вызывает озабоченность состоянием их репродуктивного здоровья.

После обследования пациенткам было назначено лечение. При выявлении вируса папилломы человека, герпетической инфекции проводилась терапия Изопринозином. Продолжительность курса терапии варьировалась от 5 до 28 дней. При этом использовали как монотерапию, так и комбинированную: Изопринозин назначали совместно с деструктивными методами лечения в зависимости от поставленного диагноза. Кроме того применялось местное лечение, а также препараты, которые нормализовали биоценоз влагалища.

Эффективность применения Изопринозина при лечении острококочных кондилом составила 89%

после монотерапии и 96,4% – после комбинированного лечения. Изопринозин, благодаря своему противовирусному действию, способствовал элиминации папилломавирусов и препятствовал рецидивированию процесса. При применении Изопринозина у женщин с ПВИ явления койлоцитарной атипии после лечения уменьшались в 6,8 раз, а явления воспаления – в 5,1 раза.

Отрицательный результат по ПЦР был получен после лечения у женщин с ВПГ в 86% случаев, у женщин с ЦМВ – в 89,2% случаев. При лечении герпетической инфекции было зафиксировано отсутствие рецидивов в ближайшие месяцы у 87% женщин, отсутствие жалоб на проявление герпетической инфекции – у 86% пациенток.

Кроме того, в рамках программы «Астра 2», было проведено анкетирование, в котором оценивались отзывы пациенток о приеме данного препарата, ожидаемом и полученном эффекте после его применения. При анализе данных анкетирования было установлено, что 91% женщин довольны лечением и результатом, 6% пациенток оценили терапию и последствия после нее удовлетворительно, 3% отрицательно отзывались о лечении препаратом Изопринозин, который не оправдал их ожиданий.

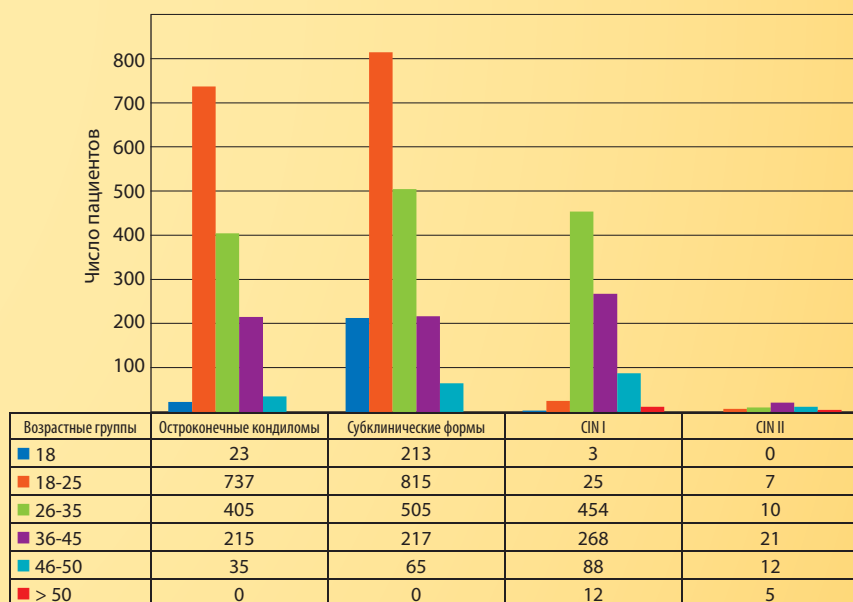


Рисунок 2. Распределение заболеваний, ассоциированных с ПВИ, по возрастным группам

М.Н. Костава, к.м.н., Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Таким образом, анализ результатов общероссийской многоцентровой программы «Астра 2» позволил сделать вывод о высокой распространенности среди женщин репродуктивного возраста папилломавирусной и герпетической инфекций, а также достаточные возможности диагностики ассоциированных с этими инфекциями заболеваний в условиях обычной амбулаторной практики. Кроме того, результаты свидетельствуют о наличии современных методов лечения этой группы заболеваний. Амбулаторные врачи и их пациентки положительно оценили эффективность и переносимость препарата Изопринозин как в монотерапии, так и при его включении в комплексное лечение рецидивирующих вирусных инфекций, встречающихся в практике гинеколога.

Материал подготовила Е. Стойнова

ГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПАТОЛОГИЯ

В рамках X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя», прошедшего 29 сентября – 2 октября в Москве, состоялся научный симпозиум «Генитальные инфекции и патология шейки матки – новые возможности терапии». Мероприятие было организовано при поддержке фармацевтической компании «Нижфарм». Научный симпозиум посетили более 300 врачей из многих регионов России.



РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ДЕСТРУКТИВНЫХ

Прежде чем приступить к деструктивным методам лечения, нужно определиться с патологией шейки матки, которую необходимо подвергать деструкции. Проблема в том, что зачастую врачи неправильно используют терминологию в беседе с пациентом. Например, термин «эрозия шейки матки» медицинский работник употребляет не всегда обоснованно. При обследовании пациентки, заметив небольшое красное пятно, врач называет его эрозией и рекомендует женщине деструкцию этой патологии. Хотя данный метод бывает необоснован. Поэтому я предлагаю подробно рассмотреть заболевания шейки матки. Они бывают: доброкачественные, предраковые и рак.

К доброкачественным относятся: хронический или острый экзо-эндоцервицит, полип цервикального канала, эндометриоз ШМ, эрозия истинная. Последняя может появиться из-за деструктивных методов лечения. Такая эрозия не опасна, другое дело, если она сопровождает злокачественный процесс. Достаточно редкая ситуация, поэтому не стоит всем пациенткам говорить об эрозии шейки матки как о предраковом процессе. Также

к доброкачественным относятся: старые рубцы, выворот, эктропион, лейкоплакия, кондилома, ретенционные кисты. Если говорить о предраковом процессе – это CIN I, CIN II, CIN III.

В настоящий момент в распоряжении врачей несколько различных морфологических классификаций неинвазивных и инвазивных заболеваний ШМ (таблица). Все они дают возможность ориентироваться в той субъективной оценке, которую проводит врач при обследовании. В зависимости от того, как доктор оценит ситуацию, будет выстроена тактика ведения пациента.

Причины развития патологии шейки матки всем хорошо известны. В первую очередь – это воспаление, затем травмы. Еще одна причина – локальная и общая иммуносупрессия, которая способствует активации вируса папилломы человека. Из этого вытекают все проблемы с развитием предракового процесса. Нарушение гормонального гомеостаза также значимо, потому что эпителий шейки матки является гормонально-зависимым.

При диагностике заболеваний шейки матки важная роль принадлежит **цитологии**, потому что данный



М.Н. Костава, к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

ШЕЙКИ МАТКИ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

метод дает возможность оценить состояние эпителия шейки матки. С помощью цитологии мы получаем быстрый результат. На втором месте **кольпоскопия** – этот метод помогает выявить фактор, который может воздействовать на состояние эпителия шейки матки, вызывать хроническое воспаление и предраковые процессы. Далее идет **биопсия** ШМ. Дополнительно к данному методу в некоторых случаях требуется **соскоб из цервикального**

Таблица. Различные морфологические классификации неинвазивных и инвазивных заболеваний шейки матки

PAP-Test (1925)	Дисплазия (1962)	CIN (1975)	Bethesda TBS (1988-91)
Класс 1	норма	норма	норма
Класс 2	атипия	атипия	ASC
Класс 3	Легкая дисплазия	CIN I	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
	Тяжелая дисплазия	CIN III	
Класс 4	Карцинома		
Класс 5	Инвазивный рак	Рак	Инвазивный рак

С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

канала. Он проводится, когда граница стыков эпителия из зон трансформации уходит в цервикальный канал, и мы не можем увидеть, что там происходит. В такой ситуации дополнительно к биопсии необходимо сделать соскоб из цервикального канала. Последним пунктом я выделила **морфологическое исследование**.

После диагностики заболеваний ШМ врач выбирает тактику ведения пациента. ASCUS – (атиписические клетки неясного значения) – данная тактика больше выжидательная, особенно, если ВПЧ высокоонкогенного типа не выявляются и данные Дайджин-теста указывают на низкий риск развития злокачественного процесса. LSIL – (низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) – удаление патологически измененного участка ШМ. HSIL – (высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) – экцизия, конизация, частичная ампутация шейки матки. Выбор метода лечения во многом зависит от размера патологического участка, его места расположения, от возраста и репродуктивного анамнеза пациентки.

Лечение заболеваний шейки матки должно проходить поэтапно. Первое – это медикаментозное лечение. Оно включает в себя возможности терапии всех нарушений микробиоценоза влагалища. В последующем может быть использована радиоволновая хирургия аппаратом «Сургитрон». Если говорить о лазерной коагуляции или конизации, то данная терапия требует хороших, мощных хирургических навыков и уверенного владения лазерным аппаратом. Поэтому в широкой практике радиоволновой метод становится более предпочтительным. Радиоволновая хирургия приобретает несколько главенствующую роль за счет того, что позволяет удалить участок, с тем чтобы сохранить его для гистологического исследования. Что касается криодеструкции, то на данный момент этот метод не может гарантировать, что измененный участок эпителия полностью подвергся некрозу. Потому что глубину промерзания фактически контролировать невозможно. С другой стороны, метод прост в использовании, не требует особых навыков, легко переносится пациенткой. Фотодинамическая терапия широко используется там, где

есть тяжелые поражения эпителия шейки матки. Использование данного метода оправдано особенно у молодых женщин, т.к. сохраняет анатомио-функциональную целостность шейки матки.

О процессе эпителизации достаточно много споров: когда проводить деструкцию, чтобы это было наиболее эффективно и сопровождалось наименьшим побочным воздействием. Я и мои коллеги выбрали сроки воздействия на ШМ сразу после менструации, до 10-го дня от начала цикла. Если наступает беременность малых сроков, то до менструации невозможно это определить. Поэтому в первые дни, практически сразу после менструации, мы проводим деструктивные методы воздействия. Сроки эпителизации колеблются от 4 до 8 недель, все зависит от того метода, который мы использовали для деструкции. Также учитывается, насколько хорошо мы подготовили пациентку, избавили ее от инфекционного компонента и нормализовали микробиоценоз влагалища. Кроме того, на сроки эпителизации влияют индивидуальные особенности организма больной, потому как привлекать какие-то методы на





период до следующей менструации от момента коагуляции мы считаем нецелесообразным: каждое введение зеркал является травматичным, способствует преждевременному нарушению тех процессов репарации, которые естественно протекают на шейке матки. Поэтому нецелесообразно воздействовать на шейку раньше, чем через месяц после деструктивного метода воздействия.

Довольно часто возникают проблемы эпителизации – длительная эпителизация, которая сопровождается различными осложнениями. Например, очень опасна кровоточивость. В этом случае можно использовать банальные кровоостанавливающие препараты, гемостатическую губку, и добиться хорошего результата. Еще одна проблема – воспалительные процессы. Когда врач проводит деструктивные методы лечения, воспаление верхних отделов гениталий должно быть уже не в острой форме. Однако во влагалище могут

остаться признаки бактериального вагиноза, который будет поддерживать картину хронического воспаления или наоборот. Такая ситуация нарушает процесс эпителизации. Кроме того, может возникнуть патология микробиоценоза, а также нарушение дифференцировки клеток. Самая неприятная проблема – это эндометриоз, которого врачи больше всего боятся, т.к. это заболевание может привести к бесплодию. Стоит также учитывать, что на эпителизацию влияет иммунодефицит и замедление репаративных процессов. Чтобы избежать серьезных последствий, важно проводить профилактику осложнений. Во-первых, это адекватная подготовка пациентки к деструктивным методам лечения. Во-вторых, комплексное обследование. УЗИ необходимо для того, чтобы определить наличие распространенной формы эндометриоза. С помощью анализа крови можно выявить нарушения в системе свертывания крови, полученные данные помогут предотвратить обильные кровотечения, которые могут возникнуть во время проведения процедуры обследования. Биоценоз влагалища также значим, потому что pH среды влагалища влияет на процессы эпителизации, на их скорость. В целях профилактики во всех случаях необходимо проводить лечение инфекционно-воспалительного процесса до деструкции. При мероприятиях, направленных на ускорение процессов эпителизации, нормализации биоценоза, хорошо помогает препарат Депантол®.

Чтобы изучить эффективность и приемлемость препарата в постагу-

ляционном периоде для ускорения процессов нормальной эпителизации шейки матки, было проведено исследование. В нем приняли участие 50 пациенток, которым провели деструктивные методы лечения. У всех женщин наблюдалась замедленная эпителизация шейки матки:

- I группа (20 пациенток) получала Депантол® 10 дней по 1 свече;
- II группа (20 пациенток) получала Депантол® 10 дней по 2 свечи;
- III группа контроля – 10 человек.

Схема применения использовалась следующая. Депантол® назначали пациенткам только в случае неполной эпителизации ШМ через месяц после проведенного деструктивного лечения. В группе контроля – наблюдали за естественной эпителизацией. При цитологическом исследовании до применения препарата Депантол® у всех пациенток выявлялась картина воспаления на фоне активной эпителизации, при бактериологическом исследовании нарушение микробиоценоза в сторону бактериального вагиноза.

В результате при применении препарата Депантол® 2 раза в день полная эпителизация наступила у 96% пациенток сразу после 10-дневного курса лечения. При назначении Депантола 1 раз в день заживление происходило более длительно, полная эпителизация отмечалась у 94% пациенток через 3 месяца. В контрольной группе (без применения Депантола) через 10 дней эпителизация наблюдалась только у 34% пациенток, через 3 месяца эпителизация также наблюдалась лишь у 68% женщин (рисунок). Эффективность препарата Депантол® подтверждена данными кольпоскопии (нормализация кольпоскопической картины); цитологии (отсутствие воспалительной реакции, преобладание клеток поверхностного и промежуточного слоя и единичные комплексы цилиндрического эпителия); бактериоскопии и бактериологии (нормоценоз). Хочу сделать акцент на том, что препарат показал очень хорошую эффективность при использовании 2 свечей в течение 10 дней. Полиэтиленоксидная основа препарата обеспечивает эффект влагалищной ванночки с антисептическим и репаративным эффектом. 

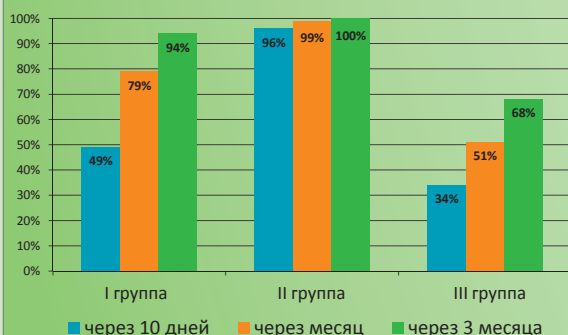


Рисунок. Результаты исследования эффективности и приемлемости препарата Депантол® в посткоагуляционном периоде для ускорения процессов нормальной эпителизации шейки матки

вагинальные свечи Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

Быстрая регенерация и санация

Депантол® – инновационный препарат с комбинированным составом, обладает регенерирующим и антисептическим действием

- Ускоренная эпителизация шейки матки
- Быстрое заживление слизистой влагалища
- Сокращение сроков лечения
- Разрешен к применению при беременности и лактации



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ

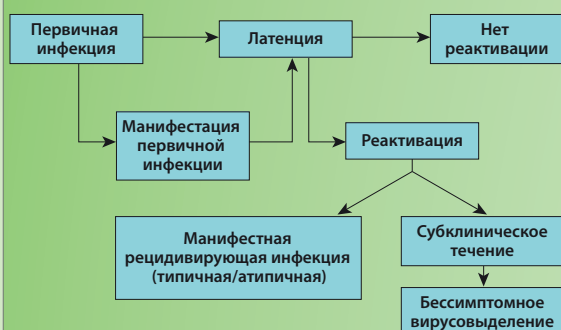


Рисунок. Естественное течение герпетической инфекции

Генитальный герпес – это рецидивирующее пожизненное заболевание, вызываемое вирусом простого герпеса (ВПГ). Данная проблема является одной из наиболее социально значимых во всем мире.

Существует схема естественного течения герпетической инфекции, в которой указано, что первичная инфекция может протекать тяжело (манифестация первичной инфекции). С другой, стороны инфекция может протекать бессимптомно. Оба варианта переходят в латентное состояние. Латенция может длиться пожизненно, но никогда не активироваться, не приобретать манифестаций. Однако латенция часто реактивируется. Реактивация может выражаться манифестными рецидивами. Причем клиника может быть как типичная, так и атипичная. Необходи-

мо обратит внимание на то, что до 40% всех больных могут иметь субклиническое течение, то есть без развития типичной клинки, без пузырьковых высыпаний. Очень большой уровень инфекций – бессимптомное вирусовыделение. В этом случае отсутствуют прямые и косвенные симптомы, но вирус из половых органов выделяется. Он опасен в плане передачи инфекции как своему половому партнеру, так и (если это беременная женщина) своему потомству (рисунок).

Существуют различные подходы к лечению генитального герпеса (ГГ). Стратегия терапии зависит от типа инфекции. Первичная инфекция – терапия ациклическими нуклеозидами. В настоящий момент есть 3 группы препаратов: Ацикловир, Валацикловир и Фамцикловир. Другой вопрос – рецидивирующая инфекция. Существует 2 стратегии ведения пациентов с рецидивирующим ГГ – эпизодическая терапия и супрессивная терапия. Факторы, влияющие на выбор стратегии ведения пациентов с рецидивирующим герпесом:

- влияние болезни на качество жизни;
- психосоциальные/психосексуальные расстройства;
- частота и тяжесть рецидивов;

- отчетливая выраженность продромальных явлений.

Основа терапии генитального герпеса – этиотропные противовирусные пероральные препараты. Препараты, рекомендованные для терапии в Европе, России и других странах: Ацикловир, Валацикловир и Фамцикловир. Механизм действия данных препаратов – блокирование синтеза вирусной ДНК.

Согласно международным и российским стандартам лечения, при первом клиническом эпизоде ГГ рекомендуется пролонгировать лечение до 10 дней. При эпизодической терапии можно ограничиться сроком в 5 дней лечения. Эпизод рецидива купируется очень быстро. Супрессивная длительная терапия назначается ежедневно. При использовании Ацикловира устанавливается доза по 400 мг 2 раза в сутки, Фамцикловир назначают по 250 мг 2 раза в сутки, Валацикловир – по 500 мг 1 раз в сутки ежедневно.

Простой герпес – иммунодефицитное заболевание, развивающееся вследствие потери клеточным иммунитетом контроля над латентным состоянием хронически персистирующего в организме ВПГ. Отмечена взаимосвязь между клиническим течением заболевания и состоянием интерферонового статуса, что выражается в нарастании частоты рецидивов в зависимости от степени выраженности снижения синтеза α - и γ -интерферона, а также цитотоксичности естественных киллеров и факторов местного иммунитета.

Иммунный ответ организма в ответ на внедрение инфекции складывается из двух фаз. Фазу местного воспаления в месте локализации патогена контролирует интерферон- α , который нормализует местный иммунный ответ, ингибирует размножение внутриклеточных патогенов, обеспечивает защиту от возможно-



ЛАВОМАКС И АЦИКЛОВИР ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

го заражения неинфицированных клеток. Фазу системного воспаления (выход инфекции за пределы пораженного органа) контролирует интерферон-γ, который приводит к нормализации общего иммунного ответа, увеличивает активность клеток-киллеров, уничтожающих инфекцию, независимо от ее локализации.

В данный момент врачи не располагают широким выбором иммуностимулирующих препаратов. Чтобы выявить наиболее оптимальный препарат, было проведено исследование. Первая цель – оценить эффективность противорецидивной терапии препаратом Лавомакс® в составе комплексной терапии больных часто рецидивирующим генитальным герпесом в сравнении с эффективностью стандартного супрессивного лечения Ацикловиром. Вторичной целью была оценка безопасности длительной (в течение 2 месяцев) терапии препаратом Лавомакс®.

В исследовании участвовали 30 женщин в возрасте от 21 до 42 лет, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом, давностью от 1 до 13 лет, частотой рецидивов от 6 до 12 и более в год.

Пациенткам обеих групп проводилась одинаковая стандартная терапия Ацикловиром для купирования текущего эпизода (в течение 5 дней). 15 пациенткам контрольной группы для предупреждения следующих рецидивов проводилась длительная супрессивная терапия Ацикловиром в течение 6 месяцев. 15 пациенткам исследуемой группы проводилась противорецидивная терапия препаратом Лавомакс в течение 2 месяцев (в первые 2 суток по 125 мг, затем по 125 мг через 48 ч., 30 таблеток на курс).

Были использованы следующие методы клинических исследований: сбор анамнеза, осмотр больной, установление диагноза генитального герпеса на основании

клинических проявлений, жалоб и результатов вирусологического, бактериологического и серологического исследований с целью исключения других инфекций, передаваемых половым путем.

При клиническом анализе учитывались анамнестические данные: длительность заболевания, продолжительность рецидивов в днях, частота возникновения рецидивов за предыдущий 12-месячный период, провоцирующие факторы, ранее проводимая терапия и ее эффективность. Принимались во внимание и другие признаки, свидетельствующие об активности вирусной инфекции: температурная реакция, наличие хронических воспалительных очагов в рото- и носоглотке, симптомы астении. Мы рассматривали их как проявления герпетической инфекции. В дальнейшем перечисленные показатели использовались в качестве критериев оценки течения рецидивирующего генитального герпеса. При лабораторной идентификации ВПГ обнаружена ДНК 1 и 2 типа – методом полимеразной цепной реакции. Материалом для исследования служили содержимое пузырьков и эпителиальные клетки с поверхности эрозий.

График наблюдений предусматривал 6 визитов пациенток:

- нулевой (скрининговый) визит для оценки критериев включения, обследования и назначения терапии;
- 1-й визит через 5 дней для оценки результатов противовирусной терапии Ацикловиром;
- 2-й визит через 8 ± 2 дня для оценки регресса клинических проявлений текущего рецидива и назначения противорецидивной терапии;
- 3-й визит через 2 мес. после окончания противорецидивной терапии (в первой группе – Ацикловиром,

во второй – Лавомаксом);

- 4-й визит через 6-7 мес. (для отслеживания новых рецидивов);
- 5-й визит – через год также для контроля рецидивов.

Исходя из результатов исследования, противорецидивная терапия женщин с часто рецидивирующим генитальным герпесом с применением Лавомакса в течение 2 месяцев снижала число следующих рецидивов болезни и увеличивала межрецидивный период в 3,5 раза. При длительном (в течение 2 мес.) приеме препарата не отмечено побочных эффектов и непереносимости Лавомакса. 



Н.М. Герасимова, д.биол.н., профессор
Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии
Минздрава России, г. Екатеринбург.

СМЕШАННЫЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЗГЛЯД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА



М.Р. Рахматуллина, к.м.н., доцент
Государственный научный центр
дерматовенерологии Росмедтехнологий

В мире ежегодно регистрируется более 250 млн новых случаев заражения инфекциями, передающимися половым путем. В частности, гонореи – 25 млн, хламидийной инфекции – 50 млн, трихомониаза – более 180 млн человек. В настоящее время этиологическими агентами урогенитальных инфекционных заболеваний являются патогенные микроорганизмы и условно-патогенные микроорганизмы.

Лечение гонококковой инфекции осуществляется согласно приказу Минздрава № 415 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция». Основными лекарственными средствами, применяемыми в терапии данной инфекции, являются препараты группы цефалоспоринов (Цефтриаксон, Цефотаксим), фторхинолонов (Ципрофлоксацин, Офлоксацин, Спектиномицин).

Начиная с 2004 года Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий ежегодно проводит мониторинг уровня гонококковой инфекции к антимикробным препаратам. К сожалению, данные, которые мы получаем, вынудили нас значительно скорректировать эти приказы.

В ряде регионов, к сожалению, для диагностики трихомониаза очень широко применяются методы ИФА. Я и мои коллеги против применения ИФА из-за ложноотрицательных результатов в начале заболевания, недостаточной чувствительности тест-систем, которые не регламентированы для диагностики, для постановки диагноза трихомониаза. Часто выявляются ложноположительные результаты уже после перенесенного процесса.

Метод, который часто используется на территории РФ, но не включен в регламентирующие документы – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время он имеет сугубо исследовательский статус. Таким образом, юридической силы такой диагноз не имеет.

В настоящее время единственной группой лекарственных препаратов, которые эффективны в отношении возбудителя урогенитального трихомониаза, являются производные 5-нитроимидазолов (5НИМЗ) – высокоактивные антимикробные препараты широкого спектра действия для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями, которые являются в боль-

шинстве случаев причиной многих инфекций, передаваемых половым путем.

В настоящее время в РФ зарегистрированы следующие препараты группы 5-нитроимидазолов: Метронидазол, Тинидазол, Орнидазол, Секнидазол, Ниморазол, Тернидазол. Однако за последнее десятилетие появились данные о неэффективности лечения трихомониаза Метронидазолом. По оценке CDC, около 5% клинических изолятов *T. vaginalis*, показали некоторую степень устойчивости к Метронидазолу и Тинидазолу. Механизмы развития устойчивости описаны – это снижение активности нитроредуктаз микробной клетки, которое приводит к снижению внутриклеточной биотрансформации препаратов. Снижается образование комплексов в ДНК, процессов образования свободных радикалов и концентрации цитотоксических продуктов метаболизма. Также нарушается транспортная система клетки (снижение проницаемости клеточной оболочки *T. vaginalis*).

Следующая инфекция, широко распространенная – урогенитальный хламидиоз (*C. trachomatis*). Опасность его заключается в бессимптомном течении. Последствия: внутриутробное инфицирование плода, риск эктопической беременности, трубного бесплодия и другие.

В настоящее время лабораторная диагностика хламидиоза регламентирована. Используются следующие методы: культуральное исследование, метод амплификации нуклеиновых кислот, метод прямой иммунофлуоресценции и метод ИФА.

Неосложненный урогенитальный хламидиоз лечится по схемам, рекомендованным ВОЗ: Доксицилин (100 мг 2 раза в сутки 7 дней); Джозамицин (500 мг 3 раза в сутки 7 дней); Азитромицин (1 г однократно).

В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

Рассмотрим генитальные микоплазмы (*M.genitalium*). Показания к обследованию: воспалительные процессы мочеполового тракта, наличие осложнений со стороны репродуктивных органов, обследование полового партнера или пациента с выявленной инфекцией. Что касается диагностики, то это микроскопия, культуральный метод, ИФА. Схема лечения заболеваний, вызванных *M.genitalium*: Азитромицин (1 г однократно); Джозамицин (500 мг 3 раза в сутки 10 дней); Доксициклин (100 мг 2 раза в сутки 10 дней).

Хочу остановиться подробнее на очень важном принципе лечения – комплаенсе. Комплаенс – комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения. Все мы знаем, что пациенты не достаточно тщательно выполняют требования врача. Нередко в этом виноваты мы сами, когда назначаем громоздкие непонятные схемы. По результатам проведенных исследо-

ваний, если препарат назначался 1 раз в сутки, то соблюдение больным рекомендаций достигает практически 100%.

Я хочу представить новый лекарственный препарат – Сафоцид®. Он является в своем роде уникальным препаратом, потому что в нем (в одной упаковке) собрано 3 различных компонента: секнидазол, азитромицин и флуконазол. Показаниями к назначению Сафоцида являются сочетанные, неосложненные урогенитальные инфекционные заболевания: трихомониаз, хламидиоз, заболевания, вызванные *M.genitalium*, бактериальный вагиноз, урогенитальный кандидоз. Схема лечения Сафоцидом довольно проста: больной принимает однократно все 4 таблетки, входящие в состав блистера, либо за час до еды, либо через 2 часа после еды. Чтобы изучить эффективность и безопасность препарата Сафоцид®, в Государственном научном центре дерматовенерологии Росмедтех-

нологий было проведено исследование, в котором приняли участие пациенты с различной патологией (уретрит, цервицит, вульвовагинит, цистит). В исследование также включили пациентов с гонококковой инфекцией.

Во всех случаях, когда мы выявляли абсолютных патогенов, эффективность достигала 100%. Что касается неспецифических урогенитальных заболеваний (кандидоз, бактериальный вагиноз), была достигнута клиническая лабораторная эффективность 92%. Таким образом, основными преимуществами препарата Сафоцид® являются: однодневный курс лечения (полное излечение микст-инфекций, передающихся половым путем за 1 день); удобство применения для пациента; удобство для врача; очевидные экономические преимущества; возможность синдромального подхода, хорошая переносимость препарата Сафоцид®. 

Материал подготовила В. Маркова



Сергей Мартиросян: «Наша

В Екатеринбурге рациональная организация оказания акушерско-гинекологической помощи населению привела к достоверному улучшению ключевых показателей репродуктивного здоровья: материнской, перинатальной и младенческой смертности, снижению уровня аборт. О работе акушерско-гинекологической службы в Екатеринбурге региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» Ольге Булатовой рассказал главный акушер-гинеколог города Екатеринбурга Сергей Валерьевич Мартиросян.



Сергей Валерьевич расскажите, пожалуйста, о структуре акушерско-гинекологической помощи в Екатеринбурге?

Екатеринбургская структура акушерско-гинекологической помощи состоит из первичного звена и специализированных центров. Существует 15 женских консультаций, 9 гинекологических отделений, в которых оказывается специализированная помощь – как плановая, так и неотложная. В регионе расположены 4 родильных дома, один в настоящее время находится на реконструкции. На родильных домах сейчас лежит довольно серьезная нагрузка – это связано и с ростом рождаемости, и с притоком пациентов из области, а также из других регионов. В сутки в наших учреждениях в среднем рожают 15-20 женщин. Реконструкция 5-го родильного дома будет завершена зимой 2010 года. Открытие обновленного учреждения решит многие проблемы акушерско-гинекологической службы.

Какие принимаются меры в регионе для повышения рождаемости?

Мы действуем в рамках всех федеральных программ: «Мать и дитя», Национальный проект «Здоровье». Кроме того, в Екатеринбурге действует городская муниципальная программа «Здоровье маленьких горожан». Цель данного проекта – оказание помощи как беременным женщинам, так и новорожденным, часть программы касается вопросов родовспоможения. Программа посвящена развитию акушерско-гинекологической и педиатрической помощи города. По итогам прошедших лет можно утверждать, что уровень рождаемости в Екатеринбурге повышается, количество родов в 2008 году – 16950, в 2007 году было зарегистрировано 15641. В сравнении с 2002 годом рождаемость увеличилась в 1,5 раза. Количество аборт в Екатеринбурге динамично снижается, имеется положительное соотношение в связке «аборт–роды»: на один род приходится 0,8 аборт, это

положительная тенденция, которая сохраняется на протяжении последних 5 лет. В нашем регионе постоянно ведется работа по профилактике нежелательной беременности. Таким образом, количество женщин, пользующихся средствами контрацепции, в Екатеринбурге увеличивается с каждым годом. Вся эта работа проводится, во-первых, женскими консультациями, в которых функционируют кабинеты планирования семьи. Во-вторых, существует целое отделение планирования семьи в городском Центре охраны репродуктивного здоровья. Данное учреждение занимается методической и просветительской деятельностью, специалисты работают с семейными парами, а также со школьниками и студентами. Следует упомянуть о том, что направление на аборт в наших медицинских учреждениях предполагает предварительную консультацию у психолога, примерно треть женщин, посетивших специалиста в женских консультациях, отказываются от операции. Кроме того, значительно сократи-

работа — здоровое поколение»

лось количество криминальных аборт. Если раньше, по статистическим данным, регистрировали в среднем 50 случаев в год, то сейчас – 5-6 прецедентов за такой же период. Необходимо отметить, что в Екатеринбурге стал доступен легальный аборт, как на ранних, так и на более поздних сроках. Эти меры принимаются для того, чтобы сократить до минимума криминальные аборты, которые влекут за собой серьезные осложнения.

Расскажите, пожалуйста, как в Екатеринбурге функционирует система оказания помощи беременным женщинам?

В Екатеринбурге низкий показатель перинатальной смертности и заболеваемости. Потому что уровень технического оснащения медицинских учреждений достаточно высок. Мы используем кардиотокографы, ультразвук, доплерометрию, наблюдаем женщин в соответствии с приказами Министерства здравоохранения. Что касается ультразвукового скрининга, то этот метод используется в полном объеме для выявления пороков или благоприятного состояния плода. Кроме того, в городе функционирует специальная организационная система для беременных женщин высокой группы риска. Данная категория беременных наблюдаются в специализированных акушерских отделениях Центра охраны репродуктивного здоровья, в городском Центре планирования семьи. Беременные женщины высокого типа риска получают возможность детально обследоваться на гормоны, на инфекции, а также провести диагностику плода. Около 1500 пациенток в год получают в этих учреждениях

специализированную акушерскую помощь. В течение 10 лет такая система комплексного обследования беременных показала высокую эффективность. Именно с улучшением возможностей диагностики связано увеличение применения кесаревых сечений – это всемирная тенденция. В Екатеринбурге процент таких родов – 20-22% от общего числа.

Для Екатеринбурга достаточно актуальная проблема – ВИЧ. Как осуществляется помощь таким беременным?

В этом направлении также ведется активная деятельность. Работа с ВИЧ-положительными беременными заключается в основном в профилактике вертикального пути передачи инфекции. Все женщины получают специальное лечение во время беременности, родов, а также проводится профилактический послеродовой курс для ребенка и матери. Данный способ эффективен, он снижает процент передачи ВИЧ-инфекции от женщины к ребенку. В 2008 году было принято у ВИЧ-инфицированных женщин в 2 раза больше родов, чем сделано абортов.

Каким образом в Екатеринбурге решается проблема бесплодия?

Проблеме бесплодия мы уделяем много внимания. Работа связана с подготовкой супружеских пар к вспомогательным репродуктивным технологиям за счет средств областного бюджета. Для этого в Екатеринбурге функционирует отделение репродукции в Центре охраны репродуктивного здоровья. Сначала семейные пары идут в женские консультации, где проводятся специальные курсы по бесплодию – это первичная

помощь. Затем они направляются в отделение репродукции ЦОРЗа, где проходят детальное обследование и подготовку. На учете в ЦОРЗе состоит более 1000 супружеских пар, 200 из них в год получают направление на бесплатное ЭКО. Для проведения процедуры экстракорпоральное оплодотворение существуют специализированные центры, например, НИИ охраны материнства и младенчества, Центр семейной медицины.

Сергей Валерьевич, как решается вопрос медицинской помощи новорожденным?

Выхаживание младенцев – это вопрос, решением которого активно занимается акушерско-гинекологическая служба в регионе. В роддомах Екатеринбурга имеется все необходимое реанимационное оборудование, специальные инкубаторы. Существует приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ, который обязывает нас оказывать помощь новорожденным с массой тела 500 граммов. Безусловно, что шансов у таких детей меньше, чем у младенцев, родившихся с массой тела от 700 до 1000 граммов. Но мы оказываем помощь всем и боремся за жизнь каждого ребенка.

Как вы оцениваете уровень заболеваемости беременных женщин в регионе?

Уровень заболеваемости у беременных женщин не увеличивается. Однако существует на данный момент высокий процент выявляемости заболеваний. Но эта положительная тенденция свидетельствует о хороших возможностях диагностики. Если говорить о заболеваниях, то



наиболее распространенное – заболевание щитовидной железы. Поэтому всем беременным женщинам врачи прописывают йодопрофилактику. Если говорить об общем уровне здоровья, то никаких резких колебаний не отмечается.

Какая ситуация с онкогинекологическими заболеваниями в Екатеринбурге?

Проблема достаточно актуальна, потому что количество раков наружной локализации у женщин не уменьшается, а, наоборот, растет. На данный момент увеличилось количество онкогинекологических заболеваний III, IV стадии, 52% – составляют запущенные, снизилась выявляемость. Это результат неудовлетворительной диспансеризации. Поэтому данной проблемой мы серьезно озадачены – это приоритетное направление нашей деятельности. Одна из причин низкой диспансеризации – уровень культуры, но мы ведем работу по привлечению населения в женские консультации. Также пропаганда ведется в СМИ – печатные издания, телевидение, Интернет-порталы. Стараемся сделать посещение консультаций более доступным, чтобы появилась возможность как можно раньше выявлять рак наружной локализации, которым болеют не только женщины, но и мужчины. В ближайших планах ввести в целевые программы вакцинацию подростков против вируса папилломы человека. К сожалению, на данный момент финансовые возможности не позволяют помочь всем нуждающимся. В регионе нет учреждений, специализирующихся на онкогинекологии, вся помощь по онкологии – это функция государства, мы – муниципальная медицина – должны выявлять заболевания, и проводить профилактику. Лечить онкологических больных должны специализированные центры, которые являются субъектами области и федерации.

Вы упомянули про подростков, оказывается ли им гинекологическая помощь?

Соответствующие службы есть во всех территориальных детских больницах, существует специальный пункт в Центре планирования семьи, в городской больнице № 7. В детской больнице № 9 работает отделение скорой гинекологической помощи, где проводятся в том числе и оперативные вмешательства.

Уделяется ли внимание психологическому аспекту взаимоотношений докторов и пациентов?

Обеспечение психологической поддержки – это одно из развивающихся направлений акушерско-гинекологической службы. Необходимо отметить, что медицинский персонал изменил свое отношение к пациентам, стал более терпеливым и вежливым. Данная тенденция особенно развивается в службе родовспоможения. Активно внедряются проекты Всемирной организации здравоохранения: программы по доброжелательному отношению к ребенку, по безопасному материнству. Данные проекты имеют большой блок разных психологических аспектов. В настоящий момент в роддомах Екатеринбурга создана комфортная атмосфера для рожениц. Существуют индивидуальные родильные залы, а также выработан специальный тип общения врачей с пациентками. Активно внедряется практика прикладывания ребенка к груди в родзале. Таким образом, мы применяем не только современные технологии, но и учитываем психологический аспект. Что касается сложных решений, которые при неблагоприятных обстоятельствах должна принимать беременная женщина, в таких ситуациях помогают врачи в рамках консилиума. Специальных отдельных психологов для данных случаев пока не предусмотрено.

На каком уровне в регионе находится стационарно-амбулаторная и высокотехнологичная помощь?

Стационарно-амбулаторная помощь активно развивается – и гинекологические отделения, и родильные дома имеют элементы высокотехнологичной помощи. Чаще стала применяться эндоскопия в гинекологических отделениях, в хирургии тазового дна – современные оперативные технологии, новейшие методы консервативного лечения. Однако стоит сказать о недостатке финансирования. Здоровье наших пациентов будет лучше, если проводить больше высокотехнологичных операций. Но такие операции, как правило, связаны с применением протезов, которые достаточно дороги. Такого рода операции плохо оплачиваются Федеральным фондом обязательного медицинского страхования.

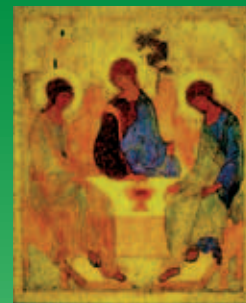
Существует ли кадровая проблема в акушерско-гинекологической службе?

Кадровая проблема действительно есть. Причем не только в Екатеринбурге, но и на всей территории Российской Федерации. Однако мы стараемся бороться с дефицитом кадров. С увеличением заработных плат появилась возможность привлекать новых специалистов. Мы сотрудничаем с Уральской государственной медицинской академией по привлечению молодых врачей по родовспоможению, для работы в муниципальных клиниках. Так как медицинские учреждения Екатеринбурга имеют достаточно высокий уровень по оказанию медицинской помощи, молодых специалистов это привлекает. Мы со своей стороны обеспечиваем таким сотрудникам профессиональный рост. Воспитывать настоящих специалистов – это наша обязанность. 



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

12–16 апреля 2010 года • Москва



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последиplomного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи ■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------|---|
| ■ Кардиология
(атеросклероз) | ■ Клиническая фармакология | ■ Педиатрия
(оказание догоспитальной помощи) |
| ■ Пульмонология | ■ Дерматология | ■ Педиатрия
(кардиология) |
| ■ Гастроэнтерология | ■ Стоматология | ■ Педиатрия
(гепатология) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------|----------------------------|----------------|
| ■ Кардиология | ■ Неврология | ■ Стоматология |
| ■ Внутренние болезни | ■ Клиническая фармакология | |
| ■ Инфекционные болезни | ■ Гастроэнтерология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

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

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

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

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

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

ПРЕДЛОЖЕНИЕ НА ПОДПISКУ

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3503, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ №ЭФГ-10 от 11 ноября 2009 г.

Заказчик:
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1.	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» на 2010 год (комплект № 1 – 6)	шт.	1	2400-00	2400-00
Итого:					2400-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					2400-00

Всего наименований 1, на сумму 2400-00

Две тысячи четыреста руб. 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»

29 марта – 2 апреля 2010 года

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Российское общество акушеров-гинекологов
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Российское общество по контрацепции
Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо».

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

На данном этапе реформирования системы здравоохранения совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи женщинам, расширение ее объема, повышение качества и эффективности является одной из важнейших задач реализуемых государственных программ. Амбулаторно-поликлиническая помощь должна стать со временем ведущим звеном в системе здравоохранения, поэтому уже сейчас начаты меры по переносу основного диагностического и лечебного потенциала на догоспитальный этап оказания медицинской помощи. В этой связи роль Всероссийского конгресса, позволяющего донести до практикующих врачей современные направления репродуктологии, новые технологии и возможности диагностики и лечения осложненной беременности, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, возрастает многократно.

ПРОГРАММА КОНГРЕССА: участникам мероприятия предстоит обсудить актуальные проблемы акушерства, современные методы профилактики, диагностики и лечения патологии шейки матки, вульвы и влагалища, в том числе – у беременных женщин, современные вопросы гинекологической эндокринологии, уро-, онкогинекологии и репродуктивного здоровья.

В рамках Конгресса пройдет Выставка, на которой ведущие отечественные и зарубежные компании-производители медицинского оборудования и лекарственных средств представят широкий спектр последних достижений для сферы акушерства и гинекологии.

Дополнительная информация:

Тел.: (495) 721-88-66;
www.ncagip.ru;
www.mediexpo.ru;
www.prof-contraceptia.ru

По вопросам научной программы:

профессор Прилепская Вера Николаевна,
Тел/факс: (495) 438-69-34; (495) 438-85-06
E-mail: Vprilepskaya@mail.ru

Отдохни, ургентность не торопит!



 **Везикар®**
солифенацин

Краткая информация по препарату Везикар.

Лекарственная форма: таблетки 5 и 10 мг, покрытые оболочкой. Каждая таблетка содержит 5 или 10 мг солифенацина сукцината.

Показания: Лечение ургентного (императивного) недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Способ применения и дозы: По 5 мг один раз в день внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день.

Противопоказания: задержка мочеиспускания, тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон), миастения gravis, закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к компонентам препарата, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами СYP3A4, например, кетоконазолом.

Побочное действие: Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота побочных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект Везикара – сухость во рту. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения.

Везикар – сухость во рту. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения.

Литература: 1. Vesicare SmPC, Astellas 2005. 2. Haab F.et al. Longterm open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome: European Urology 47 (2005) 376–384.

Регистрационное удостоверение №: ЛС-000687 от 15.09.2006

Внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Программа ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!



- мощная защита от постменопаузального остеопороза¹
- доказанная эффективность профилактики переломов^{1,4}
- особый комфорт приема всего одной таблетки в месяц^{2,3}
- препарат, который предпочли пациентки²

БИБЛИОГРАФИЯ. 1. Chesnut CH III, et al Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249 2. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current Medical Research and Opinion 2005; 21(12): 1895-1903 3. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal: a review of a new dosing regimen. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475-90 4. Инструкция по медицинскому применению препарата БОНВИВА

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-001348. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. Внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Не отмечено увеличения частоты нежелательных эффектов со стороны верхних отделов у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы и обратиться к врачу. Особые указания – до начала применения препарата Бонвива следует скорректировать гипокальцемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. С осторожностью – тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 или 3 таблетки в блистер.

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компании



ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг
Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, дом 17, корп. 3
Тел.: +7 (495) 777-89-00
Факс.: +7 (495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru