

ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Применение препаратов магния
в акушерстве и гинекологии

№ 1
Март 2010

Урогенитальная атрофия и рецидивирующие
инфекции мочевых путей

Терапия пациентов
с папилломавирусной инфекцией гениталий

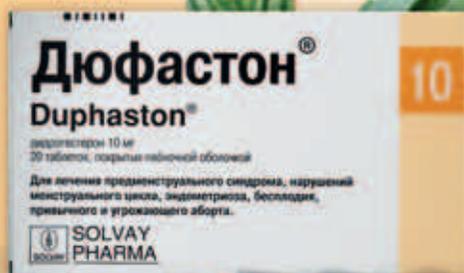
Тема номера:

ТЕРАПИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



Дюфастон®
Дидрогестерон

Создан для успешной беременности



- ✓ Чистое прогестагенное действие
- ✓ Высокая эффективность в низких дозах
- ✓ Безопасен для матери и плода во время беременности

www.zdoroviedevochki.ru www.beremennost.info

«Актуальные вопросы акушерства и гинекологии»

3-4 июня 2010 года • Москва

Конференц-зал Клинической больницы № 83 ФМБА России

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

- Современный скрининг онкогинекологических заболеваний
- Профилактика рака шейки матки
- Аденокарцинома шейки матки
- Патология молочной железы и яичников
- Эндоваскулярная хирургия в акушерстве и гинекологии
- Хирургические органосохраняющие методики лечения и последующие проблемы репродукции
- Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности: современные подходы
- Нарушения функции половых желез при сопутствующей эндокринной патологии (заболевания щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет)
- Остеопороз – современные аспекты
- Факторы риска и профилактика метаболического синдрома
- Комплексная диагностика репродуктивной системы у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия метаболического синдрома
- Новые возможности лечения постменопаузального синдрома
- Минимальноинвазивная технология оперативного лечения недержания мочи у женщин
- Консервативные методы лечения урогинекологических расстройств
- Алгоритмы рациональной антибактериальной терапии у гинекологических больных
- Антимикробная терапия урогенитальных инфекций у беременных
- Снижение риска инфекционных осложнений в современной оперативной гинекологии
- Факторы, влияющие на рождаемость в РФ
- Гестоз: вопросы и ответы
- Фетоплацентарная недостаточность
- Профилактика и лечение невынашивания беременности
- Тромбофилии беременных
- Современные методы борьбы с акушерскими кровотечениями
- Проблемы контрацепции и искусственного прерывания беременности
- Аборт и мануальная вакуум-аспирация
- Диагностика и комплексное лечение бесплодия
- Современная концепция прегравидарной подготовки
- Патология ранних сроков беременности: вопросы диспансеризации, рациональный объем обследования и лечения
- Иммунологические аспекты беременности
- Патология свертывающей системы крови, врожденные и приобретенные факторы прогноза, современный алгоритм обследования и лечения
- Фармакотерапия на ранних сроках беременности

Регистрация участников конференции

- По электронной почте: levakoff@yandex.ru; kat-kozburina@yandex.ru; kedrova.anna@gmail.com
- Окончание регистрации – 28 мая 2010 года

Размещение тезисов

Прием тезисов – до 22 апреля 2010 года по адресу: medforum2008@mail.ru вложенным файлом в формате MS Word с обязательным указанием адреса электронной почты и телефона автора. Объем тезисов – не более 3000 знаков (включая пробелы). Тезисы не должны содержать графики и таблицы. Рецензии на тезисы не высылаются. **Стоимость размещения тезисов – 300 рублей.** Телефон для справок: (495) 234 07 34.

Адрес Клинической больницы № 83 ФМБА России

Москва, Ореховый бульвар, 28

Телефоны: (495) 395-0544, 395-65-22

Начало работы конференции в 10:00

Технический организатор конференции

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



Редакция журнала

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

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

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

ответственный секретарь **О. Разговорова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Г. Альперина**

набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Редакционный совет

Н.В. Башмакова (Екатеринбург)

В.О. Бицадзе (Москва)

А.И. Гаспаров (Москва)

А.Л. Гриндич (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)

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

№ 106-7705Л от 08.09.2005 г.

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

№ 1 март 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: терапия гиперпролактинемии

Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина

Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез **6**

магнийдефицитные состояния

А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия

Дефицит магния и его коррекция в акушерско-гинекологической практике **12**

менопауза

В.Е. Балан, Л.А. Ковалева

Новое в лечении пациенток с урогенитальной атрофией
и рецидивирующими инфекциями мочевых путей **20**

стандарты лечения

Резюме по клиническим исследованиям препарата Ферлатум Фол
(железа протеин сукцинилат плюс фолиновая кислота) **26**

О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, В.М. Важнова, Л.В. Кешьян

Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий **28**

клинические исследования

Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова

Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий **34**

невынашивание беременности

О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, Н.И. Соваев, И.А. Трифонова

Влияние морфофункционального состояния эндометрия на исход беременности **38**

форум (конференции, выставки, семинары)

Всероссийская конференция Клуба специалистов по проблеме
невынашивания беременности «Per Speculum» **42**

Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии **50**

Образовательный проект «Здоровье» в Самаре **58**

опыт регионов

«Одна из важнейших проблем сегодняшнего дня –
сохранение репродуктивного здоровья населения».
Интервью с главным акушером-гинекологом Министерства здравоохранения
Республики Башкортостан **А.А. Афанасьевым** **62**

Оральные контрацептивы не повышают риск возникновения рака и заболеваний сердца у женщин

У женщин, которые принимали противозачаточные таблетки, ниже риск смерти от таких заболеваний, как рак и болезни сердечно-сосудистой системы, утверждают британские исследователи.

Ученые из университета Абердина провели исследование, в котором задействовали 46 тыс. женщин. Наблюдали за участницами в течение 40 лет. Результаты ранее проводимых исследований показали, что оральные контрацептивы могут повышать риск возникновения рака и болезней сердца.

Однако результаты нового масштабного и длительного исследования опровергли предположение о вреде приема противозачаточных таблеток. Более того,

специалисты установили, что даже есть небольшое снижение риска возникновения данных заболеваний (на 12%).

Ученые считают, что риск возникновения рака и сердечно-сосудистых заболеваний может возникать на начальных этапах использования оральных противозачаточных средств, однако в длительной перспективе он меняется и проявляется даже защитный эффект. Это очень важно, чтобы женщины знали, что не наносят вред здоровью, принимая контрацептивы, подчеркнули исследователи.

Источник: medinform.net

Популярные антидепрессанты затрудняют грудное вскармливание

Ранние результаты американского исследования показали, что прием популярных антидепрессантов может затруднить кормление грудью, сообщает WebMD Health News.

Ученые из Университета Цинциннати пришли к выводу, что у женщин, принимающих ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС, наиболее назначаемая группа антидепрессантов), риск задержки лактации после родов примерно вдвое выше, чем у родильниц, не употребляющих эти препараты. Медики оговариваются, что этот вывод пока недостаточно достоверен статистически, поскольку из 431 участницы исследования лишь 8 принимали указанные антидепрессанты.

Ранее та же группа ученых обнаружила, что нейромедиатор серотонин принимает участие в регуляции деятельности молочных желез. Получив эти данные, исследователи решили впервые изучить влияние широко распространенных ИОЗС на грудное вскармливание.

Оказалось, что у принимающих антидепрессанты женщин молоко появляется в среднем через 86 ч после родов при норме до 72 ч. Это почти вдвое превышает средний промежуток между родами и первым кормлением без приема ИОЗС.

По словам руководителя исследования Нельсона Хорсмэна, полученные результаты могут, по крайней мере, отчасти объяснить возрастающую частоту задержек лактации среди американских женщин.

Источник: medportal.ru

Иглокальвание и траволечение не увеличивают шансы беременности при ЭКО

Нет никаких доказательств, что иглокальвание и траволечение в китайской медицине увеличивают шансы забеременеть при экстракорпоральном оплодотворении, утверждают эксперты в области репродуктивной медицины.

Все больше появляется различных методов повышения эффективности в борьбе с бесплодием. Специалисты предупреждают, что многие пары могут впустую потратить значительные суммы денег. Ученые проанализировали 14 исследований, в которых приняли участие 2670 человек.

Оказалось, что те пары, которые подвергались процедуре иглокальвания на разных этапах и различных частях тела при экстракорпоральном оплодотворении, не имели никаких преимуществ в количестве забеременевших, а также это никак не повлияло на коэффициент выживаемости новорожденных, утверждают специалисты.

Специалисты считают, что необходимо, чтобы пары знали об отсутствии эффективности таких методов, так как затраты на лечение бесплодия и так велики. Необходимо использовать методы лечения с доказанной эффективностью, советуют исследователи.

Источник: medinform.net

Atopobium vaginae – новый возбудитель бактериального вагиноза

Описан микроорганизм, вызывающий у женщин развитие бактериального вагиноза. По мнению исследователей, он также ответственен за рецидивы данного заболевания.

Одна из самых частых причин обращения женщин к гинекологу – бактериальный вагиноз. Именно вагиноз чаще всего является причиной выделений из влагалища. При обследовании таких женщин у них выявляется большое число самых разных микроорганизмов, таких как *Gardnerella* и *Mobiluncus*. Но сложность лабораторной диагностики бактериального вагиноза в том, что эти микроорганизмы встречаются и у здоровых женщин.

Однако недавно учеными был описан новый возбудитель бактериального вагиноза – *Atopobium vaginae*. Как пояснили сотрудники Центра геномной диагностики,

в отличие от большинства других микроорганизмов, он встречается только у женщин с синдромом бактериального вагиноза. Это позволяет расценивать его как специфический маркер данного заболевания. Когда это будет окончательно доказано, то для диагностики вагиноза будет достаточно всего лишь определить наличие атопобиума и не прибегать к дополнительным методам диагностики, что ускорит и удешевит постановку этого диагноза.

Помимо этого, атопобиум обладает еще одной важной особенностью – он устойчив к метронидазолу. А ведь именно это лекарство наиболее часто используется для терапии вагиноза. Таким образом, определение атопобиума позволит избежать назначения заведомо недействующего лечения.

Источник: www.diagnostics.ru

Грудное вскармливание позволяет мамам оставаться стройными

У молодых мам, вскормивших своих детей грудью, чаще более стройная фигура в среднем возрасте, чем у их сверстниц, кормивших детей искусственными молочными смесями. Исследователи полагают, что грудное вскармливание интенсивно снижает отложение жира в области талии, причем эффект этот остается очень стойким.

Тот факт, что естественное грудное вскармливание ребенка в течение первого года его жизни является мощным положительным фактором для развития младенца, давно известен и является неоспоримым. Но оказывается, даря ребенку уникальный продукт, которым является ее грудное молоко, мама приносит огромную пользу и своему собственному организму. Предыдущие исследования показали, что женщины, вскармливавшие своих детей грудью, в будущем реже болели диа-

бетом типа 2, раком груди, раком яичника и у них значительно реже развивалась послеродовая депрессия, сообщили специалисты.

В ходе нового исследования, проведенного американскими учеными из University of Pittsburgh, выяснилось, что у женщин, кормивших своих младенцев грудью, гораздо позже, уже в среднем возрасте, окружность талии была в среднем на 6,6 см меньше, чем у тех, кто никогда не кормил грудью. Однако это факт важен не только с точки зрения эстетики, у таких женщин снижен риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ученые считают, что живот — не лучшее место для накопления жира, а грудное вскармливание приводит к стойкому уменьшению таких отложений, причем эффект длится на протяжении десятилетий.

Источник: medinform.net

ЭКО вчетверо чаще естественного зачатия заканчивается невынашиванием

Датские ученые обнаружили, что при беременности единственным плодом, зачатом с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), риск невынашивания увеличивается вчетверо по сравнению с естественным зачатием, сообщает PhysOrg.

Исследователи из Университетской больницы Орхуса проанализировали данные 20166 женщин, которые принимали участие в когортном исследовании с 1989 по 2006 гг. В 2020 случаев (10%) для наступления беременности потребовалось больше года, в 879 (4%) — женщины проходили лечение от бесплодия, не включающее ЭКО, и 742 плода (4%) были зачаты в результате ЭКО. Риск невынашивания беременности в перечисленных группах составил соответственно 3,7, 5,4, 2,3 и 16,2 на 1000. После введения поправок на такие значимые факторы, как возраст матери, индекс массы тела, уровень образования, а также потребление табака, алкоголя и кофеина, оказалось, что у прошедших ЭКО рождение мертвого плода происходит вчетверо чаще, чем у остальных.

По словам Кирстен Визборг, возглавлявшей исследование, причиной такой зависимости могла стать изначальная предрасположенность к невынашиванию у пар, нуждающихся в ЭКО. Однако тот факт, что после введения поправок риски в остальных группах различались незначительно, может указывать на то, что причиной повышенной частоты мертворождений является либо сама технология ЭКО, либо невыявленные пока факторы.

Источник: Medportal.ru

Воспаление десен во время беременности в три раза увеличивает риск преждевременных родов

Успешное и своевременное лечение воспаления десен сокращает риск преждевременных родов у беременных женщин, считают американские исследователи.

В исследовании приняли участие 160 беременных женщин. У всех участниц исследования было воспаление десен, и все проходили лечение. В результате третья часть из них успешно были вылечены. Затем специалисты сравнили сроки, на которых женщины родили. В результате удалось установить тесную взаимосвязь между успешным лечением десен и полным сроком вынашивания ребенка. Женщины с успешно вылеченными деснами в 3 раза чаще рожали в срок. Воспаление десен способствует развитию инфекций и несет потенциальную опасность для плода, в том числе влияет на срок беременности, пояснили ученые. По мнению специалистов, здоровье десен и зубов является очень важным как для матери, так и для будущего ребенка. Ученые советуют очень тщательно следить за здоровьем полости рта женщинам, особенно в период беременности. Научно-исследовательская работа была представлена на ежегодной конференции American Association for Dental Research.

Источник: medinform.net

У женщин с искусственным оплодотворением выше риск возникновения осложнений во время беременности

Младенцы, зачатые в пробирке, не подвержены большему риску рождения с недостаточным весом или врожденными дефектами, чем дети, зачатые традиционным путем, считают японские исследователи.

Но существуют различия для беременных женщин в плане возникновения осложнений в период вынашивания плода. Специалисты сравнили и проанализировали данные о беременности 54 тыс. женщин, забеременевших нормальным путем, и 1400 женщин — с помощью искусственного оплодотворения. Количество беременных женщин составило 6% от всех беременностей в Японии за 2006 год. Оказалось, что для младенцев не было обнаружено существенной разницы, которая могла отразиться на здоровье детей, таких как низкий вес при рождении

или врожденные пороки. Однако среди женщин, забеременевших путем искусственного оплодотворения, был выявлен повышенный риск осложнений (5% по сравнению с обычными беременностями — 1,5%) во время беременности. Речь идет о предлежании плаценты, при которой плацента блокирует выход к родовым путям.

Это состояние достаточно опасное для беременных женщин и чаще всего требует стационарного наблюдения врачей, так как может привести к внутриутробному кровотечению и дополнительному вмешательству в процесс родов. Предлежание плаценты встречается во втором и третьем триместре беременности, сообщили ученые.

Источник: medinform.net

Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез

Е.Н. АНДРЕЕВА,
ФГУ «Эндокринологический
научный центр», Москва,

М.Б. ХАМОШИНА,
Кафедра акушерства
и гинекологии с курсом
перинатологии РУДН,
Москва

Рак молочных желез (РМЖ) занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин. По данным Росстата (2008), на учет с впервые поставленным диагнозом злокачественного новообразования молочных желез ежегодно ставят более 50 тыс. женщин, при этом выявляемость РМЖ при профилактических осмотрах не превышает 23,0%. С 1996 по 2008 гг. абсолютное число пациенток, взятых на учет с впервые поставленным диагнозом РМЖ, выросло на 29,3%. В последние 5 лет оперативным вмешательствам на молочных железах ежегодно подвергаются более 100 тыс. женщин в стационарах и свыше 35 тыс. пациенток амбулаторно-поликлинических учреждений отечественного здравоохранения.

Проблема РМЖ из чисто медицинской давно переросла в социальную. Никакой другой вид рака не наносит такой психической травмы, как РМЖ с сопровождающей его потерей органа (1). К счастью, это заболевание, будучи вовремя распознанным, поддается лечению, с большой долей вероятности гарантируя выздоровление; более того, появилась возможность органосохраняющего

лечения (2). Ключевыми в проблеме остаются вопросы раннего выявления РМЖ, его дифференциальной диагностики с доброкачественными болезнями молочных желез, а также эффективной профилактики заболеваний.

Вместе с тем внимание практикующих гинекологов и эндокринологов обусловлено тем, что молочные железы являются неотъемлемой частью репродуктивной системы. Единство филогенеза, приоритет в онтогенезе, общность нейроэндокринного контроля за развитием и функцией определяют статус молочной железы как активного органа-мишени для половых и других стероидов. Это влечет за собой закономерные реакции со стороны молочных желез, развивающиеся на фоне заболеваний и нарушений как репродуктивной, так и эндокринной системы.

Молочные железы формируются уже на шестой неделе гестации, первыми среди всех желез эктодермального происхождения. Их развитие начинается в 8-10 лет и реализуется преимущественно за счет опорной и перигландулярной стромы. Рост паренхимы активизируется во второй фазе пубертата, после менархе, когда усиливается

пролиферация альвеолярного и протокового эпителия (3). Начало роста молочных желез знаменует начало периода полового созревания, а оценка их развития как вторичного полового признака является обязательной для гинеколога, эндокринолога, а также всех специалистов, оказывающих лечебно-профилактическую помощь девушкам-подросткам (2, 4).

Нейроэндокринная регуляция маммогенеза имеет прямую связь с периодами естественной функциональной активности коры надпочечников: начало роста молочных желез совпадает с адренархе, интенсивное развитие паренхимы – с усилением адреналовой активности в 13-16 лет. Роль надпочечниковых гормонов состоит в индукции рецепторов к пролактину и последующей активации роста эпителиальных клеток и протоков в синергизме с пролактином, который в свою очередь увеличивает концентрацию эстрогенных тканевых рецепторов в железе.

Генетически детерминированный рост молочных желез в пубертатном периоде определен преимущественно стимуляцией эстрогенами и прогестероном; при этом эстрогены обеспечивают рост сосудов соединительной ткани, пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек, сдерживая митотическую активность. В обеспечении маммогенеза участвуют также трийодтиронин, тироксин, кортизол, инсулин, био-

В большинстве случаев доброкачественные дисплазии молочных желез являются гормонально зависимой патологией, и лечение заболевания, профилактику РМЖ следует начинать с терапии основного эндокринного заболевания. В случае гиперпролактинемии или нормопролактинемической галактореи, в том числе и при планировании беременности, в современных условиях необходимо использовать агонисты дофамина.

логические амины, эпидермальный фактор роста, простагландины и центральные пептиды (3).

Гормоны щитовидной железы играют немаловажную роль в функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Инсулин действует на молочную железу опосредованно через инсулиноподобные факторы роста. Кортизол способствует образованию в тканях молочной железы рецепторов к пролактину и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

Пролактин, способствуя развитию лактоцитов и секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию. Интересен тот факт, что при своем нормальном уровне пролактин реализует онкопротективное влияние в отношении тканей молочной железы, в то время как при повышении его уровня наблюдается обратный эффект (3).

Роль пролактина в патогенезе доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) чрезвычайно важна: с одной стороны, рост уровня гормона может быть только маркером центральных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, с другой – его избыток оказывает прямое стимулирующее влияние на развитие пролиферативных процессов в молочных железах, реализуемое путем увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу в ткани молочных желез, повышения чувствительности клеток к действию эстрадиола, а также ускорения роста эпителиальных клеток, приводя к развитию ДДМЖ (6).

В то же время, согласно данным некоторых исследователей, при гиперпролактинемии фиброзно-жировая инволюция молочных желез развивается чаще, чем ДДМЖ (7, 8).

ДДМЖ (синонимы: фиброзно-кистозная болезнь, фиброзно-кистозная мастопатия) представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений

ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе измененный фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют (ВОЗ, 1984).

Общая частота выявления ДДМЖ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 29 до 43%. Принято считать, что риск развития малигнизации при непролиферативных формах заболевания составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации – 2%, а при резко выраженной пролиферации – 31% (9).

Попытка единой систематизации диспластических процессов в молочных железах отражена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (1998, Женева).

Код по МКБ-10:

- болезни молочной железы (N60-N64), исключены болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91-O92);
- N60 – доброкачественная дисплазия молочной железы, включена фиброзно-кистозная мастопатия;
- N60.0 – солитарная киста молочной железы (киста молочной железы);
- N60.1 – диффузная кистозная мастопатия (кистозная молочная железа); исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3);
- N60.2 – фиброаденоз молочной железы, исключена фиброаденома молочной железы (D24);
- N60.3 – фибросклероз молочной железы (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия);
- N60.4 – эктазия протоков молочной железы;
- N60.8 – другие доброкачественные дисплазии молочной железы;
- N60.9 – доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная.

В настоящее время в России принята классификация мастопатии по клиническим проявлениям: диффузная, диффузно-узловая, фиброзно-кистозная, узловая (9).

По соотношению соединительнотканного и железистого комплексов и жирового фона на маммограммах выделяют 5 форм диффузной мастопатии:

- мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

Главный вопрос, стоящий перед врачами, – является ли ДДМЖ предраковым состоянием. Как отдельная нозологическая единица ДДМЖ была выделена еще в 1838 г. J. Velrean, и до конца XX в. считалось, что все ее проявления стимулируют развития рака молочной железы (5, 10). Существовало мнение, что пролиферация соединительной ткани при диффузной мастопатии сопровождается пролиферацией эпителия, которая приводит к малигнизации (10). Существует классификация, основанная на делении мастопатии по степени выраженности пролиферации (Prechtel K. et al., 1979).

К I степени относится фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации, ко II степени – фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия без атипичии и к III степени – мастопатия с атипической пролиферацией эпителия. Причем II и III степени относятся к предопухолевым состояниям. По данным Prechtel K. et al. (1979), на долю мастопатии I степени приходится 70%, II степени – 21% и III степени – 5%.

В настоящее время предраковыми состояниями считаются те формы ДДМЖ, при которых гистологически присутствует пролиферация (11). Проявление в измененной молочной железе (папиллома, протоковая аденома, склерозирующий аденоз) апокриновой метаплазии повышает онкологическую настроженность врача. Более того, ее наличие даже в кисте молочной железы повышает риск озлокачествления. К счастью, кисты с проли-

ферацией эпителия встречаются достаточно редко (0,3-1,4%). Диффузная мастопатия относится к непролиферативным формам. При ее наличии риск развития рака молочной железы составляет 0,9% (9, 12).

Современные подходы к профилактике РМЖ включают раннюю диагностику путем маммографического скрининга, а также модификацию образа жизни (низкокалорийная диета и увеличение содержания пищевых волокон в рационе, повышение физической активности). Доказано, что своевременное выявление эндокринных заболеваний и адекватная их коррекция снижают частоту возникновения ДДМЖ на 50%.

К гормонам, наиболее часто «обвиняемым» в проблеме ДДМЖ, относятся эстрогены, прогестерон и пролактин.

Действительно, важной причиной возникновения диспластических заболеваний молочных желез считается нарушение баланса половых стероидов – эстрогенов и прогестерона в организме женщины, в результате которого развивается относительная гиперэстрогения, что приводит к пролиферации эпителия альвеол, протоков, усилению активности фибробластов и вызывает пролиферацию соединительной ткани молочной железы.

В настоящее время предполагаются три равновероятных и не исключающих друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

1) прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодей-

ствия эстрадиола, связанного с эстрогенным рецептором, с ядерной ДНК;

2) не прямой механизм – за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы ауто- или паракринно;

3) стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Прогестерон способен ограничивать влияние эстрогенов на ткань молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток молочной железы на разных уровнях:

1) стимуляция продукции 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрона сульфат;

2) созревание и дифференцировка эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;

3) down-регуляция эстрогенных рецепторов в эпителии молочных желез проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами;

4) модуляция апоптоза клеток молочной железы посредством p53-супрессора опухоли;

5) модулирование митогенных протоонкогенов.

Таким образом, наряду со способ-

ностью прогестерона снижать экспрессию рецепторов эстрогенов, данный гормон уменьшает локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию.

Неоднозначное действие прогестерона на ткани молочной железы также связано с воздействием последнего на различные типы рецепторов прогестерона, которые бывают двух видов: А и В. Хотя оба типа рецепторов связываются с прогестероном, функциональная активность у них различна. В то время как В-тип рецептора обеспечивает эффекты прогестерона на клетку, А-тип супрессирует его активность. В различных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных типов рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено, в норме соотношение этих двух типов рецепторов равно, однако при развитии диспластических процессов в молочной железе в ее тканях начинает преобладать один из типов рецептора, обеспечивая тем самым чувствительность молочной железы к воздействию прогестерона, причем соотношение двух типов рецепторов варьирует среди пациенток (6).

Развитие гиперпластических процессов в молочных железах отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. Согласно данным И.Е. Корнеевой (2005), рентгенологическая характеристика состояния молочных желез при гиперпролактинемии различается в зависимости от происхождения гиперпролактинемии – органического (микро- и макроаденомы гипофиза) или функционального.

При функциональной гиперпролактинемии гиперпластические процессы в молочной железе присутствуют в 65% случаев, инволютивные в 2,2% и нормальная рентгенологическая картина – в 33%. В то время как при органической гиперпролактинемии эти цифры равны 25,5%, 53,5% и 21,5% соответственно.

Часто бывает, что при наличии болей, тяжести или дискомфорта



Обсуждая вопрос о взаимосвязи мастопатии и уровня пролактина, нельзя обойти вниманием вопрос о нормопрولاктинемической галакторее. Нормопрولاктинемическая галакторея может служить маркером недостаточности лютеиновой фазы, а иногда и бесплодия. Не всегда при так называемой нормопрولاктинемической галакторее пролактин имеет нормальный уровень. У 36% больных выявлено нарушение ритма секреции пролактина. В этой группе также отмечен высокий эффект терапии агонистами дофамина (20). В настоящее время в таких случаях применяется Достинекс (каберголин) по 1/2 табл. 0,5 мг 2 раза в неделю до устранения клинической симптоматики.

Достинекс®

(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
И ПОДАВЛЕНИЯ ЛАКТАЦИИ



- Достинекс® — доказанная эффективность в лечении синдрома гиперпролактинемии¹
- Достинекс® — хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у более 90% пациентов^{2,3}
- Достинекс® — 13-летний опыт применения в России⁴

Краткая информация по препарату Достинекс®

Достинекс® (каберголин) таблетки.

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

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

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

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

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

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией⁵

Список литературы:

1. Webster J. et al. A comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. The New England Journal of Medicine 331:904-909, Oct.1994.
2. Colao A., Di Sarno A. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000.
3. Caballero-Gordo A., Lopez-Nazareno N. et al. Oral cabergoline. Single-dose inhibition of puerperal lactation. J. Reprod Med. 1991 Oct; 36(10):717-21.
4. РУ II-8-242-N 009400 от 21.04.1997 г.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн» (США)
109147 Москва, ул. Таганская, д.17-23. Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.



DOS-10-01

Достинекс®
(КАБЕРГОЛИН)

ПРЕИМУЩЕСТВА ОЧЕВИДНЫ

в молочных железах ДДМЖ при обследовании не выявляется. Такое состояние называется мастодинией. Указанные симптомы могут возникать либо без связи с внешними причинами, либо во второй (лютеиновой) фазе цикла. В том случае, когда при болезненности, тяжести или дискомфорте в молочных железах выявляется ДДМЖ, речь идет о масталгии как о симптоме ДДМЖ. И хотя не всеми исследователями подтверждено участие пролактина в генезе мастодинии (13), терапия агонистами дофамина приносит облегчение и при его нормальном уровне (14, 15). Разницы в эффективности данной терапии для уменьшения мастодинии у женщин с нормопролактинемией и гиперпролактинемией не выявлено. Кроме того, отмечены замедление развития кист и снижение уровня гиперплазии эпителия на фоне терапии агонистами дофамина (16).

Секреция пролактина имеет пульсирующий характер. Показано, что при ДДМЖ с нормальным уровнем пролактина его суточный ритм может нарушаться, а среднесуточная величина повышаться. У женщин с нормопролактинемией и овуляторным менструальным циклом в лютеиновой фазе уровень пролактина в 25% достоверно увеличивался.

Некоторые исследователи рассматривают гиперпролактинемию как вторичную по отношению к гиперэстрогемии (17).

В сравнительных исследованиях уровня пролактина у больных с узловыми доброкачественными и малигнизировавшими образованиями

распространенность гиперпролактинемии до хирургического лечения примерно одинаковая – от 5 до 7% (13). С возрастом ее частота увеличивается. У женщин в постменопаузе гиперпролактинемия встречается чаще – до 10% случаев (18).

Обсуждая вопрос о взаимосвязи мастопатии и уровня пролактина, нельзя обойти вниманием вопрос о нормопролактинемической галакторее. В практике эндокринолога и маммолога такие больные встречаются часто.

Нормопролактинемическая галакторея может служить маркером недостаточности лютеиновой фазы, а иногда и бесплодия (19). Не всегда при так называемой нормопролактинемической галакторее пролактин имеет нормальный уровень. У 36% больных выявлено нарушение ритма секреции пролактина. В этой группе также отмечен высокий эффект терапии агонистами дофамина (20). В настоящее время в таких случаях применяется Достинекс (каберголин) по 1/2 табл. 0,5 мг 2 раза в неделю до устранения клинической симптоматики.

В 2006 г. были опубликованы данные, полученные в ФГУ «Эндокринологический научный центр» Сергеевой Н.И. и соавт., о влиянии агонистов дофамина на структуру молочной железы у женщин с гиперпролактинемией. Пациентки наблюдались от 11 до 16 мес., и на фоне терапии агонистами дофамина (в т.ч. Достинекс в дозе 0,5-3,5 мг в неделю в 2 приема) нормализация пролактина была достигнута у 72 пациенток, у которых уровень

пролактина снизился с 4012,7 мЕд/л до лечения до 276,3 мЕд/л после терапии. У всех женщин с ДДМЖ на фоне лечения была отмечена положительная динамика (21).

В последние годы появляется все больше данных о возможности использования Достинекса для лечения гиперпролактинемии при планировании беременности. Согласно результатам Colao A. et al. (2008), из 329 беременностей, наступивших на фоне приема Достинекса, 258 (78%) закончилось родами, 71 (22%) – абортми, в т.ч. 9 (2,7%) по медицинским показаниям, 31 (9,4%) по желанию женщины прервать беременность и 30 (9,1%) спонтанные, что соответствует средним показателям в популяции (10-15%). У 193 (77%) детей, рожденных у этих матерей, период гестации был более 37 нед., а вес детей 3-4 кг – у 62% детей. Эти данные свидетельствуют о том, что Достинекс может успешно использоваться при планировании беременности у женщин с гиперпролактинемией, препарат не оказывает тератогенного эффекта и негативного влияния на здоровье матери.

Таким образом, в большинстве случаев ДДМЖ являются гормонально зависимой патологией, и лечение заболевания, профилактику РМЖ следует начинать с терапии основного эндокринного заболевания. В случае гиперпролактинемии или нормопролактинемической галактореи, в том числе и при планировании беременности, в современных условиях необходимо использовать агонисты дофамина. 

Литература

- Leonard R.C. Psychological response and survival in breast cancer // *Lancet*, 2000; 29: 355-404.
- Апанасевич В.И., Юдин С.В., Куксов Г.И. Синдромальная диагностика заболеваний молочной железы // Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2002. 108 с.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.
- Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (настольная книга детского гинеколога) / Под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. М.: Трида-Х, 2004. 136 с.
- Летягин В.П. Мастопатия // *Русский медицинский журнал*, 2000, т. 8, №11: 468-472.
- Андреева Е.Н., Леднева Е.В., Овсянникова Т.В., Корженкова Г.П., Чистяков С.С., Пустотина О.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». М., 2006. 83 с.
- Бухтеева Н.Ф., Мельниченко Г.А., Святков А.В., Стручкова Т.Л. // *Современная медицина*, 1984, №11: 75-78.
- Прилепская В.Н., Бурдина Л.М., Егорова Е.В. и др. // *Акушерство и гинекология*, 1991, №5: 47-50.
- Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни // *Русский медицинский журнал*, 2003; т. 11, №11.
- Vorherr H. // *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1986, Vol. 154, №1: 161-179.
- Mauvais-Jarvis P. // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.*, 1981, Vol. 14, №2: 623-626.
- Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В., Рожкова Н.И., Андреева Е.Н. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормопролактинемическая галакторея // *Акушерство и гинекология*, 2005; №2: 13-15.
- Nicol M., Willis C., Yiangou C. et al. // *Breast J.*, 2002, Vol. 8, № 5: 281-285.
- Mansel R.E., Dogliotti L. // *Lancet*, 1990; Vol. 335, №8683: 190-193.
- Murta E.F., de Freitas M.M., Velludo M.A // *rev. Paul. Med.* 1992; Vol. 110, № 6: 251-256.
- Santoro C., Cappa M., Maretti C. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1982; Vol. 20, №10: 479-481.
- Kubista E. // *Zbl. Gynakol.* 1990; Bd 112, № 17: 1091-1096.
- Krishnamoorthy G., Govindarajulu P., Ramalingam V. // *Neoplasma*, 1989, Vol. 36, № 2: 221-231.
- Padilla S.L., Person G.K., McDonough P.G., Reindollar R.H. // *Fertil. Steril.*, 1985; Vol. 44, № 5: 695-698.
- Gangemi M., Velasco M., Graziottin A. et al. // *Clin. Exp.Obstetr.Gynecol.*, 1981, Vol. 8, № 2: 79-82.
- Сергеева Н.И. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Доказательная медицина и репродуктивное здоровье женщины»

18 мая 2010 года

**Москва, Центральный дом ученых РАН,
ул. Пречистенка, д. 16**

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

- Проблемы заболеваний молочной железы: взгляд маммолога и акушера-гинеколога
- Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии
- Диагностика и лечение гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы
- Климактерический синдром: критерии выбора адекватной терапии
- Коррекция нарушений менструального цикла
- Эффективность применения КОК и фитотерапии при ПМС и в подростковой гинекологии
- Тактика ведения пациенток с ИМП во время беременности и послеродового периода
- Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, передающихся половым путем (герпес, цитомегаловирус, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, кандидоз и т.д.)
- Диагностика и лечение неонатальных инфекций

**Начало работы
конференции: 10:00**

**В рамках конференции
проводится выставочная
экспозиция**

**Генеральный
спонсор
конференции**


BIONORICA®
The *phytoneering* company

Организатор

**МЕДФОРУМ**
ГРУППА КОМПАНИЙ

(495) 234 07 34

А.М. ШИЛОВ,
д.м.н., профессор,
М.В. МЕЛЬНИК,
д.м.н., профессор,
А.О. ОСИЯ,
к.м.н.

ММА им. И.М. Сеченова

Дефицит магния и его коррекция в акушерско-гинекологической практике

В последние годы пристальное внимание исследователей в различных областях клинической медицины привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний органов и систем человеческого организма. Дефицит магния – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах (1-3, 13, 14).

Магний (Mg^{2+}) впервые был выделен английским химиком Гемфри Дэви в 1808 г., является главным двухвалентным металлом (Mg^{2+}) второй группы Периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева, с атомной единицей массы 24,305; в ионизированной форме представляет положительный ион (катион) с двойным положительным зарядом (Mg^{2+}); является одним из самых распространенных элементов на земле (занимает 8-е место). Особенно много Mg^{2+} в воде

мирового океана (0,13%), которая по электролитному составу близка к сыворотке крови (5).

Нормальный уровень Mg^{2+} в организме человека признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Mg^{2+} вместе с 11 основными структурными неорганическими химическими элементами (кальций, калий, натрий, хлор, фосфор, фтор, сера, углерод, кислород, водород, азот) определяет 99% элементарного состава человеческого организма. Среди катионов, присутствующих в организме человека, Mg^{2+} по концентрации занимает 4-е место в организме, а в клетке среди других катионов (натрий, калий, кальций) – 2-е (5, 10, 13).

В настоящее время установлено наличие не менее 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg^{2+} как кофактор множества ферментов, участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических

реакциях. Mg^{2+} – естественный физиологический антагонист кальция (Ca^{2+}); универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, уменьшая разобщение окисления и фосфорилирование; регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата, способствует фиксации калия (K^{1+}) в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, контролирует нормальное функционирование кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур – это универсальный цитопротектор (рисунок 1).

У человека распределение запасов Mg^{2+} имеет свои особенности: около 60% Mg^{2+} находится в костной ткани, дентине и эмали зубов; 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышечные клетки, печень, надпочечники, почки); 20% – в мозге и нервной ткани; всего 0,3% приходится на плазму крови (рисунок 2). 90% магниевых ионов сконцентрировано внутри клеток в форме фосфатной связи – $Mg^{2+} \leftrightarrow$ АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле, 10% в ядре клетки), и только 10% всего содержания Mg^{2+} в организме человека находится вне клеток (рисунок 3). Основной путь элиминации Mg^{2+} – почки, кожа (потоотделение), слизистая полости рта (слюноотделение).

Уровни физиологической нормы определяют потребность в Mg^{2+}

Во время беременности и кормления грудью потребность в Mg^{2+} значительно увеличивается, если его содержание в целостном организме не сбалансировано, то это может привести к тяжелым осложнениям, таким как выкидыш, преждевременные роды, неправильное развитие плода или ребенка в первый год его развития. Mg^{2+} в препарате Магнерот связан с оротовой кислотой, которая способствует росту клеток, играет важную функцию в обмене липидов и в сочетании с Mg^{2+} потенцирует профилактические и лечебные эффекты Магнерота в акушерско-гинекологической практике.

взрослого человека: 350 мг/сут. для мужчин и 300 мг/сут. для женщин. Сбалансированная диета должна содержать приблизительно 400 мг Mg^{2+} в сутки, из которого абсорбируется, как правило, около половины – 200 мг. Согласно докладу комитета экспертов ВОЗ «Микроэлементы в питании человека», ежедневная потребность в Mg^{2+} , составляющая 300 мг для женщин и 350 мг для мужчин, удовлетворяется на 40% пищей и на 60% за счет так называемого водного Mg^{2+} .

Содержание Mg^{2+} в питьевой воде в различных географических зонах значительно варьирует и зависит от особенностей тех пород, на которых располагаются источники природной воды. Отмечается почти полное отсутствие Mg^{2+} в природной воде источников Кольского полуострова, Скандинавии, Карелии (5, 7, 9).

Mg^{2+} – один из основных элементов, определяющих жесткость воды. Мягкой принято считать воду, содержащую менее 10 мг/л Mg^{2+} . Обобщив данные литературы, Ю.В. Новиков и соавт. показали, что каждые 2 мг экв/л жесткости являются источником 6-7% общего поступления Mg^{2+} в человеческий организм.

Всасывание Mg^{2+} осуществляется во всем кишечнике вплоть до сигмовидной кишки, однако главной зоной его абсорбции служит 12-перстная кишка. Усвояемость Mg^{2+} из пищевых продуктов составляет 30-35% (т.е. из 300-350 мг суточной потребности усваивается около 100 мг). Она может увеличиваться под влиянием витамина B_6 и ряда органических кислот (молочной, аспарагиновой, оротовой). Молоко и некоторые молочные продукты, содержащие казеин, также способствуют увеличению абсорбции Mg^{2+} (вероятно, в связи с большим содержанием оротовой кислоты). Ежедневно с пищеварительными соками в ЖКТ дополнительно к пищевому поступает более 400 мг Mg^{2+} , которые вновь всасываются в кровь.

Абсорбции Mg^{2+} в ЖКТ препятствует большое содержание в пище

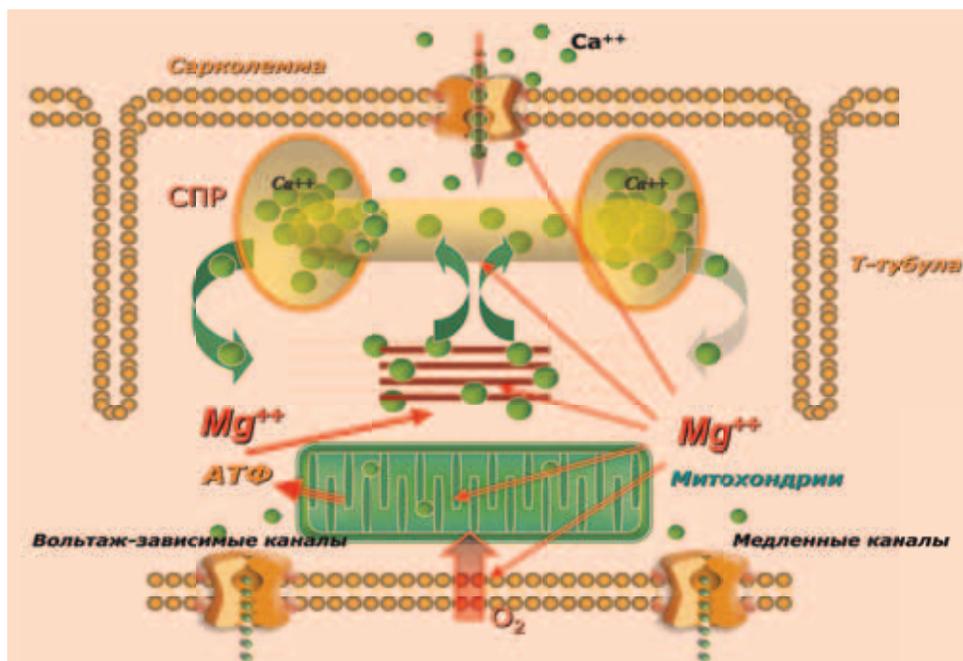


Рисунок 1. Схема строения и роль Mg^{2+} в контрактильной функции миоцитов (СПР – саркоплазматический ретикулум)

веществ, с которыми он образует труднорастворимые или нерастворимые соединения – белки, жиры. Всасывание уменьшается также при избытке ионов Ca^{2+} , конкурирующих с Mg^{2+} на слизистой оболочке кишечного тракта (5).

Биодоступность Mg^{2+} в организме регулируется рядом генов, контролирующих «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль рецепторов или ионных каналов, среди которых TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel) и TRPM-7 являются наиболее важными. Белок TRPM-6 является ионным каналом, регулирующим транспорт двухвалентных катионов. TRPM-6, специфически взаимодействуя с другим Mg^{2+} – проницаемым каналом TRPM-7, способствует формированию («сборке») функциональных TRPM-6/TRPM-7 протеиновых комплексов на поверхности клеточных мембран. Экспериментальные и клинические исследования указывают, что изменения функционального состояния TRPM-7 под действием катехоламинов на фоне эмоционального стресса способ-

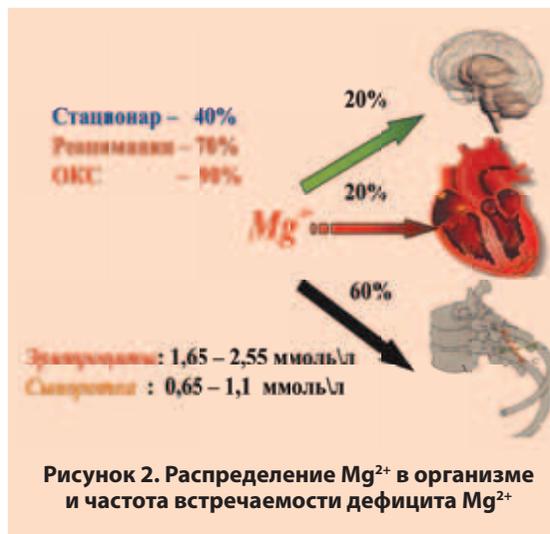


Рисунок 2. Распределение Mg^{2+} в организме и частота встречаемости дефицита Mg^{2+}

ствуют развитию внутриклеточного дефицита магния (8, 10, 12).

Наиболее общий эффект воздействия Mg^{2+} на любую ткань заключается в том, что ионы Mg^{2+} стабилизируют структуру транспортной РНК, контролирующей общую скорость синтеза и рибосинтеза белков. При дефиците Mg^{2+} происходит дестабилизация транспортных – некодирующих РНК (увеличивается число дисфункциональных молекул РНК),

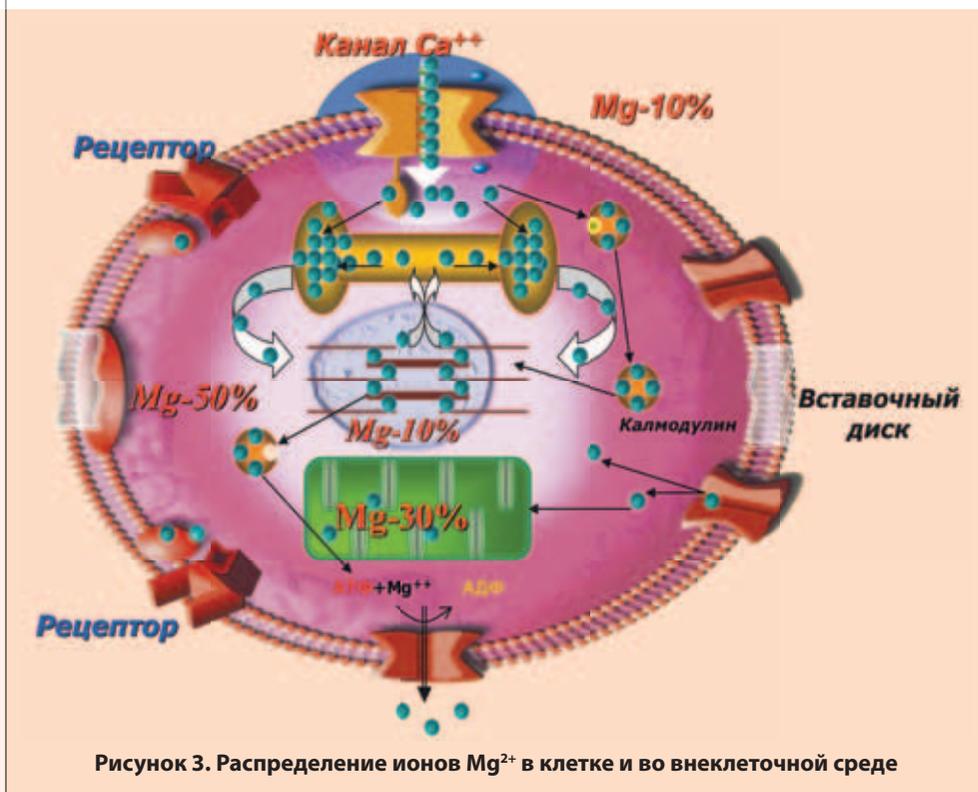


Рисунок 3. Распределение ионов Mg^{2+} в клетке и во внеклеточной среде

что сопровождается снижением и замедлением скорости синтеза белковых структур клеток с относительным преобладанием процессов апоптоза – программируемая «смерть» клеток (8, 10, 12).

Ионы Mg^{2+} играют важнейшую роль в процессах мембранного транспорта и электролитного баланса, требующих больших энергозатрат. Связываясь с клеточными, митохондриальными и другими внутриклеточными мембранами, ионы Mg^{2+} регулируют их проницаемость для других ионов. Ионы Mg^{2+} имеют особое значение в поддержании трансмембранного потенциала. Активируя Mg^{2+} зависимую Na^+K^+ -АТФазу, они определяют работу K^+/Na^+ насосов, осуществляющих накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая таким образом поляризацию и стабильность мембраны. Регуляцией электролитного баланса в клетке (наряду с влиянием на энергетический обмен) объясняется способность Mg^{2+} подавлять автоматизм, про-

водимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность в тканях, обладающих всеми или какими-то из этих функциями, например в миокарде, в гладких мышцах сосудов и бронхов, миомерии матки и др.

Важную роль Mg^{2+} играет в обеспечении нормальной структуры и функции нервных клеток, что позволяет ему контролировать деятельность как периферической, так и центральной нервной системы, включая психоэмоциональную сферу. Имеются указания на его способность увеличивать устойчивость организма к стрессу (1, 6, 7, 14). Среди метаболических функций, проявляющихся на уровне целого организма, необходимо подчеркнуть его роль в поддержании нормального липидного спектра, в обеспечении ответа тканей на инсулин и торможении гормона паразитовидной железы.

Для выявления дефицита Mg^{2+} используют его распределение в различных биологических средах организма человека: концентрация Mg^{2+}

в плазме крови – 0,65-1,2 ммоль/л, в эритроцитах – 1,65-2,65 ммоль/л, в моче 2,27-5,8 ммоль/л, слюне 0,08-0,53 ммоль/л, конденсате выдыхаемого воздуха – 0,0094 ммоль/л.

Дефицит Mg^{2+} – снижение концентрации Mg^{2+} в эритроците менее 1,6 ммоль/л, о гипомagneмии принято говорить при снижении концентрации Mg^{2+} в плазме крови менее 0,6 ммоль/л. Дефицит Mg^{2+} – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания Mg^{2+} в различных органах и системах, множество симптомов которого свидетельствуют о мультиорганных нарушениях функционального состояния целостного организма, наблюдаемый среди различных возрастных групп населения (1, 5, 13).

Несмотря на то что Mg^{2+} широко распространен в природе, его дефицит среди населения земного шара встречается чрезвычайно часто. Так, по данным разных авторов, гипомagneмия регистрируется в 7-11% случаев среди госпитализированных больных, а у пациентов отделений интенсивной терапии в 2 раза чаще – в 25%. Достоверное выявление недостатка Mg^{2+} представляет определенные трудности, в связи с чем его диагностика на практике нередко проводится на основании клинических признаков.

Так, в одном из скрининговых исследований, проведенных в США, было показано, что гипомagneмия (уровень сывороточного Mg^{2+} был ниже 0,74 ммоль/л) имела место в 47,1% наблюдений, то клинические признаки магниевого дефицита проявлялись более чем у 72% взрослого населения.

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 79% суточной нормы Mg^{2+} , при этом дефицит магния манифестируется значительно чаще у женщин, чем у мужчин.

В числе основных клинических состояний, патогенетически связанных с дефицитом Mg^{2+} , выделяют: метаболический синдром (МС), компонентами которого являются

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®




PHARMA
www.woerwagpharma.ru


PHARMA

Защищает Ваше сердце



Рисунок 4. Возможные патологии при беременности на фоне дефицита Mg^{2+}

АГ, инсулинорезистентность, СД, атерогенная дислипидемия; синдром хронической усталости; болезни сердца (ИБС, ХСН, дилатационная кардиомиопатия); синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ); синдром удлиненного Q-T интервала; «синдром реперфузии»; пролапс митрального клапана; бронхиальная астма; выкидыши в I триместре беременности, преждевременные роды, утяжеление течения беременности и родов.

По этиологии различают первичный и вторичный дефицит Mg^{2+} . **Первичный** (конституционный, латентный) **дефицит Mg^{2+}** обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен Mg^{2+} в организме, клинически проявляется судорожным синдромом (спазмофилия), «конституционной тетанией» или «нормокальциевой тетанией» на фоне нормального содержания Mg^{2+} в сыворотке крови; **вторичный** – обусловлен социальными условиями и образом жизни, экологической обстановкой и особенностями питания, различными стрессорными ситуациями и заболеваниями (1, 5, 6, 8, 13).

Причины магниевого дефицита, связанные с условиями жизни:

- стресс – острый и хронический (особенно): по данным Минздрава РФ проживают в условиях хронического стресса;
- напряженная физическая работа и физическое перенапряжение;
- гиподинамия;

- злоупотребление алкоголем;
- воздействие высоких температур (жаркий климат, горячие цеха, избыточное посещение парных, бань);

- **беременность и лактация;**
- **гормональная контрацепция.**

Причины магниевого дефицита, связанные с питанием:

- потребление продуктов с ограниченным содержанием Mg^{2+} (мясо, птица, картофель, молоко и молочные продукты);
- потребление продуктов с высоким содержанием животных жиров и белков, фосфора, кальция, которые угнетают (препятствуют) абсорбции Mg^{2+} в ЖКТ.

Причины магниевого дефицита, связанные с патологическими процессами:

- нарушения абсорбции в ЖКТ в связи с заболеваниями или возрастными изменениями (синдром малой абсорбции – болезнь Крона, хронический дуоденит, дисбактериоз, неспецифический язвенный энтероколит и т.д.);
- сахарный диабет (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, диабетическая нефропатия);
- гиперкатехоламинемия;
- гиперальдостеронизм;
- гиперкортицизм;
- гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- ОКС;
- ХСН;
- **ожирение** (индекс массы тела > 25 кг/м²), которое в начале XXI в. принимает характер эпидемии.

Ятрогенные причины магниевого дефицита могут быть связаны с передозировкой сердечных гликозидов; злоупотреблением диуретиками; **гормональной контрацепцией**; применением глюкокортикоидов; цитостатической терапией.

Следует отметить, что негативную роль в недостатке Mg^{2+} играет употребление фастфуда. В Москве приказом Департамента здравоохранения от 2003 г. запрещено продавать в школьных буфетах продукты, содержащие выгеснителители Mg^{2+} , – кока-кола, спрайт, чипсы, сухие

кальмары и другие пересоленные продукты, так как соль (NaCl) способствует активному выведению Mg^{2+} из организма и ингибирует его вхождение в клетку.

ДЕФИЦИТ МАГНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Физиологические нормы потребности в Mg^{2+} для женщин составляют 300 мг/сут. При беременности суточная потребность в Mg^{2+} возрастает в 1,5-2 раза, что обусловлено созидательными процессами в организмах матери и плода. Как правило, потребность организма беременной женщины в Mg^{2+} нередко превышает его поступление. Данное обстоятельство позволяет рассматривать беременность в качестве физиологической модели гипوماгнемии. При этом дефицит Mg^{2+} сопряжен с широким спектром осложнений беременности и родов – преждевременной родовой деятельностью, развитием гестозов, нарушением развития плода и патологией новорожденного (рисунок 4).

По мере увеличения срока беременности концентрация сывороточного Mg^{2+} снижается. Еще более значительное падение уровня Mg^{2+} происходит во время родов. Концентрация Mg^{2+} в плазме крови коррелирует с его концентрацией в миометрии. По данным различных авторов, содержание магния в миометрии к 38-40-й неделе беременности уменьшается до 38% ($n \approx 6,6$ мкг/кг), а при активных родах до 47% (практически вдвое). При этом концентрация Ca^{2+} или других электролитов меняются не значительно, что подтверждает особую роль Mg^{2+} в физиологии родоразрешения. Отмечено, что снижение содержания Mg^{2+} приводит к повышению тонуса миометрия и преждевременной маточной контрактильности (1-3, 6, 9, 13).

Токолитическая активность Mg^{2+} объясняется конкурентным антагонизмом с кальцием и его способностью блокировать медленные кальциевые каналы, что приводит к ослаблению сокращений матки. На-

значение препаратов Mg^{2+} считается оправданным при угрожающем выкидыше и преждевременных родах, гестационной гипертензии, преэклампсии и эклампсии, задержке развития плода и повреждении мозга у новорожденного (3, 4, 13).

Влияние дополнительного приема Mg^{2+} на течение беременности и развитие плода изучалось в крупнейшем метаанализе, обобщившем результаты 7 исследований, включающих результаты обследования и клинического наблюдения за 2689 беременными женщинами. Пероральное применение препаратов магния (**Магнерот**[®] 3 г/сут.) начиная с 25-й недели беременности приводило к снижению частоты преждевременных родов, случаев рождения детей с низким весом, а также меньшей потребности в госпитализации во время беременности в сравнении с плацебо (2, 6, 9).

Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия – тяжелое полиорганное расстройство неизвестной этиологии. Эклампсия занимает 3-е место после кровотечений и инфекции среди причин материнской смертности. Патогенез эклампсии сложен и включает такие звенья, как эндотелиальная дисфункция, нарушение реологических свойств крови, генерализованная вазоконстрикция. Особое место в патогенезе преэклампсии и эклампсии занимает нарушение гомеостаза Mg^{2+} . Очевидное снижение его уровня показано во многих работах (4, 9, 14).

Препараты магния традиционно находят широкое применение в профилактике и лечении преэклампсии и эклампсии. В известном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Magrie лечение сульфатом магния вдвое уменьшало риск возникновения эклампсии. При уже имеющейся преэклампсии в/в введение сульфата магния значительно снижало вероятность прогрессирования процесса и развития эклампсии.

Предполагаемые механизмы лечебного действия Mg^{2+} при экламп-

сии разнообразны. Торможение процессов возбуждения в коре головного мозга, блокада нервно-мышечной передачи обеспечиваются его противосудорожную активность. За счет подавления синтеза тромбосана A_2 и антагонизма с Ca^{2+} магний вызывает дилатацию сосудов, улучшая не только маточно-плацентарно-плодовое, но и церебральное кровообращение (3, 11, 13). Определенное значение имеет и способность Mg^{2+} повышать уровень кальцитонина в сыворотке крови, так как известно, что концентрации кальцитонина и паратиреоидного гормона снижаются у женщин во время беременности с клиническими признаками преэклампсии.

Помимо ведения больных (беременных) с преэклампсией и эклампсией препараты магния до сих пор наиболее популярны и при изолированной гипертензии беременных. Известно, что низкий уровень внутриклеточного Mg^{2+} может способствовать развитию гестационной гипертонии. Установлена связь между уровнем Mg^{2+} в эритроцитах и величиной АД в III триместре беременности. Предполагается, что гипотензивный эффект препаратов магния связан с влиянием на баланс простагландина I_2 и тромбосана A_2 .

Одним из наиболее неоднозначных аспектов применения Mg^{2+} в акушерской практике является его влияние на состояние эмбриона, плода и новорожденного. Среди обсуждаемых вопросов – эффективность препаратов магния при перинатальном повреждении мозга у плода. Нейропротективный эффект Mg^{2+} был доказан в эксперименте, и оказалось, что он связан с подавлением апоптоза нейронов. Способность сульфата магния защищать мозг новорожденных отмечена и в ряде клинических исследований. В частности, в многоцентровом рандомизированном исследовании послеродовое назначение указанного препарата в суточной дозе 250 мг/кг младенцам с тяжелой асфиксией

при рождении оказалось эффективным и безопасным (6, 9, 11).

Участие Mg^{2+} в процессе родоразрешения и значение его дефицита в возникновении неблагоприятных исходов у матери, плода и новорожденного обуславливают его широкое применение в акушерской практике.

Для парентерального введения препаратов магния при лечении преэклампсии и эклампсии или для быстрого достижения нормативного уровня Mg^{2+} в крови наиболее часто применяется раствор магния сульфат. Одним из таких препаратов является Кормагезин (Wörwag Pharma, Германия), который выгодно отличается от ряда других препаратов магния для парентерального введения отсутствием технических примесей и удобной дозировкой (400 мг элементарного магния в ампуле). Рекомендуемая скорость введения раствора сульфата магния в 5% глюкозе из расчета 0,5-0,6 г/ч Mg^{2+} , максимум при тяжелых клинических проявлениях дефицита Mg^{2+} до 12-15 г Mg^{2+} в сутки.

В России, по данным эпидемиологических исследований, около 30% жителей получают в день менее 79% суточной нормы Mg^{2+} , при этом дефицит магния манифестируется значительно чаще у женщин, чем у мужчин. Участие Mg^{2+} в процессе родоразрешения и значение его дефицита в возникновении неблагоприятных исходов у матери, плода и новорожденного обуславливают его широкое применение в акушерской практике.

Внутривенная инфузия сульфата магния также показана при осложненном гипертоническом кризе, в частности эклампсии, с выраженной общемозговой симптоматикой, угрозой развития инсульта, желудочковыми нарушениями ритма и для профилактики внезапной смерти на фоне удлинённого Q-T интервала на ЭКГ. В данных си-

туациях ионы Mg^{2+} оказывают не только гипотензивный эффект, но и осуществляют седатацию и кардио-нейропротективные эффекты.

С учетом положительного влияния препаратов магния на эластичность и подвижность эритроцитов, ингибирующее воздействие на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, показаниями для парентерального применения препаратов магния являются судорожный синдром и эклампсия, в патогенезе которых имеют место нарушения микроциркуляции, вызванные неадекватным функциональным состоянием сосудов, реологическими свойствами крови (повышенная агрегационная активность тромбоцитов, снижение подвижности эритроцитов), образование микротромбов (регионарный ДВС-синдром), перивазальный отек тканей, что, как правило, наблюдается при дефиците Mg^{2+} .

Препарат **Магнерот**[®] (Wörwag Pharma, Германия) представляет собой препарат магния для перорального применения, в качестве активного действующего вещества содержит 500 мг оротата магния, что соответствует 32,8 мг чистого магния.

Как указывалось, в организме человека Mg^{2+} играет ведущую роль – он участвует в метаболизме и катаболизме углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот; как ко-фактор Mg^{2+} принимает участие в окислительном фосфорилировании – источник макрофосфатной энергии (АТФ), обеспечивая энергией и регулируя работу мембранных структур клеток (рецепторы

канала, «электролитные насосы»).

Mg^{2+} как физиологический антагонист Ca^{2+} устраняет спазм и судороги скелетных мышц (судороги в икроножных мышцах), сосудов (гипертонус матки и мочевого пузыря), в основе которых лежит относительная или абсолютная (при дефиците Mg^{2+}) гиперкальциемия. Очень важен Mg^{2+} для поддержания насосной деятельности сердца в условиях увеличенной физической нагрузки, особенно при беременности, он способствует нормализации диастолы и восстановлению сократительной способности миокарда (5).

Во время беременности и кормления грудью потребность в Mg^{2+} значительно увеличивается, если его содержание в целостном организме не сбалансировано, то это может привести к тяжелым осложнениям, таким как выкидыш, преждевременные роды, неправильное развитие плода или ребенка в первый год его жизни.

Магний в препарате **Магнерот**[®] связан с оротовой кислотой, которая в естественном виде не содержится в человеческом материнском молоке. Оротовую кислоту в промышленных масштабах получают из мольды – молока коров или овец после родов. Оротовая кислота способствует росту клеток, играет важную функцию в обмене липидов и в сочетании с Mg^{2+} потенцирует профилактические и лечебные эффекты **Магнерота**[®] в акушерско-гинекологической практике. Суточная доза **Магнерота**[®] для женщин во время беременности и кормле-

ния при лечении – 3 г (4 табл.), при профилактических мероприятиях 1-2 г (2-4 табл.).

Таким образом, данные литературы и наши наблюдения указывают на высокую частоту (от 40% до 90%) сочетания дефицита Mg^{2+} с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, имеющих место у женщин во время беременности, родоразрешении и в послеродовом периоде при кормлении грудью. Дефицит Mg^{2+} лежит в основе таких осложнений, как выкидыш в I триместре беременности, преждевременные роды, преэклампсия и эклампсия, гестационная гипертензия, нарушения развития плода и патологии у новорожденного.

Включение препаратов магния (**Магнерот**[®] 1-3 г/сут.) с целью профилактики и комплексной терапии осложнений в акушерской и гинекологической практике способствует нормализации развития плода, своевременному родоразрешению, профилактике осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы во время беременности.

Препараты магния, обладая плеiotропными фармакологическими эффектами, оказывают антиаритмогенный эффект, способствуют более эффективному снижению инсулинорезистентности, лежащей в основе метаболических нарушений, нормализации гликемического, липидного профилей и реологических свойств крови, что суммарно ведет к нормализации микроциркуляции, артериального давления и насосной деятельности сердца. 

Литература

- Акарачкова Е.С. Препараты магния в неврологической практике // Фарматека. 2009. № 15. С. 74-78.
- Акарачкова Е.С. Клинические проявления дезапатии и дефицита магния у женщин старше 40 лет / Материалы научно-практической конференции гинекологов ММА «Здоровье женщин после 40 лет». 2008.
- Акарачкова Е.С. Применение препаратов магния в широкой терапевтической практике // Трудный пациент. 2007. № 5. С. 48-54.
- Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. и др. Обмен магния и терапия при гестозе // Фарматека. 2007. № 2. С. 26-31.
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика-М, 2006.
- Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Обучающие программы Юнеско. М.: РСЦ Институт микроэлементов, 2006.
- Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
- Нечаева Г.М., Яковлев В.М., Друк И.В., Тихонова О.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2008. № 6. С. 2-7.
- Рачин А.П., Сергеев А.В., Михайкина О.В. Дефицит магния // Фарматека. 2008. № 5. С. 54-60.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 4. С. 230-338.
- Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. Med. Hypotheses. 2006. 67 (2). С. 362-370.
- Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium. Arzneimittelforschung. 1995. Aug. 45(8). 836-842.
- Laires M.J., Monteiro C.P., Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. Front. Biosci. 2004. 9. 262-276.
- Seelig M.S. Metabolic Syndrome-X. A complex of common diseases – diabetes, hypertension, heart disease, dyslipidemia and obesity – marked by insulin resistance and low magnesium/high calcium. Mineral Res. Intern. Tech. Prod. Inform. 2003. 1-11.

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»

2010

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



М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

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

Новое в лечении пациенток с урогенитальной атрофией и рецидивирующими инфекциями мочевых путей

В.Е. БАЛАН,
д.м.н., проф.,

Л.А. КОВАЛЕВА,

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Урогенитальные расстройства (УГР) или урогенитальная атрофия в климактерии – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: влагалище, мочевом пузыре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические изменения в урогенитальном тракте являются таким же ярким маркером наступления климактерия, как и приливы жара.

Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей, которые характеризуются «волнообразным» течением с периодами обострения, протекающими по типу острого или подострого цистита с различной периодичностью рецидивов, и периодами ремиссии, когда отсутствуют клинические, лабораторные и бактериологические данные, которые свидетельствовали бы об активном воспалительном процессе (1).

Приблизительно у 30% больных развитие рецидивирующих инфекций мочевых путей происходит на фоне симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Согласно концепции восходящего инфицирования мочевого пузыря (2), резкий подъем детрузорного давления сопровождается поступлением порции мочи в уретру и ответным

подъемом внутриуретрального давления (с целью удержания мочи), что сопровождается частичным забросом мочи из уретры в мочевой пузырь и попаданием в него микрофлоры дистального отдела уретры.

УГР встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. Около 11% женщин имеют особые симптомы, к которым относятся рецидивирующие инфекции мочевых путей (рецидивирующие циститы), не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии.

К специфическим **факторам риска развития УГР** в климактерическом периоде относятся:

- дефицит эстрогенов;
- наследственная предрасположенность;
- курение.

В основе развития УГР в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов, и прежде всего эстрогенов.

Уротелий, также как и вагинальный эпителий, подвергается изменениям, связанным с возрастом и эстрогенным дефицитом (3). Женская уретра является не только входными воротами для уропатогенов, но и благодаря уникальной цитологии и анатомии способна снижать их количество. Уротелий женщин, получающих заместительную гормонотерапию (ЗГТ), содержит слизивающиеся поверхностные и переходные эпителиальные клетки, вероятно, эти клетки с адгезированными на них уропатогенами выводятся в дальнейшем с мочой. У жен-

щин, не получающих ЗГТ, в эпителии уретры преобладают имеющие широкое основание базальные и парабазальные клетки и единичные слущенные клетки. Эти клетки могут представлять резервуар для адгезированных уропатогенов. Различие в степени эксфолиации уретральных клеток с адгезированными уропатогенами объясняет большую распространенность рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузе с урогенитальной атрофией и эффективность локальных эстрогенов в снижении симптомов.

Адгезивные и бактерицидные свойства слизистой оболочки влагалища и дистальной части уретры обеспечиваются иммунологическими свойствами вагинального эпителия, низким уровнем pH, антагонистическим действием вагинальных лактобацилл и продукции ими перекиси водорода.

Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, обуславливает столь частое сочетание симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии (ВА и ЦА) у большинства пациенток.

Основными звеньями патогенеза УГР являются нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и влагалища, развитие ишемии детрузора; нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета

(исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции. В структурах связочного аппарата малого таза происходит нарушение синтеза и обмена коллагена с потерей их эластичности и ломкости, что приводит к опущению стенок влагалища, нарушению подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитию стрессового недержания мочи (НМ).

В мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря выявляется уменьшение количества α - и β -адренорецепторов, изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов ВА, ЦА и вносит свой вклад в развитие стрессового НМ и ГАМП (4).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют:

- симптомы, связанные с ВА (сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареуния, контактные кровянистые выделения, опущение передней и задней стенок влагалища);
- расстройства мочеиспускания (поллакиурия, ноктурия, urgentные позывы к мочеиспусканию, urgentное НМ, стрессовое НМ, рецидивирующие инфекции мочевых путей).

В **диагностике** УГР, помимо характерных клинических симптомов, важное значение имеют определение pH влагалищного содержимого, кольпоцитологическое исследование, определение значения зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ) (3). Интенсивность всех симптомов УГР определяется по 5-балльной шкале D. Barlow. При нарушениях мочеиспускания и симптомах ГАМП проводится комплексное уродинамическое исследование.

Лечение УГР, имеющих типичную клиническую картину, как правило, проводится локальными препаратами для ЗГТ, при развитии симптомокомплекса ГАМП – в сочетании с М-холинолитиками, поведенческой терапией.

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

Длительное существование УГР приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобацилл (до 75,7%) (4) при отсутствии массивной колонизации влагалища условно патогенными микроорганизмами (УГПМ) и воспалительной реакции в стенке влагалища (число лейкоцитов не превышает 15-20 в п/зр). По нашим данным, полученным в разные годы, частота рецидивирующих инфекций урогенитального тракта колеблется от 4,2% до 18% (4, 5, 6).

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

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова проведено лечение 30 больных в возрасте 55-78 лет, находящихся в постменопаузе, с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии, осложнившихся рецидивирующими циститами. Все пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы: женщины I группы (n = 15) получали терапию препаратом Овестин, женщины II группы (n = 15) – комбинированное лечение Овестином в сочетании с Экофемином.

Овестин – вагинальные суппозитории/крем содержат эстриол, который способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пре- и постмено-

паузе, способствует нормализации микрофлоры влагалища, тем самым повышая сопротивляемость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам.

Экофемин – вагинальные капсулы содержат натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* и питательную среду для бактерий – лактозу. Экофемин вагинальные капсулы представляют собой желатиновые капсулы, которые полностью растворяются, применение возможно с помощью аппликатора либо без него.

В составе препарата Экофемин:

- **Lactobacillus acidophilus:**
 - 10^8 - 10^9 молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus*;
 - обладают способностью продуцировать перекись водорода;
 - восстанавливают и поддерживают естественную микрофлору;
- **лактоза:**
 - среда для молочнокислых бактерий;
 - не содержит консервантов и красителей.

Пациентки I группы получали локальную форму ЗГТ в виде крема Овестин, по 1 дозе ежедневно в течение 2 недель, затем по 1 дозе через день 10 недель.

Пациентки II группы получали комбинацию локальной формы ЗГТ в виде крема Овестин и вагинальных капсул Экофемин, содержащих натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* с лактозой. Схема введения Овестина не отличалась от таковой у пациенток I группы, Экофемин вводился интравагинально по 1 капсуле 2 раза в день 6 дней, затем по 1 капсуле однократно через день.

Критерии исключения:

- заболевания верхних мочевых путей (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, опухоли почек);
- наличие опухолей мочевого пузыря;
- ИППП;
- внутрипузырная обструкция, вызванная органическими причинами;
- заболевания, приводящие к нарушению иннервации мочевого пузыря (сахарный диабет, энцефа-

лопатии различной этиологии, заболевания позвоночного столба и спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения мозгового кровообращения).

Оценка методов исследования проводилась до лечения и к концу третьего месяца терапии. Нами проводился анализ результатов pH влагалищного содержимого, ЗЗВЭ, кольпоскопического исследования, клинического анализа мочи, комплексного микробиологического исследования, опроса по 5-балльной шкале D. Barlow, уродинамического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил $66,8 \pm 6,7$ лет, длительность постменопаузы колебалась от 4 до 30 лет (в среднем $17,03 \pm 7,1$ лет), длительность заболевания от 1 до 9 лет (в среднем $4,7 \pm 1,8$ лет). Число рецидивов циститов составило от 3 до 18 эпизодов в год (в среднем за последний год $5,3 \pm 2,9$ эпизодов), на момент обращения все пациентки находились в стадии ремиссии.

Курс лечения проводился 3 месяца, эффективность терапии оценивалась к концу третьего месяца ее проведения.

В анамнезе все пациентки получали лечение антибиотиками от 3 до 18 курсов в течение года, что приводило к развитию кандидоз-

ного кольпита и дисбактериоза кишечника. На момент обращения ни одна пациентка не получала гормональной терапии.

Оценка возрастного статуса показала, что среди больных с рецидивирующими циститами доминировали пациентки старшей возрастной группы (после 65 лет, $n = 18$). У подавляющего большинства женщин ($n = 20$) длительность постменопаузы составила более 15 лет. Наибольшее количество больных ($n = 17$) имели длительность заболевания от 3 до 6 лет.

Установлено, что число рецидивов возрастало с увеличением возраста и длительности менопаузы.

До начала терапии при осмотре на гинекологическом кресле и влагалищном исследовании у всех пациенток ($n = 30$) отмечались атрофические изменения малых половых губ и стенок влагалища (складчатость сглажена, слизистая бледная, истончена, местами с петехиальными кровоизлияниями). У 11 (36,7%) пациенток старше 65 лет определялся выворот слизистой уретры (эктропион), развитие которого связано с атрофией уретерия и подлежащих структур.

У всех пациенток при расширенном кольпоскопическом исследовании определялась выраженная атрофия эпителиального слоя влагалища, развитая капиллярная

сеть, окраска Люголем равномерная, недостаточно интенсивная, с многочисленными участками беловато-желтого цвета и нечеткими границами. У 40% женщин (старше 65 лет) слизистая влагалища имела багрово-синюшную окраску, блестящую поверхность, незначительно окрашивалась Люголем, местами определялось скопление ороговевших клеток.

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

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

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

При оценке симптомов ВА (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале D. Barlow у большинства пациенток значения достигали 3-4 баллов, лишь у 6 (20%) пациенток с симптомами ГАМП и количеством рецидивов более 7 за год до 5 баллов.

Комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого показало, что во всех случаях отмечалось резкое снижение (до 10^3 КОЕ/мл) или элиминация (в 23,3% случаев) титра лактобацилл. Выявлялось наличие УПМ у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (45,8%), энтерококка (25%), стрептококка группы В (29,2%), клебсиеллы (4,2%), кишечной палочки (33,3%), дифтероидов (45,8%). Однако степень обсемененности была низкой (10^3 - 10^5 КОЕ/мл).

У 9 (30%) пациенток проводилось комплексное уродинамическое исследование, согласно которому вы-

Развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления. При наличии урогенитальной атрофии создаются условия для возможного инфицирования нижних мочевых путей, однако, по нашим данным, частота их не превышает 11,8%. Развитие рецидива цистита возможно только в тех случаях, когда создаются условия для восходящего инфицирования, основным из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация. Традиционным лечением является использование ЗГТ (чаще локальной), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3-6 месяцу лечения. За этот период времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. В связи с этим крайний интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотики).



Вагинальные капсулы Экофемин – новый подход к решению проблемы бактериального вагиноза

55% здоровых женщин периодически испытывают дискомфорт в интимной зоне, не связанный с молочницей или другими заболеваниями.



Рег.уд.: ЛСП-001488/08 от 14.03.2008 г.

Датские специалисты разработали новое лекарственное средство для экологичной заботы о женском здоровье: вагинальные капсулы **Экофемин**.

Комбинация *Lactobacillus Acidophilus* $10^8 - 10^9$ и питательной среды лактозы обеспечивает оптимальную колонизацию и приживаемость во влагалище.

- Капсулы **Экофемин** не содержат гормонов и антибиотиков
- Штамм бактерий колонизирован из вагинальной микрофлоры здоровой женщины
- Курс лечения **Экофемин** – всего 6 дней
- Капсулы **Экофемин** разрешены к применению беременным и кормящим женщинам
- Эффективность лечения бактериального вагиноза капсулами **Экофемин** в качестве мототерапии – 57%

Подробности на сайте www.ecofemin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

являлось снижение функционального и максимального объемов мочевого пузыря, колебание детрузорного давления при выполнении цистометрии наполнения.

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

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

После окончания курса лечения у больных обеих групп отмечалось снижение уровня рН до 3,5-4,5 (в среднем $3,8 \pm 0,3$) и повышение ЗВЭ до 75-80 (в среднем $76 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

Оценка симптомов ВА и ЦА по 5-балльной шкале D. Barlow у пациенток I группы составила 1-2 балла, у пациенток II группы 0-1 балла.

При комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого отмечалось снижение титра (10^3 - 10^4 КОЕ/мл) и частоты выявления большинства условно патогенных микроорганизмов у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (72%), энтерококка (20%), стрептококка группы В (4,0%), α -гемолитического стрептококка (4,0%), кишечной палочки (36,0%), дифтероидов (44,0%).

В 100% случаях доминировали морфотипы лактобацилл, концен-

трация лактобактерий достигала нормативных значений (10^6 - 10^7 КОЕ/мл), доминировали штаммы *L. acidophilus*. Видовой состав вагинальных лактобацилл после лечения практически не отличался от таковых у женщин репродуктивного возраста, что совпадает с литературными данными (6).

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

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления. Необдуманное и нерациональное назначение курсов антибактериальной терапии приводит к еще большему нарушению микробиоценоза, развитию дисбиоза как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, могут быть одной из причин рецидивирования заболевания.

При наличии урогенитальной атрофии создаются условия для возможного инфицирования нижних мочевых путей, однако, по нашим данным, частота их не превышает 11,8%. Развитие рецидива цистита возможно только в тех случаях, когда создаются условия для восходящего инфицирования, основным из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация.

Традиционным лечением является использование ЗГТ (чаще локальной), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3-6 месяцу лечения. За этот период времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. Особенно важ-

ным этот факт является у больных с ГАМП, так как существует дополнительный путь ретроградного инфицирования мочевого пузыря при рефлюксе мочи из уретры. В связи с этим крайний интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотики).

При сравнении эффективности терапии только Овестином и Овестином в сочетании с Экофемином (по разработанной нами схеме) через 3 месяца терапии мы не выявили существенной разницы в объективных показателях вагинальной микроэкологии. Однако на фоне лечения только Овестином у 4 (13,3%) больных в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов. У пациенток, получавших комбинированное лечение Овестином с Экофемином, за время наблюдения рецидивов не было.

Таким образом, лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне вагинальной и цистоуретральной атрофии является сложной задачей и связано с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уретелии. По нашему мнению, комбинация Овестина с Экофемином при тяжелой форме урогенитальной атрофии с рецидивами инфекций мочевых путей является предпочтительной, так как способствует гораздо более быстрому восстановлению вагинальной микроэкологии и проявлению защитного действия лактобацилл, что, вероятно, препятствует развитию рецидивов заболевания.

Мы проанализировали результат 3 месяцев терапии, однако все пациентки лечение продолжают. Представляется важным проведение повторного клинико-лабораторного исследования через 1 год лечения с оценкой числа возможных рецидивов. 

Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2006. С. 72-74.
2. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. и соавт. Урология и нефрология. 1997; №6: 7-14.
3. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: клиника, диагностика и лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
4. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Медицина климактерия. 2007. С. 217-274.
5. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.

Календарь мероприятий на 2010 год

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

20 АПРЕЛЯ

Психопатология и клиника депрессии

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный специалист ГМУ УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

21 АПРЕЛЯ

Перинатальная патология у детей, связанная с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ

28 АПРЕЛЯ

Современные аспекты диагностики и лечения аллергических заболеваний

Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава

26 МАЯ

Сердечная недостаточность. Школа ВНОК

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ Росздрава; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

2 ИЮНЯ

Современные принципы диагностики, лечения и реабилитации женщин с доброкачественными опухолями внутренних половых органов

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

16 ИЮНЯ

Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза

Руководитель: профессор **С.А. Чорбинская**, главный специалист по семейной медицине и гериатрии ГМУ УД Президента РФ, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой семейной медицины УНМЦ УД Президента РФ

23 ИЮНЯ

Диагностика, лечение и профилактика гинекологических заболеваний

Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Резюме по клиническим исследованиям препарата Ферлатум Фол (железа протеин сукцинилат плюс фолиновая кислота)

Препарат Ферлатум Фол производства компании «Италфармако» (Милан, Италия) является комбинированным препаратом железа и фолиновой кислоты. Он выпускается в виде раствора для приема внутрь во флаконах по 15 мл. Каждый флакон содержит 40 мг железа (FeIII⁺) (в форме железа протеин сукцинилата) плюс 0,185 мг фолиновой кислоты. Причем фолиновая кислота находится в крышке-контейнере, и приготовление препарата происходит непосредственно перед его применением!

Железа протеин сукцинилат представляет собой комплексное соединение трехвалентного железа с полусинтетическим белковым носителем. При попадании в желудок белок преципитирует (сворачивается) вокруг атомов железа, создавая защитную капсулу, предотвращающую повреждение слизистой оболочки желудка и защищающую само железо. Белковый носитель повторно растворяется в двенадцатиперстной кишке, высвобождая железо в месте его лучшего всасывания.

Из кишечника в кровь трехвалентное железо поступает путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки и отравления препаратом. Кроме того, в отличие от двухвалентного (окисленного) железа, железо III⁺ не вызывает оксидативный стресс.

Фолиновая кислота (в виде кальция фолината пентагидрата), являясь активным метаболитом фолиевой кислоты, восполняет недостаток фолатов в организме. Известно, что при недостатке фолатов в организме (например, во время беременности или лактации) железо хуже усваивается. И наоборот, дефицит железа способствует развитию вторичного дефицита фолатов.

Таким образом, применение комбинированного препарата Ферлатум Фол позволяет решить эту проблему и одновременно профилактирует другие фолатзависимые осложнения при беременности.

Препарат Ферлатум Фол рекомендован для профилактики и лечения латентного и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) и фолатов, в первую очередь, у беременных и кормящих женщин, кроме того, в период активного роста, в старческом возрасте, а также после длительных кровотече-

ний и на фоне неполноценного и несбалансированного питания.

Клинические данные по препарату Ферлатум Фол включают результаты большого контролируемого базового исследования, проведенного среди беременных женщин, и нескольких более мелких неконтролируемых поддерживающих испытаний, проведенных среди различных популяций пациентов.

БАЗОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для оценки эффективности препарата Ферлатум Фол при лечении железодефицитной анемии у беременных женщин, по сравнению с обычным препаратом железа, было проведено мультицентровое, двойное слепое, контролируемое, рандомизированное клиническое исследование.

Результаты исследования были опубликованы в British Journal of Obstetrics and Gynecology в 2002 г. (Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A. Железо с фолатами более эффективно, чем только железо, при лечении железодефицитной анемии при беременности // BJOG. 2002 Sep; 109 (9): 1009-14).

В исследовании (n = 371) женщины с железодефицитной анемией на 14-27-й неделе беременности были рандомизированы для получения в течение 60 дней 80 мг/сут. трехвалентного железа, поделенного на две дозы, или 80 мг/сут. железа протеин сукцинилата в сочетании с 0,370 мг/сут фолиновой кислоты, поделенного на две дозы в форме 2 флаконов препарата Ферлатум Фол.

Основным параметром оценки эффективности терапии было увеличение гемоглобина через 60 дней приема препаратов. Другими контролируемыми параметрами были лабораторные гематологические показатели, включающие число эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцита, уровень железа в сыворотке крови, насыщение трансферрина, ферритин и содержание фолатов в сыворотке крови.

Лечение комбинацией железа и фолатами продемонстрировало более хороший терапевтический эффект: увеличение уровня гемоглобина по сравнению с исходным (до лечения) составило $14,2 \pm 1,4$ г/л у женщин,

получавших лечение препаратом Ферлатум Фол относительно $8,0 \pm 1,25$ г/л у женщин, получавших только железо ($p < 0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что этот эффект не зависел от исходного уровня железа в крови, ферритина и фолатов в сыворотке крови, и этот эффект был наиболее выражен у беременных женщин с более тяжелой анемией: у 93 женщин, принадлежащих к наименьшему квартилю исходных величин гемоглобина (среднее 89,6, диапазон 59-98 г/л), увеличение на 60-й день составило $23,0 (\pm 5,3)$ г/л при лечении препаратом Ферлатум Фол относительно $5,0 (\pm 5,0)$ г/л при лечении только железом ($p = 0,07$).

Помимо гемоглобина, через 60 дней лечения также увеличилось количество эритроцитов и повысился гематокрит относительно исходных величин при указанных двух видах лечения: количество эритроцитов увеличилось с 3,8 до 4,1 млн/мм³ в группе, получавшей лечение препаратом Ферлатум Фол, с 3,8 до 4,0 в контрольной группе ($p < 0,05$ между лечениями); гематокрит повысился с 32,9 до 35,8% в группе, получавшей лечение препаратом Ферлатум Фол, с 33,3 до 34,7% – в контрольной группе (таблица 1).

В целом переносимость препаратов была хорошей, без значимых различий между двумя группами. Было зарегистрировано 44 нежелательные реакции у 38 пациенток: о 16 нежелательных реакциях сообщили 16 больных из группы, получавшей исследуемый препарат (8,5% больных из этой группы); о 28 нежелательных реакциях сообщили 22 больных из группы сравнения (12,1%). Ни одна из зарегистрированных нежелательных реакций не классифицировалась как серьезная.

Результаты базового исследования свидетельствуют о том, что терапия комбинацией железа и фолиновой кислоты (в форме препарата Ферлатум Фол) быстрее устраняет проявления железодефицитной анемии у беременных женщин по сравнению с лечением обычным препаратом железа.

Более того, наибольший терапевтический эффект наблюдается у женщин с анемией тяжелой и средней степени, и он не зависит от исходных уровней фолатов в сыворотке крови.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические результаты для различных популяций больных, пролеченных препаратом Ферлатум Фол, в открытых, неконтролируемых, поддерживающих исследованиях, приведены в таблице 2.

В целом эти клинические данные подтверждают, что данная лекарственная комбинация железа и фолиновой кислоты способна эффективно и безопасно предупреждать и противодействовать анемии при комбинированной недостаточности железа и фолатов в различных популяциях больных, включая беременных женщин, взрослых, новорожденных и детей разного возраста.

Таблица 1. Лабораторные параметры до и после лечения (через 60 дней)
(Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A. BJOG. 2002 Sep; 109 (9): 1009-14)

Параметры	Ферлатум Фол		Препарат железа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гемоглобин, г/л	101,6(9,6)	115,8(17,0) ^{***}	103,7(9,4)	111,7(15,1) ^{**}
Эритроциты, млн/мм ³	3,8(0,49)	4,1(0,57) ⁺	3,8(0,46)	4,0(0,49) ⁺
Гематокрит, %	32,9(2,9)	35,8(4,4) [*]	33,3(3,3)	34,7(4) [*]
Средний объем эритроцита (пг)	85,4(9,4)	87,6(9)	86,4(8,6)	86,5(8,6)
Содержание железа в крови, мкг/дл	55,6(34,2)	55,3(28,4)	56,9(33,6)	59,9(31,9)
Насыщение трансферрина, %	15,8(13,7)	15,8(12,7)	17,3(16,1)	17,7(13,1)
Ферритин, нг/мл	15,2(33,5)	13,6(21,3)	13,7(20,8)	14,1(21,5)
Содержание фолатов в сыворотке, нг/мл	13,9(46,4)	10,2(4,64)	10,4(13,6)	8,4(4,7)

Примечание: данные представлены в виде средних значений (среднеквадратическое отклонение). * P < 0,05 по отношению к базовому уровню. ** P < 0,001 по отношению к базовому уровню. + P < 0,05 между группами лечения. *** P < 0,005 между группами лечения.

Таблица 2. Результаты поддерживающих клинических испытаний препарата Ферлатум Фол

Исследователь	Популяция больных	Лечение	Результаты эффективности	Результаты безопасности
Pisani et al.	30 (13 М, 17 Ж) недоношенных новорожденных (на искусственном вскармливании) с дефицитом железа или дети со скрытой или пограничной железодефицитной анемией. Средний возраст: 2 года 5 месяцев; диапазон: 40 дней–10 лет	Флаконы с раствором Ферлатум Фол для приема внутрь, 3-5 мг железа/кг/сут в течение 30 дней	Количество эритроцитов увеличилось с 3,67 до 4,42 млн/мм ³ (p < 0,01); Hb увеличился с 92,0 до 115,9 г/л (p < 0,01)	Нежелательные явления отсутствовали
Careddu et al.	35 (13 М, 17 Ж) детей с железодефицитной анемией. Средний возраст: 15 месяцев; диапазон: 2 месяца–7 лет	Флаконы с раствором Ферлатум Фол для приема внутрь, 3,5-7 мг железа/кг/сут в течение 30 дней	Количество эритроцитов увеличилось с 3,94 до 4,29 млн/мм ³ (p < 0,01); Hb увеличился с 101,7 до 120,7 г/л (p < 0,01)	Нежелательные явления отсутствовали
Moggi et al.	30 детей (возрастной диапазон: 5 месяцев–9 лет) с железодефицитной анемией	Флаконы с раствором Ферлатум Фол для приема внутрь, 1/2-2 флакона/сут в течение 20 дней	Количество эритроцитов увеличилось с 4,17 до 4,66 млн/мм ³ (p < 0,01); Hb увеличился с 95,8 до 115,6 г/л (p < 0,01)	Диспепсия у 6 больных
Dinelli et al.	25 больных (4 М, 21 Ж; средний возраст 46 лет, возрастной диапазон: 15-82 года) с железодефицитной анемией или с анемией из-за ассоциированной недостаточности железа и фолатов	Флаконы с раствором Ферлатум Фол для приема внутрь, 2 дозы/сут в течение 30 дней	Количество эритроцитов увеличилось с 3,96 до 4,31 млн/мм ³ (p < 0,01); Hb увеличился с 100,1 до 120,0 г/л (p < 0,01)	Нежелательные явления отсутствовали
Bettocchi et al.	20 беременных женщин (средний возраст 27 лет, возрастной диапазон 19-35 года) с железодефицитной анемией	Ферлатум Фол в форме саше; 2 саше/сут в течение 30 дней	Количество эритроцитов увеличилось с 3,53 до 4,04 млн/мм ³ (p < 0,01); Hb увеличился с 89,6 до 124,5 г/л (p < 0,01); гематокрит увеличился с 29,05 до 34,25% (p < 0,01)	Диспепсия у 1 больной

ИДЕАЛЬНЫЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

ФЕРЛАТУМ ФОЛ

 ЖЕЛЕЗО-ПРОТЕИНОВЫЙ КОМПЛЕКС, ОБОГАЩЕННЫЙ
 ФОЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Рекомендуется для лечения и профилактики железодефицитной анемии, прежде всего у беременных женщин, а также для профилактики фолатзависимых осложнений беременности и пороков развития плода.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым: Лечение – по 1 флакону 2 раза в сутки. Профилактика – по 1 флакону в сутки.

Детям (с момента рождения): 1,5 мл/кг в сутки в 2 приема, или в соответствии с рекомендациями врача.

*В
ожидании
счастья!*



ITALFARMACO

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России
 Москва, 119002, Глазковский пер., д.7, оф.12
 Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 638-56-58
www.italfarmaco.ru www.folindex.com

О.Ф. СЕРОВА,
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА,
В.М. ВАЖНОВА,
Л.В. КЕШЬЯН

Московский областной
перинатальный центр,
Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и
гинекологии

Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий

Одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии является проблема реализации репродуктивной функции у женщин после применения инвазивных методов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). В последние годы наблюдается негативная тенденция в увеличении заболеваемости раком шейки матки у молодых женщин. Поэтому актуальными вопросами являются не только ранняя диагностика CIN шейки матки, но и проведение своевременного органосохраняющего лечения.

А

декватным лечением преинвазивной карциномы (тяжелой дисплазии) шейки матки у женщин репродуктивного возраста, согласно современным представлениям, является конизация шейки матки, которая подразумевает одновременно диагностическую и терапевтическую процедуру (4).

Не менее важным является вопрос о возникновении рецидивов во время беременности и после родов у женщин, перенесших инва-

зивные методы лечения предрака шейки матки (1, 5).

Частота наступления беременности после инвазивных методов лечения заболеваний шейки матки колеблется, по данным различных авторов, от 15,9 до 36,7% (2, 5). В литературе имеются разноречивые мнения о течении беременности и родов после деструктивных и инвазивных методов лечения.

Так, по данным М. Kasum (1991), частота срочных родов у пациенток после конусовидной экцизии шейки матки составляет 66,2%, преждевременных – 14,7%, спонтанных аборт – 19,1% (8).

По данным Булгаковой С.В. (2007), частота самопроизвольного прерывания беременности у пациенток после ампутации шейки матки составила 20,3%, искусственное прерывание – 34,4%, оперативные роды – 14,1% и роды через естественные родовые пути – 29,6% (2).

В связи с этим **целью** данного исследования являлось определение особенностей течения беременности и родов у пациенток после инвазивных методов лечения цер-

викальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проведен анализ течения беременности и родов у 50 беременных после инвазивных методов лечения CIN.

У 22 (44%) беременных в анамнезе была выявлена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II (CIN II), что соответствует средней степени дисплазии, из них 10 (20,0%) пациенткам была произведена диатермокоагуляция (ДЭК) и 12 (24,0%) – радиокоагуляция.

У 28 (56%) пациенток была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия III (CIN III), включающая тяжелую дисплазию 20 (71,4%) и рак *in situ* 8 (28,6%). Из них 21 (42,0%) пациентке была произведена конизация шейки матки и 7 (14,0%) – ампутация шейки матки (см. рисунок).

Всем беременным проводилось комплексное обследование, включая общеклиническое, микроскопическое, бактериологическое исследования, выявление уrogenитальных инфекций, включая вирус папилломы человека (ВПЧ) и его высокоонкогенные штаммы, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, ультразвуковое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациенток с CIN II в анамнезе составил $26,5 \pm 3,2$ года и с CIN III – 30,2

Особое значение при ведении беременных, перенесших инвазивное лечение CIN, имеет лечение урогенитальных инфекций как основного этиологического фактора всех гестационных осложнений. Санация влагалища осуществлялась назначением местных форм антибактериальных препаратов. Наиболее безопасным препаратом является Гексикон, суппозитории вагинальные. Препарат разрешен к применению во время беременности, начиная с ранних сроков. Это наиболее удобная лекарственная форма для местного лечения вагинитов.

± 4,5 лет. При анализе репродуктивной функции было выявлено, что данная беременность была первой у 4 (18,2%) беременных с CIN II и лишь у 3 (10,7%) пациенток с CIN III. У 18 (36,0%) женщин в анамнезе имелись выкидыши.

У 2 пациенток с CIN III беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Первые роды предстояли 17 (34,0%) беременным.

Промежуток времени, прошедший после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии до наступления настоящей беременности, составлял от 2 до 6 лет.

Учитывая этиологическую роль ПВИ в развитии предрака и рака шейки матки (1, 3, 7, 9), все пациентки на этапе лечения CIN проходили обследование с целью выявления ВПЧ. Интересным представляется факт обнаружения ВПЧ высокого риска у всех пациенток с CIN III и у 20 (90,9%) пациенток с CIN II. В связи с наличием ВПЧ все пациентки до и после проведения инвазивных методов лечения получали противовирусную и иммунокорректирующую терапию.

Основными жалобами беременных в первом и втором триместрах

были ноющие и тянущие боли внизу живота, обильные выделения, тошнота, слабость. Обращало внимание отсутствие жалоб только у 12 (24,0%) обследованных беременных.

В I триместре беременности наиболее частым осложнением являлась угроза прерывания (74,0%) с ранних сроков, ранний токсикоз (28,0%), анемия (18,0%), кольпит (38,0%) бактериальный вагиноз (58,0%).

Во II триместре беременности также наблюдалась высокая частота угрозы прерывания беременности преимущественно у пациенток после конизации и ампутации шейки матки. Достаточно часто выявлялось диффузное утолщение плаценты (24,0%) и нарушение адекватной продукции околоплодных вод (8,0%), что являлось косвенными признаками нарушения функции фетоплацентарного комплекса (ФПК). Однако выраженные признаки внутриутробного страдания плода были выявлены лишь у 1 беременной с дихориальной диамниотической двойней. Одной из причин сохраняющейся угрозы прерывания беременности была истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая диагностирована



у 18 (36,0%) беременных: у всех (7) пациенток после ампутации шейки матки, а также у 9 пациенток после конизации и у 2 пациенток после диатермокоагуляции (таблица 1). Отсутствие или выраженная деформация влагалищной порции шейки матки способствуют нарушению ее барьерной функции, обуславливают органическую или функциональную ИЦН, что в совокупности приводит к угрозе прерывания беременности и создает условия для восходящего инфицирования.

Доминирующим осложнением III триместра беременности была угроза преждевременных родов (64,0%), высокой оставалась частота анемии (22,0%) и гестоза (14,0%). Признаки внутриутробного стра-



Таблица 1. Осложнения течения I и II триместра беременности у пациенток после инвазивных методов лечения CIN шейки матки

Осложнения	Диатермокоагуляция (n = 10)	Радиокоагуляция (n = 12)	Электроконизация (n = 21)	Ножевая ампутация (n = 7)	Всего (n = 50) абс. (%)
Угроза прерывания в I триместре	8	1	21	7	37 (74,0)
Анемия в I триместре	2	1	3	3	9 (18,0)
Ранний токсикоз	4	3	4	3	14 (28,0)
Артериальная гипертензия	3	-	2	1	6 (12,0)
Обострение экстрагенитальных заболеваний в I триместре	1	-	1	1	3 (6,0)
ОРВИ, грипп	1	-	1	-	2 (4,0)
Кольпит в I триместре	6	5	7	1	19 (38,0)
Бактериальный вагиноз в I триместре	9	6	8	6	29 (58,0)
Многоплодная беременность	-	-	-	1	1 (2,0)
Угроза прерывания беременности во II триместре	7	1	20	7	35 (70,0)
Анемия во II триместре	3	2	4	3	12 (24,0)
Гестоз	2	1	2	1	6 (12,0)
Дифф. утолщение плаценты (по УЗИ)	3	-	4	5	12 (24,0)
Кольпит во II триместре	8	4	3	3	18 (36,0)
Бактериальный вагиноз во II триместре	5	5	4	2	16 (32,0)
Маловодие	1	-	1	-	2 (4,0)
Многоводие	-	1	-	1	2 (4,0)
СЗРП	-	-	-	1	1 (2,0)
Истмико-цервикальная недостаточность	1	1	9	7	18 (36,0)

Таблица 2. Осложнения беременности у обследованных пациенток в III триместре (n=50)

Осложнения	Абс.	%
Угроза преждевременных родов	32	64,0
Гестоз	7	14,0
Гестационный пиелонефрит	2	4,0
Многоводие	3	6,0
Маловодие	2	4,0
ФПН	19	38,0
СЗРП	3	6,0
Анемия	11	22,0
ОРВИ, грипп	–	–
Кольпит	29	58,0
Аntenатальная гибель плода	1	2,0

дания плода и фетоплацентарной недостаточности (ФПН) выявлены у 19 (38,0%) беременных, синдром задержки развития плода (СЗРП) – у 3 (6,0%), косвенные признаки дисфункции ФПК, такие, как маловодие или многоводие – у 5 (10,0%) беременных. Антенатальная гибель плода диагностирована у одной пациентки после ЭКО с дихориальной диамниотической двойней, перенесшей до беременности ампутацию шейки матки по поводу CIN III (таблица 2).

Бактериологическое и ПЦР-исследование соскобов из цервикального канала выявило практически у всех беременных нарушение микробиоценоза влагалища, а также высокую частоту урогенитальных инфекций: ВПЧ (42,0%), ВПГ (34,0%), ЦМВ (26,0%), уреоплазмы (22,0%), микоплазмы (12,0%), хламидии (8,0%), гарднереллы (32,0%), кандиды (38,0%). Чаще всего наблюдались ассоциации вирусов, бактерий и грибов, моноинфекция

выявлялась лишь у (10,0%) пациенток.

Интересным представляется факт выявления ВПЧ (42,0%) у беременных после инвазивных методов лечения CIN. Несмотря на проводимые ранее инвазивные методы лечения, в том числе и хирургические, нами выявлена высокая инфицированность беременных ВПЧ.

При осмотре шейки матки в зеркалах было обнаружено, что только у 12 (24,0) беременных преимущественно после применения радиоволнового метода лечения отсутствовали патологические визуальные изменения шейки матки. Гипертрофия шейки матки наблюдалась у 3 (6,0%) беременных, рубцовая деформация шейки матки – у 32 (64,0%), эктропион – у 6 (12,0%), отсутствие влажной порции шейки матки (после ее ампутации) – у 7 (14,0%) пациенток.

Расширенная кольпоскопия позволила выявить специфические особенности шейки матки у всех беременных после инвазивных методов лечения. У большинства пациенток кольпоскопическая картина была неудовлетворительной:

- рубцовая деформация шейки матки определялась у 39 (78,0%) пациенток;
- невозможность визуализации границы между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием у 31 (62,0%);
- зона трансформации у 14 (28,0%);
- рубцовые изменения в виде радиальной исчерченности и белых пятен у 19 (38,0%);

- трудности интерпретации пробы Шиллера у 31 (62,0%);
- воспалительные изменения – 32 (64,0%);
- очаги децидуоза – 19 (38,0%).

Характерными особенностями появления децидуоза у пациенток после инвазивных методов лечения являлось наличие множественных очагов, локализующихся в области предполагаемого края коагуляции. Кровоточивость при осмотре была выявлена у 5 (10,0%) беременных.

Только у 8 (16,0%) женщин отсутствовали патологические изменения шейки матки.

Таким образом, практически все используемые инвазивные методы лечения заболеваний шейки матки обуславливают патологические изменения, затрудняющие впоследствии оценку ее состояния.

При проведении цитологического исследования мазков с экзо- и эндоцервикса выявлено преобладание мазков II типа по Папаниколу (PAP-тест) – 46 (86%) и у 2 (4,0%) пациенток определялись мазки III типа.

Мазки I класса (PAP I) не определялись ни у одной пациентки.

Отсутствие цилиндрического эпителия в мазках наблюдалось у 22 (44,0%) пациенток, койлоциты – у 2 (4,0%) пациенток, гиперпаракератоз в 16 (32%) наблюдениях.

Несмотря на радикальное лечение и последующее наблюдение, частота рецидивов CIN составила 4,0%. Рецидивы наблюдались у пациенток после диатермокоагуляции на фоне папилломавирусной инфекции.

У 19 (38,0%) беременных при отсутствии кольпоскопических признаков ПВИ и цитологических изменений было диагностировано бессимптомное ВПЧ-носительство.

Особое значение при ведении беременных, перенесших инвазивное лечение CIN, имеет лечение урогенитальных инфекций как основного этиологического фактора всех гестационных осложнений. Она предполагает назначение антибактериальной терапии со II триместра. Все пациентки получали Вильпрафен в дозе 500 мг 3 р./сут. в течение 10 дней. Санация влагалища осуществлялась назначением местных форм антибак-

Препарат Гексикон в качестве действующего вещества содержит хорошо известный антисептик хлоргексидина биглюконат, а также полиэтиленоксидную основу (ПЭО), которая потенцирует лечебное действие хлоргексидина. Механизм бактерицидного действия препарата связан с диссоциацией солей хлоргексидина, в результате которой катионы активного вещества препарата связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий, приводя к потере бактериальной клеткой калия, фосфора, нарушению осмотического давления внутри клетки и ее гибели. Гексикон назначали по 1 свече 2 раза в день в течение 5-10 дней. Курсы местной терапии можно повторять неоднократно на протяжении всего периода гестации.

С ЗАБОТОЙ О ЖЕНСКОМ ЗДОРОВЬЕ

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ
Гексикон®

Хлоргексидин 16 мг



Рег. уд. Р. №001901/01 от 26.09.2008

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ
Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг



Рег.уд. ЛСР-003902/07 от 19.11.2007

Местное лечение:

- Бактериального вагиноза
- Вагинитов (неспецифических, специфических, смешанных)

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений:

ПЕРЕД

родами
операциями
деструкциями

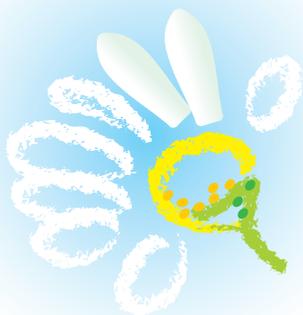


Схема применения:

По 1 вагинальному суппозиторию
2 раза в день. Курс 7–10 дней.

Быстрая регенерация
и санация слизистой оболочки
влагалища и шейки матки

ПОСЛЕ

родов
операций
деструкций



Схема применения:

По 1 вагинальному суппозиторию
2 раза в день. Курс 7–10 дней.

**Препараты разрешены к применению во все триместры
беременности и в период лактации**

Таблица 3. Исходы беременности у женщин после лечения CIN

Осложнения	Диатермокоагуляция (n = 10)	Радиокоагуляция (n = 12)	Электроконизация (n = 21)	Ножевая ампуляция (n = 7)	Всего n = 50 (%)
Самопроизвольные роды	9 (90%)	11 (91,6%)	2 (9,5%)	–	23 (46,0%)
Оперативные роды (кесарево сечение)	1 (10,0%)	–	18 (95,5%)	5 (71,4%)	24 (48,0%)
Преждевременные роды	–	–	3 (14,3%)	3 (42,8%)	6 (12,0%)
Неразвивающаяся беременность	–	1 (8,3%)	1 (4,7%)	–	2 (4,0%)
Самопроизвольный выкидыш в I триместре	–	–	–	–	–
Самопроизвольный выкидыш во II триместре	–	–	–	1 (14,3%)	1 (2,0%)
Аntenатальная гибель плода	–	–	–	1 (14,3%)	1 (2,0%)
Малое кесарево сечение	–	–	–	2 (28,6%)	2 (4,0%)

териальных препаратов. Наиболее безопасным препаратом является Гексикон, который разрешен к применению во время беременности, начиная с ранних сроков. Это наиболее удобная лекарственная форма для местного лечения вагинитов. Гексикон в качестве действующего вещества содержит хорошо известный антисептик хлоргексидина биглюконат, а также полиэтиленоксидную основу (ПЭО), которая потенцирует лечебное действие хлоргексидина. Механизм бактерицидного действия препарата связан с диссоциацией солей хлоргексидина, в результате которой катионы активного вещества препарата связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий, приводя к потере бактериальной клеткой калия, фосфора, нарушению осмотического давления внутри клетки и ее гибели. Гексикон назначали по 1 свече 2 раза в день в течение 5-10 дней.

После 22 недель гестации назначали иммуномодулирующую терапию препаратами интерферона.

Лечение угрозы невынашивания осуществлялось с помощью спазмолитических, седативных, токолитических средств, витаминов. Прогестероновая недостаточность компенсировалась приемом микроинтерализованного прогестерона.

Для профилактики и лечения ФПН применялись лекарственные средства антиоксидантного, метаболического действия, а также улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови.

Несмотря на высокую частоту развития ИЦН хирургическая коррекция была произведена лишь 1 пациентке, остальным хирургическую коррекцию произвести было невозможно из-за наличия технических трудностей и отсутствия условий.

Сравнительный анализ исходов беременности у пациенток после инвазивных методов лечения CIN – исход беременности определяется течением всего периода гестации и состоянием шейки матки – представлен в таблице 3.

У одной беременной после ампуляции шейки матки произошел самопроизвольный выкидыш во II триместре; у одной пациентки констатирована антенатальная гибель плода в 27 недель, по поводу чего было произведено малое кесарево сечение. Неразвивающаяся беременность диагностирована у 2 (4,0%) женщин.

Общая частота преждевременных родов составила 12,0%.

Обращает внимание высокая частота (48,0%) оперативного родоразрешения после инвазивных методов лечения.

Показаниями к кесареву сечению являлись: конизация и ножевая ампуляция шейки матки в анамнезе. Общая частота неблагоприятных исходов беременности (спонтанные аборт, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода) составила 4 (8,0%).

Эти данные являются убедительным аргументом, доказывающим необходимость и очевидную эффективность проведения преградиварной подготовки женщинам, включающей лечение урогенитальной инфекции, выявление и лечение заболеваний шейки матки до наступления беременности. Учитывая минимальную частоту гестационных осложнений и патологических изменений шейки матки после применения радиоволнового метода лечения CIN, он может считаться наиболее целесообразным для женщин, планирующих беременность.

Таким образом, пациентки после инвазивных методов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий представляют группу высокого риска по развитию гестационных осложнений, что диктует необходимость тщательного наблюдения, включающего оценку состояния шейки матки в динамике, адекватную терапию урогенитальных инфекций, профилактику невынашивания и ФПН. 

Литература

- Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак // М.-СПб: Диля, 2004. 285 с.
- Булгакова С.В. Оценка репродуктивного статуса женщин, перенесших органосберегающие онкогинекологические операции // Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2007. 27с.
- Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией. М.: Триада-Х, 2005. 112 с.
- Новикова Е.Г., Чисов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в гинекологии. М.: Издательский дом ВИДАР-М, 2000. С. 20-40.
- Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2006. 136 с.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. С. 166-167.
- Burghardt E., Pickel H., Girardi F., Tamusimo K. Primary Care Colposcopy textbook and atlas Thieme Stuttgart. New York, 2004. P. 168.
- Kasum M., Kuvacic I. Pregnancy outcome after conization // Jugosl. Gynecol. Perinatol. 1991; Vol. 31, №1-2: 31-34.
- Munoz N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study // Lancet. 2002; 359: 1093-1101.

www.mediexpo.ru



XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии

Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний



Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)

Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)

Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Специализированная выставочная экспозиция

7–10 июня 2010 года

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова»

М+Э МЕДИ Экспо    

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

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
Н.И. ЧЕРНОВА

МГМСУ

Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий

Вирус папилломы человека – чрезвычайно распространенная инфекция, преимущественно передаваемая половым путем. Эпидемиологические аспекты заболевания разноречивы. Частота папилломавирусной инфекции (ПВИ) в странах Европы, по данным разных авторов, колеблется от 6 до 47%, в Америке – от 1 до 90%, что определяется, безусловно, методами исследования и спецификой изучаемой популяции. В отечественной литературе имеются данные об изучении выявляемости ПВИ среди различных слоев населения, которые варьируют от 56% среди пациенток с патологией шейки матки до 95% среди больных инфекциями, передаваемыми половым путем.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой одну из самых распространенных в мире групп вирусов, поражающих кожу и слизистые оболочки организма. Выявлено более 120 типов ВПЧ. Семейство состоит из вирусов так называемого низкого онкогенного риска, связанных с доброкачественными новообразованиями, например бородавками и папилломами, и вирусов 16 и 18 высокого онкогенного риска, вызывающих онкологические заболевания шейки матки в 80% случаев. Это второе по частоте злокачественное заболевание у женщин в возрасте до 45 лет после рака молочной железы. В Америке была проведена оценка сокращения продолжительности жизни: при раке шейки матки – примерно на 26,1 лет (23).

В ряде исследований выдвигалась гипотеза о том, что ВПЧ играет определенную роль в развитии других онкологических заболеваний, включая злокачественные новообразования в полости рта и заднем проходе. Реализации злокачественных заболеваний способствует в первую очередь снижение иммунитета. Конечно, не у всех инфицированных ВПЧ развивается рак.

Доминирующим кофактором, способствующим развитию ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность, которая сопряжена с инфицированием сексуальных партнеров в 60% случаев (8, 9, 12, 15, 17). Кроме количества сексуальных партнеров, возможно влияние анальных актов, которые вызывают снижение местного иммунитета, а также ранний возраст полового дебюта (до 16 лет).

Кроме поражения аногенитальной сферы, у людей, практикующих оральный секс, возможны поражения в виде папилломатозов гортани, трахеи и бронхов (1, 16, 17, 18). При этом орально-генитальные контакты являются ведущим путем передачи вируса папилломы человека в полости рта (5, 22, 23). Аспирация цервикального и вагинального отделяемого в родах может приводить к развитию у новорожденных и детей младшего возраста респираторных папилломатозов (с поражением гортани, трахеи и бронхов) (5, 9).

Триггерными факторами для рецидивирования ПВИ кроме сексуального поведения могут быть: использование в практике половых

отношений нетрадиционного секса, микротравмы, гормональные нарушения, проявляющиеся недостаточностью лютеиновой фазы, гипо- и авитаминозы, наличие герпесвирусной инфекции, кандидоза, бактериального вагиноза в анамнезе, курение, прием антибиотиков (7, 8). Последние факторы (курение и микст-инфекция) также негативно влияют на результат терапии, сокращая межрецидивный период.

Наряду с внешними факторами (курение или ИППП), влияющими на развитие ПВИ, большое значение имеют врожденные особенности организма, в первую очередь – его иммунной системы. Большое значение в противостоянии организма развитию ПВИ и связанных с ней патологических процессов в генитальном тракте придается иммунокомпетентным клеткам и гуморальным факторам, действующим как на системном, так и на локальном уровне. Одним из высокоэффективных неспецифических факторов противовирусной защиты организма является система интерферона.

В настоящее время к специфическим препаратам против ВПЧ можно отнести отечественный противовирусный препарат растительного происхождения Панавир, который также оказывает иммуномодулирующее и регенерирующее действие и используется в комплексной терапии.

Согласно результатам исследований, Панавир оказывает цитопро-тективное действие, существенно снижает инфекционную активность вирусов, модулирует синтез интерферона и повышает жизнеспособ-

ность инфицированных клеток. После однократной внутривенной инъекции отмечалось повышение уровня интерферонов 2,7-3 раза. Комбинированное использование препарата и деструктивных методов лечения способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению вирусывыделения, в том числе при выявлении нескольких серотипов, включая высокоонкогенные 16 и 18 типы, со слизистых оболочек мочеполовых органов и уменьшению количества местных деструктивных воздействий (12).

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности препарата Панавир в суппозиториях в комплексной терапии пациентов с ПВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией, в возрасте от 20 до 40 лет и давностью заболевания от 10 до 24 месяцев.

У всех больных были исключены другие ИППП.

ДНК ВПЧ диагностировали при помощи ПЦР с определением типов (с 6 по 70). Вирусную нагрузку определяли методом PCR real time.

Гамма-интерферон исследовали в крови, полученной из кубитальной вены.

Осмотр кожи и слизистых гениталий проводили 1 раз в 5 дней.

Забор материала для лабораторных исследований проводился до и через месяц после окончания лечения.

Оценка объективных признаков ПВИ на коже и слизистых проводилась с учетом интенсивности проявлений вегетаций. До лечения отмечались множественные кондиломы с экзофитным ростом в области влагища, нижней спайки, малых половых губ у женщин, на теле и на головке полового члена в ладьевидной ямке у мужчин.

Изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата проводилось на основании исчезновения или уменьшения клинических проявлений, динамики показателей гамма-интерферона, наличия ДНК вируса после лечения при типировании методом ПЦР и

Таблица 1. Показатели гамма-интерферона у пациентов с рецидивирующей ПВИ

Показатели, МЕ/мл	ПВИ (n=60)	Норма
Продукция лимфоцитами IFN-γ	12,3 ± 1,86*	32,4 ± 5,9

* p < 0,05 по отношению к норме.

Таблица 2. Частота выделения ДНК ВПЧ из эпителия урогенитального тракта после терапии суппозиториями Панавир и лазерной деструкции

Срок лечения	Число больных	ВПЧ не выявлен	ВПЧ выявлен
До лечения	30	0	30 (100%)
После лечения через 30 дней	30	26	4 (13,33%)
После лечения через 60 дней	30	29	1 (3,33%)

Таблица 3. Динамика показателей гамма-интерферона в группе I (терапия суппозиториями Панавир и лазерная деструкция)

Показатели, МЕ/мл	До лечения, n=30	После лечения, n=30	Норма
Продукция IFN-γ	12,4 ± 2,7*	26,3 ± 2,66**	32,4 ± 5,9

* p < 0,05 по отношению к контролю. ** p < 0,05 по отношению к исходным значениям до лечения.

длительности ремиссии.

Больные были разделены на две группы.

В группе I 30 больным назначили Панавир, после 3-го суппозитория использовали лазерную деструкцию. Панавир применялся по схеме: по одному суппозиторию вводилось ректально на ночь. Процедура повторялась через день, 5 суппозиториев на курс.

В группе II, состоящей из 30 пациентов, терапия ПВИ проводилась при помощи лазерной деструкции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования соскобов из урогенитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР real time у 60 пациентов ДНК ВПЧ в клинически значимом титре была идентифицирована у всех больных. Использовалась качественная методика, которая позволила выделить типы условно высокого (16, 18, 31, 33, 45) и низкого (6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска. У 51 больного обнаруживались высокоонкогенные типы ВПЧ, у 9 пациентов низкоонкогенные типы, у 42 пациентов имелись сочетания разных типов ВПЧ.

При этом у 3 пациентов обнаружено 5 типов вирусов, у 24 больных – 4 типа, у 15 пациентов – 2 типа и у 18 исследуемых по 1 типу. Наиболее часто выделялись: 16 тип – в 49 случаях, 52 тип – в 40, 33 тип – в 28.

При оценке показателей гамма-

интерферона (IFN-γ) до лечения выявлены нарушения у всех 60 больных с рецидивирующей ПВИ (таблица 1).

У всех пациентов группы I после проведенного курса комбинированной терапии с Панавиром наблюдали регресс высыпаний на коже наружных половых органов и слизистых оболочках урогенитального тракта, что делает очевидным позитивное влияние суппозиториев Панавир в качестве противовирусного препарата. Его воздействие на пораженный вирусом папилломы эпителий приводило к уменьшению количества вегетаций. В группе I на фоне применения суппозиториев у 24 больных на 5-6 день отмечалось снижение количества кондилом: мелкие формы регрессировали, часть крупных уменьшались в размере. Репарация тканей наступила через 5-7 дней после удаления вегетаций.

Через месяц после лечения исследовали соскобы из урогенитального тракта для определения ДНК ВПЧ.

Влияние суппозиториев Панавир на частоту выявления ДНК ВПЧ представлено на таблице 2.

Ректальное применение суппозиториев Панавир вызывало существенный сдвиг в характере продукции IFN-γ. Через месяц после терапии у пациентов в группе I отмечены достоверные изменения

Таблица 4. Частота выделения ВПЧ из эпителия уrogenитального тракта после лазерной деструкции кондилом

Срок лечения	Число больных	ВПЧ не выявлен	ВПЧ выявлен
До лечения	30	0	30 (100%)
После лечения	30	13	17 (56,6%)

Таблица 5. Показатели гамма-интерферона в группе лазерной деструкции

Показатели, МЕ/мл	До лечения, n=30	После лечения, n=30	Норма
Продукция лимфоцитами IFN-γ	12,5 ± 2,5*	15 ± 4,6**	32,4 ± 5,9

* p < 0,05 по отношению к контролю. ** p < 0,05 по отношению к исходным значениям до лечения.

показателей гамма-интерферона. Влияние суппозиторий Панавир на динамику показателей ИНФ статуса представлено в таблице 3.

Позитивные изменения в состоянии системы интерферонов в результате применения Панавира как противовирусного и иммуномодулирующего средства в комплексе с деструктивными методами терапии коррелировали с достоверным снижением частоты рецидивов ПВИ. При наблюдении за больными в период 60 дней после проведенного лечения в группе I (терапия суппозиториями Панавир + лазерная деструкция) ремиссия наблюдалась у 29 пациентов.

В группе II репарация тканей наступила через 10-14 дней после удаления вегетаций.

При исследовании соскобов из уrogenитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР *real time* через 28 дней после лечения ДНК ВПЧ в кли-

нически значимом титре выделялась у 17 пациентов группы лазерной деструкции.

Данные о частоте выявления ДНК ВПЧ методом ПЦР в группе II представлены в таблице 4.

Через 28 дней после лазерной деструкции кондилом в группе II проведено исследование показателей гамма-интерферона, представленных в таблице 5.

Как следует из данных, представленных в таблице, после удаления кондилом продукция лимфоцитами IFN-γ несколько увеличилась, но осталась ниже нормы.

При наблюдении за больными в период 60 дней после проведенного лечения в группе II (лазерной деструкции) ремиссия наблюдалась у 20 больных.

Полученные результаты позволяют думать о том, что нормализация интерферонпродуцирующей способности клеток крови является

одним из важных факторов, определяющих успех терапии ПВИ.

Выводы

1. Панавир обладает высоким противовирусным действием при ПВИ, ассоциированной с несколькими серотипами, включая высокоонкогенные 16, 18 и 33 тип. Применение Панавира в форме ректальных суппозиторий способствовало уменьшению количества вегетаций еще до деструкции у 24 больных и отсутствию выделения ВПЧ через месяц после проведенного лечения у 26 человек.

2. Использование суппозиторий способствовало повышению уровня гамма-интерферона у всех больных, получавших препарат.

3. При наблюдении за больными в течение 2 месяцев после комплексного лечения ремиссия (отсутствие новых вегетаций и ДНК ВПЧ) отмечалась у 29 человек.

4. Ни в одном случае в процессе применения Панавира не зарегистрировано нежелательных побочных явлений или аллергических реакций.

Высокая клиническая эффективность и безопасность, хорошая переносимость и комфортность использования суппозиторий Панавир, отмеченные у абсолютного числа пациентов, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в терапии ПВИ. ☒

Литература

- Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М., 2002. 109 с.
- Багирова М.Ш., Коршунова О.В., Кафарская Л.И., Минкина Г.А. Микрофлора генитального тракта у больных с папилломавирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1995; № 3: 113-116.
- Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и соавт. Препараты интерферона в комплексном лечении остроконечного кондиломатоза // Мат. сб. Актуальные вопросы современной вирусологии. Екатеринбург, 2005: 89-93.
- Дубенский В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния при вирусных и бактериальных уrogenитальных инфекциях и методы их коррекции // Тезисы докл. 2 междисциплинар. симп. «Новое в дерматовенерологии, андрологии, гинекологии». М., 2007. С. 24.
- Дубенский В.В. Уrogenитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // РЖКВБ. 2000; №5: 50-55.
- Дубенский В.В., Редько Р.В., Дубенский Вл.В. Проблемы диагностики и лечения новообразований мочеполового канала у больных с уrogenитальными инфекциями // РЖКВБ. 2001; №5: 11-12.
- Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Возможности и эффективность применения радиоволновой хирургии в дерматовенерологии, косметологии и дерматоонкологии // Сборник научных трудов компании Майер Джей Экспо. М., 2004. С. 111-112.
- Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М., 2004. 179 с.
- Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М., 2004. 43 с.
- Кулаков В.И. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология. 2000; 1 (2): 4-8.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий, клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
- Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. Эффективность и переносимость Панавира при терапии вирусных инфекций уrogenитального тракта (аногенитальные бородавки). 2005.
- Харит С.М. Профилактика папилломавирусной инфекции // Практика педиатра: вакцинопрофилактика, 2008; 5.
- American Cancer Society Guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-62.
- IARC cervix cancer screening meeting, 20-27, 2004.
- Singer A. Preinvasive cervical lesions Book of abstracts, HPV conference, Hannover, Lune 2-5, 2005.
- G. Dubin Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens/Adolescents (submitted, 2005).
- Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., Ferris D.G., Jenkins D., Schuid A. et al. // Lancet 2006; 367: 1247-55.
- Roden R., Wu T-C. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 495-516.
- Stanley M.A. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 381-9.
- American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006.
- Herrero R., Castellsagu X., Pawlita M. et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 1772-83.
- Munger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. J Virol. 2004; 78: 11451-60.

ПАНАВИР

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ
ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ



Доказанная эффективность при заболеваниях, вызванных вирусами

- Герпесвирусная инфекция различной локализации (рецидивирующий генитальный герпес, герпес Зостер)
- Цитомегаловирусная инфекция, хронические вирусные инфекции и интерферонодефицитные состояния у пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе подготовки к беременности
- Папилломавирусная инфекция в комплексной терапии, с использованием геля после деструкции папиллом для достижения противовоспалительного и регенеративного эффекта
- Вторичные иммунодефицитные состояния на фоне инфекционных заболеваний различной этиологии
- Различные формы выпуска обеспечивают удобное применение и индивидуальный подход к лечению, учитывая возраст и беременность
- Панавир Инлайт используется с целью профилактики вирусных заболеваний

**КОМБИНАЦИЯ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ДАЕТ НАИЛУЧШИЙ РЕЗУЛЬТАТ**

Телефон горячей линии: 8-800-555-222-9 (звонок бесплатный) www.panavir.ru

О.Ф. СЕРОВА,
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА,
Н.И. СОВАЕВ,
И.А. ТРИФОНОВА

Московский областной
перинатальный центр,
Московский областной
НИИ акушерства и
гинекологии

Влияние морфофункционального состояния эндометрия на исход беременности

Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих факторов. Самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность часто являются следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно (4, 5, 8). Наиболее частыми из них, по мнению большинства авторов, являются гормональные нарушения и хронические воспалительные процессы в эндометрии (3, 6, 7). Однако механизм прерывания беременности, независимо от причины, его вызвавшей, проходит ряд процессов с участием многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов, обладающих выраженным вазопрессорным и миотоническим действием.

Термин «простагландины» впервые употребил шведский физиолог У. Эйлер, обнаруживший их в секрете предстательной железы (*prostate gland*). В дальнейшем они были обнаружены во всех органах и тканях и стали предметом пристального внимания исследователей. Ученик Эйлера Бергстрем выделил в кристаллическом виде простагландины, образующиеся в органах репродуктивной системы: простагландин F2 α , названный так за его растворимость в фосфатном буфере, и простагландин E2 (от *ester* – эфир, которым извлекался этот простагландин) (1, 2).

Простагландины участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе, – регуляции менструального цикла, пери-

стальтике маточных труб, овуляции, продвижении яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки.

За исследования в области простагландинов ученикам Эйлера была присуждена Нобелевская премия.

Простагландины E2 и F2 α имеют одинаковый молекулярный вес и очень сходное строение, но в корне различаются биологическими свойствами. Простагландин E2 способствует улучшению микроциркуляции в тканях, оксигенации крови, расщеплению коллагена за счет активизации протеолитических ферментов, что приводит к размягчению и расширению шейки матки. Простагландин F2 α обладает противоположным действием: вызывает спазм сосудов, нарушение гемодинамики, ишемию тканей, повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что обуславливает повышение тонуса матки (1, 2, 9).

Стимуляторами их продукции являются катехоламины, брадикинин, ангиотензин, а также ишемия и механическое повреждение клеток. Ингибируют продукцию простагландинов глюкокортикоиды, прогестерон, нестероидные противовоспалительные средства.

Учитывая большую роль простагландинов в регуляции функции репродуктивной системы, представляет большой интерес определение их участия в генезе репродуктивных потерь и возможность коррекции нарушения их продукции.

Целью настоящего исследования явилось определение роли морфофункционального состояния эндометрия в генезе невынашивания беременности на основании выяснения особенностей продукции простагландинов E2 и F2 α при ее нормальном и осложненном течении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 100 пациенток в возрасте от 18 до 41 года с помощью общеклинических, бактериологических, ультразвукового, морфологического, иммуноферментного (определение плацентарных гормонов, простагландинов E2 и F2 α в эндометрии и сыворотке крови) методов.

Все пациентки были разделены на три группы: I (основную) группу составили 50 женщин с прерыванием беременности в первом триместре (IA подгруппа – 25 женщин с неразвивающейся беременностью и IB подгруппа – 25 женщин с самопроизвольным абортom); II (основную) группу составили 25 беременных с угрозой невынашивания в первом триместре; III (контрольную) группу составили 25 практически здоровых женщин, которым производился медицинский аборт.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки сравниваемых групп не имели достоверных различий в возрасте. Однако наличие экстрагенитальных заболеваний чаще отмечалось у женщин I и II групп по сравнению с контрольной: хронический тонзиллит был у 30,0%, 28,0%

и 16,0% соответственно; хронический пиелонефрит у 10,0%, 8,0% и 4,0% соответственно, заболевания желудочно-кишечного тракта у 8,0%, 4,0% и 2,0% соответственно. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе преобладали у пациенток I группы (64,0%) по сравнению со II (32,0%) и III (10,0%) группами. Гормональные нарушения функции яичников в анамнезе также доминировали у пациенток I (30,0%) и II (28,0%) групп по сравнению с контрольной (4,0%).

Прерывание беременности у пациенток I группы происходило в сроки от 6 до 12 недель. Причем у 27 (54,0%) женщин это была повторная потеря беременности. Гистологическое исследование материала соскоба из полости матки показал, что основными причинами неразвивающейся беременности (IA подгруппа) был хронический эндометрит в сочетании с неполной гестационной перестройкой эндометрия (68,0%) и гормональные нарушения, приводящие к его неполной децидуальной трансформации (28,0%).

При спонтанном аборте (IB подгруппа) выявлялись обратные соотношения этих этиологических факторов (32,0% и 54,0% соответственно). Патологических изменений эндометрия у пациенток контрольной группы не наблюдалось.

Сравнительный анализ содержания простагландинов E2 и F2 α в эндометрии показал, что их максимальные значения определялись при спонтанном аборте (17612,5 \pm 675,3 пкг/мл и 19881,8 \pm 348,6 пкг/мл соответственно), в то время как при неразвивающейся беременности (IA подгруппа) их уровень был ниже, чем в контрольной группе (8180,4 \pm 112,3 пкг/мл и 10338 \pm 598,6 пкг/мл; 11831 \pm 232,5 пкг/мл и 14925 \pm 738,9 пкг/мл соответственно). Возможно, это является одной из причин отсутствия отторжения хориального мешка из полости матки при неразвивающейся беременности.

Аналогичные соотношения содержания простагландинов E2 и F2 α

наблюдались в сыворотке крови пациенток IA и IB подгрупп (828,7 \pm 36,4 пкг/мл и 1040,7 \pm 28,4 пкг/мл; 212,5 \pm 64,5 пкг/мл и 499,0 \pm 87,7 пкг/мл), тогда как в контрольной группе уровень обоих видов простагландинов составлял 46,6 \pm 7,4 пкг/мл и 120,6 \pm 13,5 пкг/мл соответственно (рисунок 1). Следует отметить, что при неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии содержание простагландинов в эндометрии и сыворотке крови было ниже, чем при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона.

Потеря беременности сопровождалась снижением уровня прогестерона в сыворотке крови, наиболее выраженным при спонтанном аборте (18,4 \pm 2,2 нмоль/л), чем при неразвивающейся беременности (32,2 \pm 3,6 нмоль/л). При физиологическом течении беременности содержание прогестерона в сыворотке крови составляло 97,8 \pm 8,6 нмоль/л, что достоверно выше, чем в IA и IB подгруппах (p < 0,05) (рисунок 2).

Представляет интерес тот факт, что у пациенток II группы, беременность которых протекала с угрозой невынашивания, среднее содержание простагландина E2 составляло 238,7 \pm 53,6 пкг/мл и простагландина F2 α – 514,3 \pm 48,7 пкг/мл. Причем повышение уровня простагландинов при угрозе прерывания беременности коррелировало с клиническими проявлениями этого гестационного осложнения (интенсивность болевого симптома) и данными ультразвукового исследования (повышение тонуса миометрия, уменьшение размеров желтого тела, спазм спиральных артерий и яичниковой артерии на стороне формирования желтого тела). Кроме того, **выявлена обратная корреляционная связь между сывороточным содержанием прогестерона и простагландинов, что указывает на гормональную регуляцию их продукции.** Так у 20 (80,0%) пациенток II группы выявлено снижение уровня прогестерона до 48,4 \pm 3,9 нмоль/л.

Следует отметить, что повышение сывороточного уровня простаглан-



Рисунок 1. Содержание простагландинов (пкг/мл) в сыворотке крови обследованных пациенток

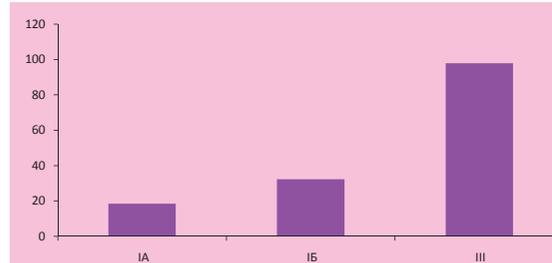


Рисунок 2. Содержание прогестерона в сыворотке крови при невынашивании беременности (нмоль/л)

динов является более достоверным признаком угрозы невынашивания, поскольку оно наблюдалось у всех пациенток с этим гестационным осложнением.

Прогестероновая недостаточность компенсировалась натуральными гестагенами. С нашей точки зрения, препаратом выбора является Утрожестан – натуральный микронизированный прогестерон в капсулах. Этот препарат не обладает андрогенным, глюкокортикоидным, эстрогенным и метаболическим эффектами.

Как уже было отмечено, повышение концентрации простагландинов связано со снижением уровня эндогенного прогестерона в сыворотке крови. Как известно, Утрожестан на 100% по своей химической формуле и фармакологическим эффектам идентичен эндогенному прогестерону. Эндогенный прогестерон, как и его стопроцентный аналог, Утрожестан обладают следующими клиническими эффектами: прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый, антиандрогенный (физиологическая регуляция уровня андрогенов), токолитический, успокаивающий, положительный нейротропный, иммунокорректирующий. Утрожестан



Рисунок 3. Зависимость сывороточного содержания простагландинов от уровня прогестерона

нормализует структуру и функцию эндометрия, снижает тонус миометрия (токолитический эффект), улучшает гемодинамику в миометрии и формирующейся плаценте. Именно поэтому применение натурального микронизированного прогестерона (Утрожестан) является оптимальным для таких пациенток.

Также немаловажным преимуществом Утрожестана является возможность его применения как интравагинально, так и перорально. За счет микронизации прогестерона удалось сохранить абсолютную идентичность химической формулы и обеспечить оптимальную всасываемость и биодоступность молекулы прогестерона как при пероральном, так и при вагинальном пути введения, что подтверждено клиническими исследованиями. Микронизация – высокотехнологичный процесс физического воздействия на субстанцию, в результате которого крупные и острые кристаллы субстанции становятся меньших размеров и практически сферической формы, что позволяет повысить всасываемость и биодоступность препарата.

При вагинальном пути введения биодоступность препарата к матке и эндометрию наиболее высока, так как уровень прогестерона в плазме

крови постепенно возрастает, достигая максимального значения через 2-6 часов. Средняя концентрация прогестерона сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 часов. При пероральном введении максимальная концентрация в крови достигается уже через 1-3 часа после приема препарата, после чего уровень прогестерона постепенно начинает снижаться.

Особенности фармакокинетики препарата следует учитывать, подбирая тот или иной путь введения препарата для своих пациенток. В данном исследовании мы назначали Утрожестан интравагинально в дозе 200-300 мг в сутки с ранних сроков беременности до 20 недель.

Клинические наблюдения показали, что улучшение самочувствия (исчезновение болевого синдрома) у пациенток II группы отмечалось уже через 4-5 дней от начала терапии.

Контрольное исследование, проведенное через 2 недели, показало значительное увеличение уровня прогестерона в сыворотке крови (до $86,7 \pm 3,3$ нмоль/л). На этом фоне существенно снизилось сывороточное содержание простагландинов E2 и F2α до $86,4 \pm 16,1$ пг/мл и $120,6 \pm 11,4$ пг/мл соответственно.

Полученные данные наглядно свидетельствуют о прогестагензависимой продукции простагландинов (рисунок 3).

В результате проведенной терапии беременность в I триместре удалось пролонгировать у всех 25 пациенток. У 1 (4,0%) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 16-17 недель на фоне первичной хламидийной инфекции, у 2 (8,0%) больных произошли преждевременные роды в сроке 34-35 недель. У остальных 22 пациенток II группы произошли

роды в 38-40 недель живыми доношенными детьми.

Таким образом, рациональное лечение угрозы прерывания беременности с адекватной коррекцией гипопрогестеронемии способствует снижению сывороточного уровня простагландинов и в большинстве случаев (92,0%) обеспечивает пролонгирование беременности до 38-40 недель и рождение живого доношенного ребенка.

Сравнивая сывороточные уровни простагландинов E2 и F2α у пациенток трех групп, можно определить дополнительные диагностические и прогностические критерии невынашивания беременности: признаком угрозы прерывания беременности является повышение уровня простагландинов выше 50 пг/мл, а увеличение их значений более 700 пг/мл является прогностически неблагоприятным критерием благополучного исхода беременности.

ВЫВОДЫ

1. Одним из патогенетических механизмов спонтанного аборт является повышение продукции простагландинов E2 и F2α на фоне преобладания воспалительных процессов в эндометрии.
2. Отсутствие отторжения хориального мешка из полости матки при развивающейся беременности обусловлено сниженным уровнем этих простагландинов по сравнению с физиологической беременностью.
3. Определение сывороточного уровня простагландинов E2 и F2α во время беременности позволяет прогнозировать ее исход.
4. Применение Утрожестана для лечения угрозы прерывания беременности позволяет уменьшить продукцию простагландинов E2 и F2α и снизить частоту репродуктивных потерь.

Литература

1. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. 208 с.
2. Ажгихин И.С. Простагландины. М.: Медицина, 1978. С. 43-48.
3. Актуальные вопросы невынашивания беременности: цикл клинических лекций / Под ред. д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ В.М. Сидельниковой. М., 2001. 170 с.
4. Несяева Е.В. Незривающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика // Акушерство и гинекология, 2005; №2: 3-7.
5. Подзолкова Н.М., Мукова Б.Б. Основные причины неразвивающейся беременности ранних сроков. Материалы I международной конференции «Ранние сроки беременности». М., 2002. С. 274-280.
6. Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова. М., 2005. 448с.
7. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акушерство и гинекология. 2001; № 1: 19-21.
8. Fisher S.J., Damsky C.A. Human cytotrophoblast invasion. Semin. Cell Biol. 2003; Vol. 4: 183-189.
9. Schieve L.A., Tatham L., Peterson H.B. et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States // Obstet. Gynecol. 2003; Vol. 101: 959.



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.**



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КЛУБА НЕВЫНАШИВАНИЯ



27 февраля 2010 года в Москве состоялась Всероссийская конференция Клуба специалистов по проблеме невынашивания беременности «Per Speculum», в научной программе которой как в зеркале (per speculum) были отражены современные представления, основанные в значительной мере на опыте работы сотрудников Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.Н. Кулакова (НЦАГиП) по важнейшей, такой сложной и многоплановой проблеме практического акушерства – невынашиванию беременности. В работе конференции приняли участие более 150 делегатов из всех регионов России. С приветственным словом должна была выступить вдохновитель

создания Клуба специалистов по проблеме невынашивания беременности д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения терапии и профилактики невынашивания беременности НЦАГиП В.М. Сидельникова. Данью уважения личности, научной и врачебной деятельности и колоссального труда, проделанного Верой Михайловной по организации Клуба, стала минута молчания в память о погибшей основоположнице такого медицинского направления как профилактика и лечение невынашивания беременности.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

В России проблемы акушерства воспринимаются особенно остро в связи со сложной демографиче-

ской ситуацией, а также из-за более высокой материнской и младенческой заболеваемости и смертности

по сравнению с развитыми странами Европы. Понятно, что основные показатели здоровья беременных женщин зависят в первую очередь от социальных условий – уровня жизни и уровня медицинской помощи.

Рассмотрим возможности медицинской помощи относительно профилактики осложнений при беременности. Биологический смысл изменений при беременности – адаптировать женщину к вынашиванию и рождению ребенка. Норма беременности (в свое время мы предложили этот термин) представляет собой оксидативный стресс. Норма беременности – совсем не нормальное состояние. Так, напомним, не бывает, чтобы у человека было много жидкой крови и гиперкоагуляционный потенциал, а у беременных бывает, а уж осмотическое давление у них таково, что будь это состояние вне беременности, – человек бы умер, а беременные чувствуют себя вполне нормально. Глубокие преобразования и метаболические сдвиги происходят в



В.Н. Серов, д.м.н., академик РАМН, профессор, НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова

СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПРОБЛЕМЕ БЕРЕМЕННОСТИ «PER SPECULUM»

процессе беременности, развивается инсулинорезистентность (контринсулярное действие гормонов соматотропина и кортизола, которые снижают чувствительность мышечной ткани к инсулину), увеличивается запас жира, изменяется гемостаз, иммунитет, чтобы организм женщины мог использовать весь свой потенциал для вынашивания и рождения ребенка.

При физиологической беременности прослеживаются элементы синдромной воспалительной реакции. Эндотоксин – 1,2-0,7 нг/мл, что является несомненным признаком синдрома системного воспалительного процесса. Совместно с И.Д. Медвинским синдром системного воспали-

тельные беременные в России, в отличие от европейских женщин, не ухаживают во врачебном смысле. Все осложнения беременности и проявляются на фоне таких, казалось бы, обыденных вещей. Например, практически все беременные в России имеют латентный дефицит железа.

Факторами, нарушающими компенсацию, являются дефицит витаминов и микронутриентов (по данным НИИ питания РАМН, до 80% беременных россиянок имеют их дефицит), экстрагенитальные заболевания (сердечно-сосудистые, генетические, метаболический синдром и др.), хроническая инфекция (пиелонефрит и др.), вирусосо-

аборт, у нее возникает непрекращающийся хронический эндометрит. Рецепция резко нарушается, и Дюфастон® в силу высокого сродства к прогестероновым рецепторам оказывается в этой ситуации очень полезным. Это особенно выявилось, когда стали широко применять ЭКО.

Дюфастон® также незаменим и при коррекции иммунных изменений – переключение хелперных путей (Th1 на Th2), или поддержка парадигмы беременности и снижение оксидативного стресса. Дюфастон® необходим для синтеза иммукомпетентными клетками прогестерониндуцированного блокирующего фактора, изменяющего реакции иммунной системы женщины в направлении сохранения беременности.

Ссылаясь на работы Н.В. Башмаковой с соавт., можно утверждать, что использование Дюфастона в 2 раза снизило число преждевременных родов и очень существенно (в 1,8 раза) – плацентарную недостаточность.

Крайне важной является предгравидарная подготовка. Это половина успеха. Если женщины готовятся к предстоящей беременности, то результаты в дальнейшем значительно лучше. К предгравидарной подготовке относятся прием поливитаминов с микроэлементами, лечение анемии, прием фолиевой кислоты, деконтаминация (лечение дисбактериоза, вагинальных инфекций, лечение хронического пиелонефрита), обновление эндометрия, энтеросорбенты, Дюфастон® по 1 табл. 2 раза в день во II фазу менструального цикла для коррекции недостаточности лютеиновой фазы и иммуномодулирующего действия, поскольку не прогестероновая поддержка сама по себе, а именно активация прогестерониндуцированного блокирующего фактора ведет к благоприятному результату и сохранению беременности. 

БЕРЕМЕННОСТИ

тельного ответа (ССВО) изучался на примере гестоза. Гестоз – это не однородная патология. Клинический анализ показывает, что особенно тяжело протекают формы, обусловленные аутоиммунной патологией (хеллп-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, гепатоз, преэклампсия при наличии антифосфолипидных антител). В последние годы показано, что выраженная тромбофилия, аутоиммунная патология протекают на фоне синдрома системного воспалительного ответа. Наши исследования показали, что при нормальной беременности регистрируется ССВО, остающийся компенсированным. Однако при генетических аномалиях, антифосфолипидном синдроме, гипертонической болезни, диабете, метаболическом синдроме и другой экстрагенитальной патологии синдромная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер и проявляется тромбофилическим состоянием с возможными последующими осложнениями. При тех же состояниях и болезнях

тельство, психологические сложности, неблагоприятная экология, социально-бытовые условия, неадекватная помощь и пр. В таких условиях оксидативный стресс переходит в стадию полиорганной недостаточности.

Профилактика возможных осложнений должна заключаться:

- 1) в оптимизации условий жизни;
 - 2) антиоксиданты – витамины и микроэлементы, продукты питания; если имеются факторы риска, тогда, конечно, оправданы и лекарства (глюкокортикоиды, аспирин, актовегин (при плановой терапии), Дюфастон®, галавит, н/м гепарины).
- Когда вы хотите перевести парадигму беременности в нормальное русло, то более удачного препарата или средства, чем Дюфастон®, найти трудно. Дюфастон® максимально изучен в этой области.

Надо сказать, что Дюфастон® в нашей стране, я думаю, имеет и особую точку приложения, которая характеризуется тем, что очень много женщин переносят аборт. Как только женщина перенесла один

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ



М.А. Репина, д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургская медицинская академия
постдипломного образования

Говоря о невынашивании беременности, логично обсудить прогестерон. Прогестерон – предшественник большинства стероидных гормонов, основной гормон для поддержания беременности. Источник его биосинтеза – холестерин липотеидов низкой плотности. Плацента продуцирует прогестерон, утилизируя материнский холестерин. Секреция прогестерона определяет прогноз течения беременности. Недостаточность прогестерона связана с очень высо-

ким процентом спонтанного аборта и наоборот, когда концентрация прогестерона повышается, уровень спонтанного аборта резко снижается в случае маточной беременности (MacCord M.L. et al., 1996). Известно, что повышение уровня прогестерона достаточно значительно происходит уже в первые недели беременности (65-140 нмоль/л до 6-8 недель), далее наблюдается плато или снижение (иногда краткое и длительное, что связано с лютео-плацентарной передачей) и последующее повышение вплоть до окончания беременности (II триместр – 1950-8250 нмоль/л; III триместр – 6500-22900 нмоль/л).

Прогестерон, как основной протектор беременности, обеспечивает поддержку имплантации, ранней беременности, блокаду сокращений миометрия, регулирует иммуномодулирующий ответ матери на эмбрион через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) (см. рисунок). В то же время прогестерон подвергается активному метаболизму с образованием более 15 различных метаболитов. Далеко не все их обладают позитивным влиянием, так высокие концентрации аллопрегнелона могут сопровождаться выраженной седацией или наоборот раздражительностью, агрессией, нарушениями сна. Метаболиты прогестерона с глюкокортикоидной активностью приводят к задержке жидкости, повышению АД. Именно поэтому применение высоких доз препаратов прогестерона нежелательно во время беременности.

Препараты прогестерона производят из растений семейства ямс, содержащих стероиды (диосгенины). Путем биосинтеза (диосгенин (1-й этап) → прогестерон (2-й этап), дидрогестерон (3-й этап) – известный всем акушерам-гинекологам препарат Дюфастон®. Дидрогестерон (Дюфастон®) обладает исключительно прогестагенными свойствами и у него отсутствуют эстрогенные, андрогенные, анаболические, кортикоидные и другие нежелательные эффекты, присущие другим гормональным препаратам. Дюфастон® метабо-

лизируется в печени и образованием одного основного активного метаболита – дигидродидрогестерона, обладающего аналогичным профилем гормональной активности. Он благоприятен для сердечно-сосудистой системы, оказывает положительное влияние на гемостаз (Simoncini T. et al., 2006 и др.), безопасен при тромбофилии у матери, положительно влияет на углеводный и липидный обмен. Дюфастон® является самым изученным гестагенным препаратом, он впервые был зарегистрирован в 1960 году и внедрен на рынок в 1961 году, используется более чем в 100 странах мира. Установлено, что за почти полвека около 38 млн женщин принимали Дюфастон®.

Огромное количество работ посвящено применению Дюфастона по показаниям, связанным с беременностью. Ряд рандомизированных исследований позволяет утверждать, что исходы лучше при использовании Дюфастона по сравнению с микронизированным прогестероном (лютеиновая поддержка при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (Daya, 2003); лечение ретрохориальной гематомы, привычного аборта). Дидрогестерон снижает частоту преэклампсии, маточно-плацентарной недостаточности, гестоза и его тяжелых форм (Башмакова Н.В. и соавт., 2004) ввиду отсутствия глюкокортикоидного эффекта, минералокортикоидного действия и коагуляционного потенциала.

Агонист прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон®) по своей структуре наиболее близок к натуральному прогестерону. В то же время минимальные изменения молекулы обеспечили Дюфастону хорошее всасывание при пероральном приеме, т.е. свойство, которого лишен прогестерон. Имея более высокое сродство к рецепторам прогестерона, он более потенциален, чем прогестерон. Дюфастон® не обладает сопутствующим эстрогенным, андрогенным, антиэстрогенным, минералокортикоидным и метаболическим действием, что делает его безопасным для беременной женщины и плода.



Рисунок. Иммуномодулирующий эффект эндогенного прогестерона при беременности

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ, ПОЛУЧАВШИМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОГЕСТАГЕНЫ

Лекарственные средства, применяемые во время беременности, должны быть безопасны для беременной женщины и для постнатального развития потомства. Безусловно, на здоровье потомства будут оказывать влияние те факторы, по поводу которых и были назначены те или иные лекарственные средства, – заболевания матери и осложнения беременности.

У препаратов группы прогестагенов имеются потенциальные пути воздействия на развитие плода – собственно гестагенные эффекты и опосредованные рецепторами других стероидов, в частности андрогенный, антиандрогенный, антиминералокортикоидный эффекты.

Эффекты прогестагенов дозозависимы. Влияние гормонов репродуктивной системы на ее собственное внутриутробное развитие известно. При назначении гестагенов возникает мысль о возможном отсроченном маскулинизирующем или феминизирующем действии препаратов. И, естественно, что проводятся многочисленные исследования, которые касаются возможных отсроченных негативных влияний прогестагенов.

Известно, что у девочек наблюдается повышенная частота частичной вирилизации, в случае если их матери получали во время беременности стероиды с выраженным андрогенным эффектом (например, туринал, анаболические стероиды). Некоторыми авторами отмечается повышенная частота мужского псевдогермафродитизма при использовании прогестагенов, однако это не подтверждается популяционными исследованиями, и более того не имеет теоретического обоснования, так как все формы мужского псевдогермафродитизма относятся к генетически наследуемым заболеваниям.

У мальчиков, матери которых получали прогестерон, наблюдается

повышенная частота гипоспадии. По этому поводу было проведено довольно масштабное исследование «случай–контроль», в которое были включены 502 пациента с гипоспадией 2-3-й степени и 1268 здоровых мальчиков. Относительный риск гипоспадии у ребенка при приеме матерью прогестерона составляет 3,7, и даже после стратификации риск оставался повышенным 2,2, т.е., действительно, прогестерон, полный аналог натурального прогестерона, вызывает повышение частоты гипоспадии у мальчиков. Именно антиандрогенный эффект натурального прогестерона предположительно несет ответственность за возникновение гипоспадии у мальчиков.

Конечно, эти исследования нельзя экстраполировать на дидрогестерон. Назначая дидрогестерон (Дюфастон®), мы можем рассчитывать на отсутствие антиандрогенного и других нежелательных гормональных эффектов.

Дидрогестерон применялся в большом количестве наблюдений, около 10 млн женщин принимали его во время беременности. Последние оценки клинических данных свидетельствуют о том, что Дюфастон® безопасен для плода и отсутствует какая-либо связь между его приемом и врожденными пороками развития плода. Многие исследования (в том числе, проведенные в России, – Е.Г. Гуменюк и



И.В. Кузнецова, д.м.н., профессор,
Российская медицинская академия постдипломного образования, г. Москва

соавт., 2008) доказали, что терапия Дюфастоном невынашивания беременности безопасна для плода. Нет данных, свидетельствующих о тератогенном или ином негативном действии Дюфастона на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. 



Башмакова Н.В. и др. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. Проблемы репродукции 2004; 2: 59-61.

Рисунок. Состояние здоровья новорожденных у матерей с невынашиванием беременности в зависимости от полученной терапии

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ



Н.К. Тетруашвили, д.м.н., НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова РАМН

В проблеме невынашивания беременности нарушение инвазии трофобласта лежит в основе всех ранних и поздних осложнений – ранних потерь беременности, антенатальной гибели плода, аномалий расположения и прикрепления плаценты, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, преэклампсии. Это один из ведущих патогенетических механизмов невынашивания беременности. Частота ранних выкидышей составляет около 80% всех гестационных потерь, привычным выкидышем страдает 3-5% всех супружеских пар. До 80% привычных выкидышей неясного генеза обусловлено нераспознанными иммунологическими нарушениями. При вовлечении иммунных механизмов в патогенез многократных ранних потерь беременности, шанс успешного вынашивания без терапии после 3 выкидышей составляет 30%, после 4 – 25%, после 5 – всего 5% (Chong P, 1995, Carp, 2007).

В настоящее время все больше авторов склоняются к тому мнению, что нет одной причины невынашивания у каждой конкретной женщины. Всегда есть определенные факторы (анатомические и гормональные нарушения, иммунологические проблемы, инфекция, хромосомные причины и др.), которые накладываются друг на друга и приводят к повторным потерям беременности. Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов формирует хронический воспалительный ответ.

В этиологической структуре привычного выкидыша роль эндокринных факторов остается актуальной. Однако в настоящее время все больше исследователей приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами, реализующейся в эндометрии на ранних этапах имплантации.

Нормальная микрофлора влагалища (лактобактерии – 90-95%,

условно-патогенные бактерии – 5-10%) важна в подготовке к беременности. Необходимость терапии при бактериальном вагинозе обоснована в ряде исследований.

Лечение инфекционно-воспалительных процессов у пациенток с привычным невынашиванием беременности заключается в системной энзимотерапии в течение 2 недель, назначении препаратов с антианэробной активностью, антибактериальных препаратов на основании индивидуального подбора, направленной иммунокоррекции с учетом индивидуальной чувствительности к интерферонам, нормализации микрофлоры влагалища, в том числе оптимального pH среды с помощью препарата Вагинорм-С®. Доступны следующие направления иммуномодулирующего лечения:

- терапия гестагенами;
- гепаринотерапия + аспирин (если преобладают аутоиммунные нарушения);
- лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ);
- терапия иммуноглобулинами;
- кортикостероиды.

В последние годы доказано иммунокорректирующее действие гестагенов, в частности, препарата Дюфастон®. Связующим звеном между иммунной и эндокринной системами на ранних этапах гестации является прогестерон индуцированный блокирующий фактор (PIBF). PIBF представляет собой протеин массой 35 килодальтон, который продуцируется CD56 клетками в маточно-эмбриональном пространстве в ответ на активацию рецепторов к прогестерону. Следующим звеном является защитная иммуномодуляция под влиянием PIBF, которая заключается в снижении активности естественных киллеров и лимфокин-активированных клеток, индукции синтеза регуляторных цитокинов (ИЛ-4, 10), подавляющих процессы отторжения эмбриона и обеспечивающих нормальную инвазию трофобласта. В то же время, подавляется продукция цитокинов, вызывающих вос-

И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ

палительные и тромбофилические реакции (факторов некроза опухоли, ИЛ-1, и др.). Кроме того, прогестерон и его производные стимулируют в эндометрии продукцию протеинов, в частности, белка Tj6, который вызывает апоптоз естественных киллеров.

Дюфастон® (дидрогестерон) – высокоселективный прогестаген, активен при пероральном приеме, не блокирует овуляцию в терапевтических дозах, не имеет андрогенной, эстрогенной и кортикостероидной активности, не конвертируется в эстрогены. Он не оказывает феминизирующего эффекта на плод мужского пола и маскулинизирующего эффекта на плод женского пола. Дюфастон® селективно связывается с прогестероновыми рецепторами, полностью обеспечивая наступление секреторной фазы в эндометрии.

Дидрогестерон способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия, необходимой для внедрения бластоцисты. Кроме того, во время беременности гестагены обеспечивают рост и развитие миометрия, его васкуляризацию и релаксацию путем нивелирования влияния окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Сравнительное исследование эффективности дидрогестерона и прогестерона в лечении субхориальных гематом (Д. Пелинеску-Ончул, Бухарест, Румыния), в котором участвовало 100 беременных женщин с ретрохориальными гематомами, получавших дидрогестерон в дозе 40 мг/сут до 16 недель беременности (68 из них после ЭКО), доказывает преимущество дидрогестерона над микронизированным прогестероном: частота самопроизвольных выкидышей I триместра составила 7% против 18,7% у женщин, получавших микронизированный прогестерон. Дюфастон® демонстрирует лучшие результаты, чем использование прогестерона.

В настоящее время считается, что частота эндокринных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности составляет до 20%, при привычном раннем

выкидыше – до 60%. Это такие нарушения, как недостаточность лютеиновой фазы, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), дисфункция щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет, поликистозные яичники, гиперпролактинемия. При поликистозных яичниках риск прерывания беременности составляет до 40% ввиду высоких уровней ЛГ, тестостерона, андростендиона, поражающих эндометрий, инсулинорезистентности. Частота инсулинорезистентности у пациенток с привычным выкидышем значительно превышает таковую у фертильных женщин независимо от того, выявляются или нет признаки поликистозных яичников. В подготовке к беременности женщин с синдромом поликистозных яичников назначают дидрогестерон (Дюфастон®) во второй фазе цикла с 16 по 25-й день в дозе 20 мг/сут. наряду с такими мерами, как снижение веса, назначение метформина при инсулинорезистентности, стимуляции овуляции кломифен цитратом, назначении дексаметазона 0,5 мг/сут. со второй фазы цикла до беременности. С иммуномодулирующей целью Дюфастон® назначают и при надпочечниковой гиперандрогении с привычным невынашиванием беременно-

сти. Принципы лечения пациенток с антифосфолипидным синдромом в I триместре беременности также включают гормональную терапию с иммуномодулирующей целью (Дюфастон® 30-40 мг/сут., метипред 4-6 мг/сут.), спазмолитическую терапию, гемостатики и антиагреганты, коррекцию состояния системы гемостаза, профилактику плацентарной недостаточности. Дюфастон® создает максимально благоприятные условия для зачатия и обеспечивает сохранение беременности в I и II триместре.

Приведенные выше факты во многом подчеркивают очевидную целесообразность широкого использования в клинической практике дидрогестерона (Дюфастон®). Дюфастон®, являясь уникальным аналогом, пространственным изомером натурального прогестерона, обеспечивает полную секреторную активность эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза, усиливает выработку PIBF и активность Th-II лимфоцитов, сдвигая иммунный ответ матери в сторону сохранения беременности. 



НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА



П.В. Буданов, к.м.н., ММА им. И.М. Сеченова

Наличие у беременной женщины инфекции может спровоцировать прерывание беременности на любом сроке в связи с внутриутробным инфицированием плода. Факторами, способствующими внутриутробной инфекции, являются осложненное течение беременности на фоне гестоза, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода, обострение хронической патологии, при изменении иммунного статуса у беременных женщин, нарушение микробиотоза влагалища. Наибольшие проблемы возникают при сочетанной инфекции. Частота смешанных инфекций составляет 76,6% случаев (нарушения микробиотоза влагалища: бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз). Активное течение внутриутробной инфекции плода вызывает системный воспалительный ответ у матери (вне зависимости от возбудителя). Наиболее важное значение вагинальные инфекции имеют в акушерской практике, потому что являются частой причиной развития

различных осложнений в период беременности, а также в родовом и в послеродовом периодах. Осложнения гестационного периода и родов, которые связаны с нарушениями микробиотоза влагалища, это угроза прерывания беременности, выкидыши, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, хориоамнионит, рождение детей с признаками внутриутробной инфекции, хронической гипоксией, малой массой тела.

В большинстве случаев генитальные инфекции возникают восходящим путем, причем источником инфицирования является микрофлора влагалища. Кроме того, 70-80% специфических инфекций, входящих в группу передающихся половым путем, диагностируются на фоне нарушения влагалищного микробиотоза. Это говорит о первостепенной значимости нормального равновесия влагалищного биотопа для поддержания колонизационной резистентности. Структура нарушений микробиотоза нижнего отдела полового тракта женщины представлена на рисунке.

Собственный опыт диагностики, лечения, оценки эффективности и наблюдения отсроченных результатов различной терапии более 300 случаев бактериального вагиноза (БВ), генитального кандидоза (ГК), трихомониаза в различных возрастных группах, в том числе у беременных женщин, показал, что частота положительных результатов лечения зависит не только от качества проведения этиотропной терапии и элиминации возбудителя, а в основном от нормализации и восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Расширенные критерии диагностики бактериального вагиноза включают наличие не менее 20% ключевых клеток, преобладание эпителиальных клеток над



Рисунок. Современные представления о структуре инфекционных заболеваний влагалища

лейкоцитами, обнаружение при иммерсионной микроскопии < 5 лактобацилл в поле зрения, повышение общей бактериальной обсемененности препарата более $3,1 \times 10^3$ мм.

Следует подчеркнуть, что своевременная профилактика и лечение нарушений микробиотоза влагалища и кишечника приводят к формированию нормальной микрофлоры новорожденного и снижению инфекционно-воспалительных заболеваний у детей в первые месяцы жизни в 2,5-4 раза.

Патогенетический вариант лечения бактериального вагиноза предполагает нормализацию кислотности вагинальной среды посредством применения Вагинорма-С (250 мг аскорбиновой кислоты интравагинально 1 р./сут. 6 дней) – снижение pH способствует угнетению роста условно-патогенных микроорганизмов и активации роста собственных лактобактерий, восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и флоры влагалища (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*). Эффективность лечения с применением Вагинорма-С составляет 86% vs 8% в группе плацебо.

Материал подготовила В. Павлова

Новый путь лечения

бактериального вагиноза



- Эффективно подавляет рост условно-патогенной флоры
- Быстро восстанавливает рост собственных лактобактерий
- Разрешен с первых дней беременности



ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ

В рамках X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя» 1 октября 2009 г. состоялся научный симпозиум «Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии», организованный фармацевтической компанией «Санофи-Авентис». Мероприятие вызвало большой интерес. Научный симпозиум посетили более 300 врачей из многих регионов России.



О.А. Громова, д.м.н., профессор, Ивановская ГМА, Международный институт микроэлементов ЮНЕСКО

плантации зародыша и к высокой вероятности спонтанных аборт. По статистическим данным (Obstet Gynecol Surv, 2007; 62 (5): 335-47) невынашивание встречается у 1-10% беременных.

Мета-анализ 6 исследований (L.M. Covacs, B.G. Huhn, L. Bodis Magnesiumsubstitutioon in der Schwangerschaft: eine prospektive, randomisierte. 1988; 48: 595-600), в которых приняли участие 2637 беременных женщин, показал, что магний (магnezия, в/в) благоприятно влияет на течение беременности и развитие плода. В сравнении с плацебо применение препаратов магния начиная с 25-й недели способствует значительному снижению частоты преждевременных родов. По данным 7 мета-анализов, при использовании $MgSO_4$ у беременных женщин выявлено 5 положительных эф-



котором участвовала 2241 женщина. Результаты показали двукратное снижение риска перинатальной энцефалопатии (ПЭП) при использовании в/в сульфата магния (ОШ 0,55, 95%; ДИ 0,32-0,95).

Мета-анализ (Cochrane Database Syst Rev, 2009 Jan 21; (1): CD004661) 5 рандомизированных исследований (всего было обследовано 6145 новорожденных) показал снижение риска перинатальной энцефалопатии (ПЭП) (ОШ 0,68, 95%; ДИ 0,54-0,87) и моторной дисфункции (ОШ 0,61, 95%; ДИ 0,44-0,85) при использовании сульфата магния в/в. Кроме того, было проведено

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ В АКУШЕРСТВЕ И

В рамках Национального проекта «Здоровье» изучаются молекулярные механизмы воздействия на физиологию соединительной ткани системы «мать – плод – плацента». Плацента – орган с максимальной концентрацией магния. Поэтому недостаток этого элемента является причиной маловесных плодов, происходит кальциноз плаценты. Было проведено большое количество исследований, в результате которых магnezия и Магне V_6° доказали свою клиническую эффективность. В работах Clin Lab, Cochrane Database Syst Rev (2007; 2002) сделан вывод, что гиперкоагуляционные состояния и судороги приводят к затрудненной им-

фектов (профилактика эклампсии и т.д.), и 1 – отрицательный (смертность плода) (Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4) CD001060), 1 случай является не доказанным (при тяжелых родах) (Matern Fetal Med; 1999 Jul-Aug; 8 (4): 177-83). В других исследованиях (Am J Obstet Gynecol, 1995; 173 (4): 1246-1249; J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2003; 8 (3): 193-200) отмечено, что применение сульфата магния продлевает время свертывания крови во время беременности и понижает артериальное давление.

В 2008 году (N Engl J Med, 2008 Aug 28; 359 (9): 895-905) было проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование, в

В АКУШЕРСТВЕ И

(А.Н. Стрижаков, 2008) комплексное клиническое и лабораторное обследование 216 беременных с историей спонтанных аборт. После курса комплексной терапии, включающей Магне V_6° , было отмечено снижение риска спонтанных выкидышей в 1,8 раза. В исследовании Н.К. Тетруашвили и соавт. (2009) Магне V_6° был включен в комплексную терапию 120 женщин с привычным выкидышем в I триместре беременности. В результате наблюдалась быстрая нормализация тонуса матки у 83,3% пациенток, а также снижение потребно-

В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

сти в антиагрегантной терапии (с 37,5% до 19,2%, $p < 0,05$) (рисунок). Исследование (Magnes Res; 2002 Dec; 15 (3-4): 207-13), в котором была обследована 1781 беременная, указало на высокую корреляцию между снижением риска синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗРП) и увеличением содержания магния в питьевой воде. Эпидемиологические данные были представлены в другой работе (Cochrane Database Syst Rev, 2007 Jul 18; (3): CD004661). Обследование 3701 новорожденного, которые получали от своих матерей $MgSO_4$, показало значимое снижение моторной дисфункции в течение 5 лет жизни этих детей.

При беременности нередко возникает такое осложнение, как эклампсия, которое соответствует пику магниевого дефицита, пику гипомагниемии и пику спазмофилии. По данным ВОЗ (2007), летальность от данного осложнения составляет 10% и ежегодно в мире от эклампсии умирают десятки тысяч беременных. Действие магния при таком заболевании многогранно: за счет подавления синтеза тромбосана А2 и антагонизма с кальцием магний вызывает дила-

При гипермагниемии возникают следующие симптомы: двоение в глазах, приливы жара к лицу, головная боль, тошнота, заторможенная речь, снижение АД, возможен коллапс. Кроме того, на ЭКГ может наблюдаться удлинение QT, а также расширение комплекса QRS.

Слабовыраженная гипермагниемия отмечается при увеличении концентрации магния в плазме крови более 1,26 ммоль/л, симптомы – чувство жажды и жары. При концентрации магния в плазме крови от 1,55 до 2,5 ммоль/л и более наблюдается тошнота, рвота, возникает брадикардия, атриовентрикулярная блокада. При концентрации магния в плазме крови 7,5-10 ммоль/л (у детей от 5,5 ммоль/л) может наблюдаться остановка сердца.

При дефиците магния возникают так называемые немедленные и отдаленные последствия. К немедленным относятся: аритмия, судороги, спазмы, повышенная нервно-мышечная возбудимость, связанная с повышенным количеством адреналина, и другие. Отдаленные последствия – нарушения структуры тканей, нарушение об-

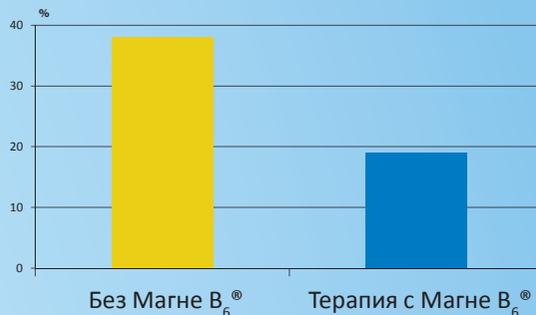


Рисунок. Потребность в антиагрегантной терапии (Тетрашвили Н.К. и соавт., 2009)

щается в метаболически активную форму – пиридоксальфосфат. Было проведено фармакокинетическое исследование, в котором изучался уровень магния, в плазме крови и эритроцитах. Препараты применялись однократно внутрь в высшей рекомендованной суточной дозе: в таблетках (Магне В₆, по 8 таблеток), в жидкой лекарственной форме (Магне В₆, 3 ампулы). Был сделан вывод, что ампульная форма Магне В₆ более эффективно поднимает уровни магния в плазме крови. В то же время таблетированная форма Магне В₆ способствует более длительному удержанию повышенной концентрации магния в эритроцитах. Необходимо учи-

АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ ГИНЕКОЛОГИИ

тацию сосудов, улучшая не только маточно-плацентарно-плодовое, но и церебральное кровообращение.

Гипермагниемия, возникающая вследствие внутривенных введений беременным сернокислой магнии в виде длительных курсов, которые назначались с целью сохранения беременности, является одним из признанных факторов риска рождения ребенка с патологией ЦНС. Это подтверждают данные исследования (Ohta, 2002), в котором приняли участие 4000 детей с ДЦП.

мена минералов (обызвествление тканей – артрозы, атеросклероз, камнеобразование и т.д.).

Не следует путать две проблемы применения магния: первая – применение магния как токолитика в растворе в/в $MgSO_4$, $MgCl_2$, вторая – применение органических препаратов магния, с помощью которых необходимо корректировать питание беременных женщин при дефиците магния.

Фармакокинетика Магне В₆ показала, что после приема препарата внутрь из ЖКТ абсорбируется около 50% магния. Примерно 1/3 дозы принятого внутрь магния выводится с мочой. Пиридоксин в организме через ряд реакций превра-

тывать, что содержание многих эссенциальных элементов в плазме крови, в том числе магния, значительно меняется в течение суток: с минимумом перед ночным сном и с максимумом в первой половине дня (от 3:00 до 14:00). Поэтому следует рекомендовать применение препарата Магне В₆ в утренние и в дневные часы, чтобы сохранить биоритм магния.

Таким образом, включение препарата Магне В₆ в комплексную схему терапии позволяет уменьшить сроки пребывания в стационаре, снизить задержку внутриутробного развития плода и способствовать нормализации психического статуса беременной.

МАГНЕ В₆® В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЭФФЕКТОВ ТРОМБОФИЛИИ В АКУШЕРСТВЕ



В.О. Бицадзе, д.м.н., ММА им. И.М. Сеченова

Тенденция к развитию тромбозов у беременных при тромбофилиях касается всех жизненно важных органов, включая систему «мать–плацента–плод».

Существуют общие принципы профилактики тромботических и нетромботических эффектов тромбофилии. В первую очередь необходимо установить природу тромбофилии: является ли данная форма заболевания генетической или приобретенной. Кроме того, при тромбофилии следует проводить специфическую дифференцированную профилактику: применение низкомолекулярного гепарина (клексан, фраксипарин и др); фолиевой кислоты, витаминов группы В (Фолибер, Мульти-табс, В-комплекс), Магне В₆®, антиоксидантов или полиненасыщенных жирных кислот омега-3; антиагрегантов (малые дозы аспирина); концентратов естественных антикоагулянтов (АТ III, протеин С, тромбомодулин), натурального прогестерона (Утрожестан).

В настоящее время проблема мета-

болического синдрома рассматривается как угроза здоровью общества на всей планете. Появилось много пациентов с данным заболеванием, в том числе в акушерской и гинекологической практике. Таким образом, возникла необходимость определенного пересмотра ведения беременности у пациенток с таким диагнозом. Метаболический синдром (МС) приводит к эндотелиальной дисфункции и дефициту витаминов группы А, С, Е, В и дефициту магния. Поэтому необходимо проводить коррекцию витаминно-минерального дисбаланса у пациенток с МС (рисунок). Магний занимает 4-е место по удельному весу в химическом составе организма после натрия, калия, кальция, по содержанию в клетке – 2-е место после калия. Наибольшая часть магния (60%) содержится в костях, формируя в содружестве с кальцием их структуру; в сыворотке крови находится лишь 0,3% магния (концентрация в норме 0,75-0,95 ммоль/л). Внутриклеточная фракция составляет 39%, причем до 80-90% внутриклеточного магния находится в комплексе с АТФ (аденозинтрифосфат). Наиболее зависимые от магния ткани – плацента, матка, мозг, миокард, которые имеют максимальную плотность митохондрий. Кроме того, магний необходим для функционирования более 500 магний-зависимых белков и для более 300 ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ.

На данный момент Магне В₆® – один из наиболее изученных препаратов, применяемых для коррекции дефицита магния. Назначение препаратов магния беременным необходимо для того, чтобы насытить организм в достаточной степени данным элементом. Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия – это состояние, соответствующее пику гипомagneмии:

максимально уровень магния при этом может снижаться в 9 раз.

Результаты исследования, проведенного в Германии (Schimatscherk H.F., 2001), в котором приняли участие 16000 человек, свидетельствуют о том, что дефицит магния в 1,3 раза чаще встречается у женщин. Согласно опубликованным данным (Орлова С.В., 2007), 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния. Соответственно добавки магния во время беременности крайне необходимы.

Следует учитывать причины развития магниевых дефицита: сахарный диабет (диабетическая нефропатия), гипергликемия любого происхождения, беременность и лактация, нарушение абсорбции желудочно-кишечного тракта (продолжительная диарея, энтеропатии, синдром мальабсорбции, дисбактериоз кишечника, злоупотребление слабительными средствами и т.п.), эндокринные заболевания и состояния (гипертиреоз, гиперкортицизм, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, гиперкатехоламинемия), заболевания почек (нефротический синдром, почечный ацидоз, диализ, терапия диуретиками), химиотерапия опухолей (лечение циклоспорином, цисплатином), антибактериальная терапия (использование аминокликозидов, противотуберкулезных препаратов, иммуносупрессивных средств), артериальная гипертензия; застойная сердечная недостаточность, передозировка сердечных гликозидов, инфаркт миокарда. Дефицит магния возникает после приема препаратов, которые выводят магний из организма или снижают его усвоение. Клинические проявления дефицита магния, которые встречаются часто в практике акушера-гинеколога: склонность к тромбообразованию и нарушению сердечного ритма, вплоть до фатальных; повышение общего и пе-

НЕТРОМБОТИЧЕСКИХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ

риферического сосудистого сопротивления; увеличение уровня холестерина в крови и ускорение развития атеросклероза; синдром хронической усталости (головные боли, снижение умственной работоспособности, утомляемость, ухудшение иммунного ответа); возможны тетания (судороги) скелетных мышц; спазм гладких мышц кишечника, бронхоспазм; повышение сократимости матки; усугубление остеопороза; размягчение зубной эмали; стимулируется образование оксалатных камней в почках/плаценте.

Магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона. При гиперальдостеронизме магний эффективно регулирует водно-солевой баланс, осмотическое давление крови и оптимальный диурез. Препарат Магне В₆® используется в комплексной профилактике гестоза, выкидышей, преждевременных родов, дискоординации родовой деятельности, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, уродств плода, гестационного диабета и гипертензивного синдрома. Существуют группы риска по развитию дефицита магния во время беременности: беременные женщины с метаболическим синдромом, СПКЯ, сахарным диабетом, гестационным диабетом, более 3 месяцев получавшие оральные контрацептивы до наступления беременности, с несбалансированным питанием, с гипертонической болезнью, беременные, испытывающие хронический нервный или физический стресс (длительное бесплодие, привычное невынашивание, напряженный ритм работы), с дефицитом витаминов группы В (мальабсорбция, образ жизни, генетические причины), беременные женщины с синдромом потери плода, гестозом, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе, а также юные первородящие (Кошелева Н.Г., 2003; Nogovitsina O.R., 2007). Необходимо помнить о различиях между препаратом Магне В₆®



Рисунок. Метаболический синдром и витаминно-минеральный дисбаланс

и магнием (сульфат магния) – неорганической соли магния, высокая дозировка которой может быть токсичной, а иногда и смертельной для новорожденных (Cochrane Database of Systematic Reviews). Поэтому, если изначально насыщать организм женщины достаточным количеством магния, то во время беременности она не будет испытывать дефицита магния. Соответственно не возникнет необходимость использовать сернокислую магнезию. При применении этого вещества необходимо соблюдать пределы концентраций в крови: в России – это 2,5-3,75 ммоль/л. Потому как при уровне сернокислой магнезии 3,5-5 ммоль/л возникает угроза

для здоровья плода.

Таким образом, следует проводить безопасную и эффективную коррекцию дефицита магния. Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых – около 400 мг в сутки (максимум 800 мг) из расчета 5 мг магния на килограмм веса, во время беременности – от 350 до 670 мг в сутки. Существуют две формы Магне В₆®. Таблетированный вариант препарата содержит 470 мг в форме лактата и 48 мг элементарного магния. Ампульная форма питьевого Магне В₆® содержит магния лактат, магния пидолат и 100 мг элементарного магния. Отметим, что применения препарата Магне В₆® следует рекомендовать в утренние и дневные часы. **ЭФ**



МАГНЕЗАВИСИМЫЕ БЕЛКИ ПЛАЦЕНТЫ:



Н.К. Тертрушвили, д.м.н.,
 Научный центр акушерства, гинекологии
 и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Обобщая данные о том, насколько важна магниальная профилактика осложнений беременности, хотелось бы подчеркнуть, что корни всей патологии беременности находятся в I триместре. И это касается не только выкидышей, плацентарной недостаточности, это касается и преэклампсии и тех осложнений, которые мы получаем во II и III триместрах.

Только у 7-10% больных с привычным выкидышем причина – хромосомная патология, из-за которой мы не можем получить нормального исхода беременности. Все остальные факторы – анатомические, иммунологические, гормональные, инфекционные – приводят к нарушению имплантации вследствие неблагоприятных клеточных взаимоотношений в эндометрии. Модель этиологии при-

вычного выкидыша подразумевает, что только суммирование различных факторов может привести к потере плода.

Для того чтобы прошла нормальная имплантация, пациенток необходимо готовить к беременности, особенно пациенток с неудачными беременностями в прошлом. Необходимо подготовить женщину к беременности в плане ее минерального обмена, и, конечно, восполнение магниевого дефицита перед беременностью играет огромную роль. Магний – незаменимый кофактор более чем 500 энзиматических реакций. Таким образом, синтез ДНК, ферментов, гормонов, нейротрансмиттеров, связывание гормонов с рецепторами, работа аденилатциклазной системы и биосинтез АТФ происходят при участии магния.

Внутриклеточный катион, второй по количеству содержанию после калия, 65% магния сосредоточено в костной ткани, 34% – внутриклеточно, большинство в мышечной ткани, 25-30% магния связано с белками. Одна из проблем состоит в том, что только 1% ионов магния локализуется внеклеточно. Поэтому диагностика магниевого дефицита представляет определенную сложность при беременности. Определить дефицит магния можно только при помощи измерения этого элемента в тканях.

Известно около 500 магний-зависимых белков, около 100 из них описаны в плаценте. В статье О.А. Громовой «Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков» были суммированы все фундаментальные знания, которые можно разделить на следующие функции:

- энергетический метаболизм и обмен веществ в плаценте;
- пролиферация клеток и апоптоз;
- функционирование составляющих плаценты – соединительнотканного матрикса, мышечной составляющей, сосудов, иммунных клеток.

Необходимо отметить, что при участии магния в митохондриях

магний-зависимые ферменты участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот, происходит накопление резерва клеточного АТФ. Это очень важный аспект для развития плода на самых ранних сроках беременности, потому что плацента работает как энергетическая матрица.

Перфузионная функция плаценты также во многом является магний-зависимой. В плаценте осуществляется магниезависимый транспорт катионов, везикулярный транспорт, регуляция тонуса сосудов плаценты (вазоконстрикция – посредством магниезависимых аденилатциклазы, фосфодиэстеразы и АТФаз).

Магний оказывает влияние на соединительную ткань плаценты. В норме: магниезависимые ферменты приводят к активации матричных металлопротеиназ, лизилоксидазы, глутаминазы и замедлению синтеза коллагена, эластина и гиалоуронана. При магниевом дефиците белковый синтез соединительной ткани замедляется, увеличивается активность матричных металлопротеиназ, внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Следует учитывать влияние на специфический и неспецифический иммунный ответ. Не менее 20 магниезависимых плацентарных белков непосредственно задействованы в функционировании иммунной системы. Магний воздействует на продукцию цитокинов и на передачу импульсов внутри клетки за счет рецепторных влияний. Дефицит магния приводит к ослабленному влиянию цитокинов на рецепторы клеток и, как следствие, цитокиновые воздействия.

Не менее 30 магниезависимых плацентарных белков вовлечены в процессы апоптоза и пролиферации. Таким образом, баланс между клеточной пролиферацией и апоп-

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

тозом лежит в основе правильного развития плаценты. Поэтому дефицит магния приводит к дисбалансу между пролиферацией и апоптозом: клетки, которые должны пролиферировать, отмирают (вследствие преждевременного апоптоза), в то время как клетки, которые должны инициировать апоптоз, будут продолжать размножаться. Стоит отметить антитромботический эффект магния (A. Halhali, S.J Wimalawansa, V. Berentsen и соавт., 2001), который активирует синтез простаглицлина, подавляет тромбоксан А2, стабилизирует фибринолиз, угнетает выброс катехоламинов из депо, антагонизм с кальцием, снижает вазоконстрикции – дилатацию сосудов, улучшает фетоплацентарный, системный, церебральный кровоток. В результате при дополнительном введении магния во время беременности происходит: снижение тонуса матки (расслабление клеток), вазодилатация, улучшение кровотока в сосудах плаценты, снижение агрегации тромбоцитов (повышение активности простаглицлинов, снижение активности тромбоксанов). Кроме того, использование при беременности магния способствует регуляции функции

кишечника, адекватному функционированию ЦНС, периферической нервной системы, регуляции сосудистого тонуса, повышение устойчивости тканей плода к гипоксии, в том числе во время родов, а также снижению риска кровоизлияний в мозговую ткань ребенка (энергетическая поддержка клеток). Существуют группы женщин, нуждающиеся в обязательной дополнительной терапии магнием. Это пациентки, у которых в анамнезе невынашивание беременности (ранние выкидыши, преждевременные роды) и гестоз. Кроме того, в данную группу входят женщины с многоплодной беременностью, анатомическими аномалиями матки, состоянием после хирургической коррекции истинноцервикальной недостаточности, дефицитом магния, который проявляется клинически, а также пациентки с экстрагенитальной патологией – ГБ, заболеваниями сердца, гипертиреозом, почечной патологией, синдромами мальабсорбции и спастическими запорами. В исследовании L. Duley и соавт. (2004) был изучен эффект магния сульфата у женщин с преэклампсией. Плацебо-контролируемые исследования (проанализирова-

но 6 исследований), в которых участвовали 11 444 женщины, доказали, что применение магния сульфата снижает риск материнской смертности. Эффект магния сульфата был сопоставлен с фенитоином. В другой работе (L. Duley и D. Henderson-Smith, 2004) проанализировано 6 исследований, в которых участвовали 897 женщин. В результате была выявлена эффективность магниевой терапии: достоверно снижалась частота аспирационной пневмонии, ИВЛ, пребывания в ПИТ. Необходимость профилактического использования препаратов магния также подтверждена рядом исследований. Мета-анализ (G.L. Young и соавт., 2002 г.) 5 плацебо-контролируемых исследований с участием 352 женщин (при использовании соли магния лактата и цитрата в суточной дозе 300 мг) доказал безопасность и эффективность этих препаратов для профилактики магниевого дефицита ликвидации судорог ног. К тому же другой мета-анализ (L.M. Kovacs и соавт., 1988 г.), обобщивший результаты 6 исследований, в которых участвовали 2637 беременных женщин, показал благоприятное влияние магния на течение беременности и развитие





плода. В сравнении с плацебо перорально применение препаратов магния начиная с 25 недели беременности приводило к значительному снижению частоты преждевременных родов. В работе Л.И. Ковач (1991 г.) были обследованы 856 беременных, женщины ежедневно и до 16 недель беременности принимали 360 мг магния. В результате было отмечено достоверное снижение частоты преждевременных родов, ЗРП, преэклампсии в группе, принимавшей магний.

В течение 10 лет проводились исследования, в которых изучалась эффективность препарата Магне В₆[®]. Данное лекарственное средство содержит органическую соль – магния лактат (таблетки 48 мг Mg, ампулы 100 мг Mg). Средняя суточная доза – 4 таблетки или 2 ампулы раствора для приема внутрь. Магне В₆[®] обладает спазмолитическим, седативным, антистрессовым, мягким послабляющим эффектом, а также хорошо переносится пациентками (отмеченный побочный эффект – диарея).

В исследовании В.М. Сидельниковой (2002 г.) были пролечены 200 женщин с угрозой прерывания беременности. У всех пациенток в анамнезе от 2 до 12 самопроизвольных прерываний беременности, в среднем – 3,4 на женщину. Полиэтиологичная природа невынашивания беременности: гиперандрогения – 27%, АФС и сенсibilизация к ХГЧ – 42%. ИЦН – 32%, совместимость по системе HLA – 5,9%, особенности кариотипа супругов – 7%. В результате лечения препаратом Магне В₆[®] произошло

уменьшение сроков пребывания в стационаре с 14,5 до 9,1 койко-дня, снижение ЗРП – на 10%, не было отмечено тяжелого гестоза, у 85% женщин наблюдалась нормализация сна, снижение тревоги, беспокойства, у 65% – быстрая нормализация тонуса матки, а также хорошая работа кишечника отмечалась у всех пациенток.

В работе по исследованию эффективности Магне В₆[®] у беременных на ранних сроках (Н.К. Тетрашвили, В.М. Сидельникова) было обследовано 120 супружеских пар с 2 и более ранними выкидышами в анамнезе. Средний возраст пациенток оставил 32,1 ± 1,8 лет. В анамнезе от 2 до 8 самопроизвольных прерываний беременности, в среднем – 3,4 на пациентку. С момента установления беременности (в сроке 5-6 недель) помимо коррекции причинных факторов назначалась терапия препаратом Магне В₆[®], в дозе 4 таблетки в сутки (восполнение суточной потребности в магнии). Длительно, как минимум до 20 недель беременности в непрерывном режиме.

Причинами привычного невы-

нашивания беременности стали: антифосфолипидный синдром и сенсibilизация к ХГЧ у 40%, совместимость по системе HLA – у 18,3%, гормональные нарушения – у 36,6%, пороки развития матки – у 5,1%.

Результаты вышеуказанного исследования в I триместре показали у 83% женщин быструю нормализацию тонуса матки, в 79,2% наблюдений наблюдались нормализация сна, снижение тревоги, беспокойства. Отмечено снижение частоты образования гематом в полости матки в I триместре – 17,5% в основной группе по сравнению 29,2% в группе контроля; снижение потребности в назначении антиагрегатной терапии с 37,5% до 19,2%. Кроме того, назначение антикоагулянтов потребовалось почти с одинаковой частотой в группах, принимающих и не принимающих магний, – 27,5% и 29,2% соответственно.

Результаты лечения во II и III триместрах беременности показали отсутствие тяжелого гестоза, гестоз легкой и средней тяжести встречался в 2 раза реже в группе, получавшей в I триместре Магне В₆[®] – 3,3% и 6,6% соответственно. Частота возникновения угрозы позднего выкидыша и преждевременных родов была у 18,3% и 30% соответственно, то есть значительно реже в группе пациенток, принимавших магний. ЗРП – 9,2% в группе принимавших магний и 15% – в группе без магниальной терапии. Процент невынашивания беременностей составил 96,7%.

Таким образом, применение препарата Магне В₆[®] при осложненной беременности доказало свою клиническую эффективность. 



Материал подготовила В. Маркова



Магний — женский минерал №1



Магне В₆[®] при состоянии дефицита магния в акушерстве и гинекологии

Для профилактики угрозы прерывания
беременности и гестоза:

- способствует нормализации тонуса матки
- улучшает маточно-плацентарное кровообращение
- способствует предупреждению эндотелиальной дисфункции

Сидельникова В.М. Применение Магне В₆[®] в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, 6. Кошелева Н.Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации, 2007.



Эффективно устраняет
симптомы предменструального синдрома:

- раздражительность
- нервозность
- повышенная утомляемость

Прилепская В.М. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М., 2003.

Рекомендуется для коррекции
психовегетативных расстройств
при климактерическом синдроме

Сметник В.П. и соавт. Магне В₆[®] в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека. 2004. 15.



sanofi aventis

Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru, www.magne-b6.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

По данным Минздравсоцразвития, за последние годы наблюдается рост рождаемости в стране. Так, в 2008 году было рождено более полутора миллионов детей. Однако при хорошей рождаемости здоровье будущих мам оставляет желать лучшего. Медицина – наука динамично развивающаяся, и для оказания грамотной медицинской помощи, идя в ногу со временем, врачам необходимы новые знания. Именно для обмена опытом и новыми знаниями 2 марта 2010 года в Самаре в рамках образовательного проекта «Здоровье» состоялась научно-практическая конференция «Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: проблемы, решения, приоритеты». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области и ГК «Медфорум».

Сегодня появляется потребность не просто в новых знаниях, а в новых технологиях приобретения знаний, переходе на новый уровень всей системы непрерывного профессионального развития врачей. В конце прошлого года в Самарской области стартовала программа непрерывного профессионального образования медицинских работников. Непрерывное профессиональное развитие – период образования и подготовки врачей, начинающийся по завершении первичной специализации и продолжающийся в течение всей профессиональной деятельности каждого врача. Основная цель непрерывного профессионального раз-

вития – сохранение на должном уровне, пересмотр, углубление и расширение знаний и навыков. Последипломное медицинское образование в развитых странах проводится в рамках программы, которую так и называют: непрерывное медицинское образование и непрерывная профессиональная подготовка. Их особенность – обучение не под наблюдением преподавателя, а самостоятельно. Чтобы быть в курсе новых достижений медицины, врачи регулярно изучают современную медицинскую литературу, занимаются на курсах медицинского образования, посещают медицинские конференции и т.д.

Открыл конференцию руководитель Управления организации медицинской помощи женщинам и детям МЗиСР Самарской области **С.А. Вдовенко**. С приветствием к участникам конференции обратилась заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, академик РАМТН **О.И. Линева** и консультант Управления организации медицинской помощи женщинам и детям МЗиСР Самарской области, к.м.н. **С.В. Цуркан**.

Делегаты конференции приняли участие в работе пяти секций: «Актуальные вопросы оказания помощи при гестозе», «Актуаль-

ные вопросы оказания помощи при синдроме системной воспалительной реакции», «Акушерские кровотечения: алгоритмы помощи», «Преждевременные роды: акушерская тактика», «Высокотехнологичная медицинская помощь для снижения материнской смертности».

В первой части заседания были рассмотрены актуальные вопросы оказания помощи при гестозе (преэклампсия, эклампсия). Свои доклады представили д.м.н. **А.В. Куликов**, главный анестезиолог-реаниматолог Екатеринбургского центра акушерства – «Неотложная терапия преэклампсии», **Д.В. Маршалов**, к.м.н., руководитель городского центра клинической гемостазиологии и трансфузиологии (Саратов) – «Инфузионная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах у беременных женщин с высоким акушеро-анестезиологическим риском», **В.А. Петрухин**, д.м.н., МОНИАГ – «Лечение тяжелых форм гестозов».

«Со многими мы уже видимся далеко не в первый раз. Поэтому я очень рад этой встрече, – рассказывает А.В. Куликов. Материал, который я представляю, некоторым будет знаком, но, тем не менее, гестоз остается одной из серьезных проблем. И поскольку это относится к управляемым причи-



Большой интерес слушателей вызвал доклад д.м.н., профессора, руководителя 1-го акушерского отделения МОНИАГ В.А. Петрухина «Лечение тяжелых форм гестозов»

«ЗДОРОВЬЕ» В САМАРЕ

нам женской смертности, то, безусловно, терапия имеет огромное значение. Лечить можно всем – от настоя одуванчиков до пересадки печени. Но поскольку это причина управляемая, стоит ориентироваться на ряд ведущих клиник, зарубежных и отечественных в том числе, где показатель материнской смертности при гестозе сведен к минимуму. Поэтому мое выступление основано на доказательных принципах».

«Преэклампсия – повышение кровяного давления (более 140/90 мм рт. ст.), иногда наблюдающееся у женщины во время беременности, несмотря на то что ранее у нее всегда было нормальное давление. Часто преэклампсия сопровождается задержкой значительного количества жидкости в организме и реже – появлением белка в моче. Проявляется преэклампсия возникновением артериальной гипертензии с протеинурией (> 0,5 г/сут.) и отеками после 20-й недели беременности и исчезновением этих симптомов в течение 48 часов после родов, – продолжает **А.В. Куликов**. – Клинически значимым считается повышение систолического АД более чем на 30 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным или АД выше 140/90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности. Если на фоне преэклампсии появляются судороги, то говорят об эклампсии. В США распространенность преэклампсии составляет 1 случай на 10-15 беременностей, эклампсии – 1 случай на 10 000-15 000 беременностей. Вместе взятые, преэклампсия и эклампсия являются причиной 20-40% случаев материнской смертности и 20% перинатальной смертности. Работа второй секции конференции была посвящена вопросам

оказания помощи при синдроме системной воспалительной реакции. С докладами выступили: д.м.н., профессор, заместитель директора МОНИИАГ по научной работе **Л.С. Логутова** – «Кесарево сечение в современном акушерстве: осложнения и показания», к.м.н. **Е.Ю. Глухов**, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МУ ЦКБ №7 (Екатеринбург) – «Эндоскопические технологии в диагностике и лечении послеродовых осложнений», **О.В. Бутунов**, заведующий родильным домом МУ ЦКБ № 7 (Екатеринбург) – «Современные электрохирургические технологии в профилактике осложнений при кесаревом сечении».

По словам профессора **Л.С. Логутовой**, кесарево сечение в последние годы стало очень распространенным вмешательством (до 25% всех родоразрешений). Риск для жизни и здоровья женщины при проведении кесарева сечения в 12 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути. Поэтому кесарево сечение проводят строго по показаниям. Показания к проведению этой операции разделяют на абсолютные и относительные. К абсолютным показаниям относят ситуации, когда невозможно извлечь плод через естественные родовые пути или роды представляют опасность для жизни матери в силу осложнений беременности и родов. К относительным показаниям относят ситуации, при которых рождение живого и здорового ребенка через естественные родовые пути считают сомнительным. Осложнения возникают менее чем в 5% случаев всех кесаревых сечений. При плановой операции число послеоперационных осложнений – в 2-5 раз меньше, чем при экстренной операции. Возможные ослож-



Организатором конференции выступила группа компаний «Медфорум»

нения – эндометрит, перитонит, сальпингит, инфицирование раны, кровотечение, ателектаз легкого, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, осложнения анестезии (например, синдром Мендельсона). Также во второй части обсуждалось лечение воспалительных заболеваний малого таза в условиях стационара. Секция «Акушерские кровотечения: алгоритмы помощи» была по-



В работе выставочной экспозиции приняли участие 15 фармацевтических компаний, в их числе «Байер Шеринг Фарма»



В работе конференции участвовали около 300 акушеров-гинекологов из Самары, Тольятти и других городов Самарской области

священа проблеме послеродовых кровотечений – состояний, когда общая кровопотеря в третьем периоде родов и в первые 24 часа после родов через естественные родовые пути превышает 500 мл. Распространенность их составляет 4%. Факторы риска: затянувшийся третий период родов, преэклампсия, многоплодная беременность, наложение акушерских щипцов, медиолатеральная эпизиотомия. Наиболее распространенные причины: атония матки, разрывы и гематомы мягких тканей родовых путей, задержка частей плаценты в матке, выворот матки. Делегаты конференции приняли участие в обсуждении докладов **А.В. Куликова** «Профилактика и лечение акушерских кровотечений» и **Н.Н. Хуторской** (Клиническая больница № 5, г. Тольятти) «Опыт применения баллонной тампонады матки в роддоме г. Тольятти».

В работе секции «Преждевременные роды: акушерская практика» был представлен доклад доцента РГМУ **П.В. Козлова** «Преждевременные роды. Акушерская тактика ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных оболочек», в котором он, в частности, отметил, что «при преждевременных родах более 30% пери- и неональной смер-

ности связано с беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), и в первую очередь с гестационным возрастом плода и его массой при рождении. Однако, с точки зрения современной перинтальной медицины, основным показателем, определяющим постнатальный исход, является заболеваемость новорожденных и отдаленные последствия заболеваний перинатального периода. Современная тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, предполагает максимальное ее пролонгирование с целью достижения большего гестационного возраста плода. В то же время увеличение безводного промежутка является потенциальным фактором риска тяжелых осложнений новорожденных. Наиболее значимы для глубоко недоношенных новорожденных при беременности, осложненной ПРПО, внутриутробная инфекция, синдром дыхательных расстройств и гипоксическое поражение ЦНС. Преобладающей клинической формой неонатальной инфекции, встречающейся в 40-80% случаев преждевременных родов на фоне ПРПО, является пневмония. Частота неонатального сепсиса при сроке беременности до 32 недель колеблется от 3 до 28%».

В заключительной, пятой секции конференции «Высокотехнологичная медицинская помощь для снижения материнской смертности» с докладом «Современные технологии кровосбережения в акушерстве» выступил **О.В. Розачевский** (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова). В рамках программы непрерывного профессионального образования за эту конференцию каждый присутствующий на ней врач получит определенное количество баллов. Эти баллы в течение 5 лет, от аттестации до аттестации, будут собираться. Например, западные

врачи в течение 5 лет собирают 250 кредитов (баллов), т.е. за год надо набрать 50. В России система непрерывного профессионального образования только внедряется, и цифры пока ниже. Получить баллы можно, посещая конференции, пользуясь электронной медицинской библиотекой, за проведение мастер-классов по специальности, публикацию научных статей в местных и центральных изданиях и т.д., итого – более 25 вариантов возможностей заработать аттестационные баллы. Кроме того, если врач будет набирать нужное количество баллов, это будет стимулироваться деньгами. Все это направлено на повышение уровня образования врачей, на заинтересованность в новых знаниях и внедрение их в свою работу.

По словам представителя Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области С.В. Цуркан, количество участников конференции превысило все ожидания, что, безусловно, радует организаторов мероприятия.

В рамках работы конференции каждый участник мог ознакомиться с экспозицией выставки «МедЭкспо», на которой свою продукцию представили крупнейшие отечественные и зарубежные фармацевтические компании – «Берлин Хем/Менарини Фарма ГмбХ» «Фотек», «Байер Шеринг Фарма», «Никомед Дистрибьюшн Сентэ», «Немецкий гомеопатический союз», «Мир-Фарм», «Б. Браун Медикал», «Сандоз», «Эгис», «Ранбакси Лабораториз», «Силма ТНК», «Акрихин Фарма», «Пенткрофт Фарма», «Мукос Фарма», Представительство ООО «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ».

**Материал подготовила
региональный корреспондент
журнала «Эффективная
фармакотерапия в акушерстве
и гинекологии» в Самаре
Анастасия Бардина**



04 I Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье женщины»

05 Съезд акушеров-гинекологов Ростовской области ЮФО «Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии»

09 Всероссийская медицинская выставка «ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА» + III Всероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России»

10 II Междисциплинарный форум «Медицина молочной железы»

11 I Всероссийский научно-практический семинар «От безопасного аборта и контрацепции к безопасным родам»

12 Международная конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

Александр Афанасьев:

Большое значение в сохранении репродуктивного здоровья населения имеет координация деятельности учреждений здравоохранения и структур исполнительной власти. В Республике Башкортостан оказывается значительная социальная помощь беременным женщинам, кормящим матерям, детям до трех лет, расширяется медицинское обеспечение новорожденных. О путях реализации государственной семейной политики, профилактике и лечении гинекологических заболеваний, новых прогрессивных методах пренатальных

исследований региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» Гузели Юсуповой рассказывает главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, к.м.н. Александр Александрович Афанасьев.

Александр Александрович, в декабре 2009 г. Вы участвовали в Первом конгрессе акушеров-гинекологов Урала в Екатеринбурге. Какие актуальные проблемы практического здравоохранения на нем рассматривались?

Конгресс акушеров-гинекологов Уральского региона был посвящен высокотехнологичным видам медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка. Были рассмотрены актуальные вопросы репродукции, новые технологии в лечении женских болезней, перспективы неонатологии, пренатальная диагностика врожденной наследственной патологии плода, задачи развития перинатальной помощи в Уральском федеральном округе.

Одной из важнейших проблем сегодняшнего дня стало сохранение репродуктивного здоровья населения, и в первую очередь женщин, девушек-подростков, девочек. Многие болезни, приводящие к нарушениям деторождения, зарождаются еще в детском возрасте. А проблемы репродукции – это не только сфера деятельности акушеров-гинекологов, но во многом междисциплинарные взаимоотношения.

О чем вы докладывали на форуме?

Мое выступление было посвящено развитию интернет-мониторинга здоровья беременных женщин в Башкортостане. В республике одной из первых внедрен мониторинг состояния здоровья всех беременных женщин с момента постановки на учет и до завершения послеродового периода. Это позволило нам более четко скоординировать взаимодействие центральных районных больниц с перинатальными центрами и республиканскими лечебно-профилактическими учреждениями по современной диагностике и лечению осложнений беременности, выбору места родоразрешения для каждой конкретной женщины.

Органы исполнительной власти Башкортостана оказывают помощь в решении вопросов вашей службы?

Все они находятся под особым контролем Правительства Республики Башкортостан (РБ). В республике действуют президентская программа «Мать и дитя», а также целевые – «Вакцинопрофилактика», «Здоровый ребенок» и другие. Эти задачи

поставлены и в ежегодном Послании Президента РБ Муртазы Губайдулловича Рахимова «Наша цель – благосостояние людей, преумножение созидательного потенциала Башкортостана».

Что делается в республике в сфере государственной семейной политики?

Для реализации государственной семейной политики, координации деятельности органов исполнительной власти по профилактике семейного неблагополучия, социальной защите и реабилитации семей с детьми, находящимися в трудной жизненной ситуации, при правительстве РБ создан межведомственный совет по вопросам охраны семьи, материнства, отцовства и детства. Аналогичные советы создаются и в муниципальных образованиях. Третьего июня 2009 года у нас было принят еще один очень значимый документ – постановление Правительства РБ «О мерах по улучшению состояния здоровья детей в Республике Башкортостан». Для его успешного выполнения разработан план мероприятий по снижению младенческой смертности на период до 2012 года. Внесены также изменения и дополнения в межве-

«Одна из важнейших проблем сегодняшнего дня – сохранение репродуктивного здоровья населения»

домственный план мероприятий по улучшению здоровья детского населения на 2004-2010 годы. В прошлом году, как и раньше, продолжилась социальная помощь женщинам и детям по обеспечению лекарственными препаратами и специализированными продуктами питания. В соответствии с Программой социальной поддержки населения республики было израсходовано 73,7 млн рублей для спецпитания беременным женщинам, кормящим матерям и детям до трех лет. Согласно Указу Президента Башкортостана, все новорожденные при выписке из родильного дома обеспечиваются подарочными наборами за счет средств бюджета республики. В 2009 году для этих целей использовано более 25 млн рублей. Родителям также выдается пособие «Здоровый ребенок».

Расскажите, пожалуйста, о структуре республиканской гинекологической службы. Какими лечебными учреждениями она представлена?

У нас сформирована трехуровневая система оказания помощи акушерско-гинекологической службой: центральные районные больницы, межрайонные перинатальные центры, республиканские лечебно-профилактические учреждения. Функции межрайонных перинатальных центров выполняют муниципальные ЛПУ – клинический родильный дом №4 Уфы, Белорецкий роддом, акушерские отделения больниц городов Кумертау, Нефтекамск, Октябрьский, Сибай, Стерлитамак. Существуют также акушерско-гинекологический центр Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова и Республиканский перинатальный центр. Кроме того, четвертый уфимский роддом совместно с Республиканским

Таблица. Динамика отдельных видов гинекологической заболеваемости (на 100 тыс. соответствующего населения)

Заболевания/годы	2004	2005	2006	2007	2008
Сальпингит, оофорит					
РБ	1662,2	1961,0	2112,2	1942,9	2041,6
РФ	1421,9	1411,3	1421,2	1416,3	
Эндометриоз					
РБ	155,5	162,8	251,0	183,1	240,1
РФ	297,2	318,0	341,1	357,2	
Эрозия и эктропион шейки матки					
РБ	2024,7	2364,9	2461,7	2393,9	2582,9
РФ	1680,2	1696,7	1755,8	1794,3	
Расстройства менструации					
РБ	1055,8	1665,6	2085,0	1795,5	2131,4
РФ	1767,4	1664,9	1777,3	1835,5	
Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде					
РБ	412,8	747,2	1102,0	1216,2	1377,3
РФ	763,8	824,5	962,9	1021,2	
Женское бесплодие					
РБ	392,3	513,7	592,2	514,9	609,1
РФ	407,0	369,9	394,0	446,8	

клиническим кардиологическим диспансером оказывает лечебно-диагностическую помощь беременным женщинам и новорожденным всего Башкортостана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Какова динамика гинекологической заболеваемости среди женщин?

К сожалению, в 2008 году продолжился рост заболеваемости. За 5 лет заболеваемость сальпингитом, оофоритом выросла на 22,8%, эрозией шейки матки на 27,6%, эндометриозом – в 1,5 раза, нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде – в 3,3 раза, расстройства менструации регистрировались в 2 раза чаще.

Какие мероприятия проводятся в Башкортостане по пропаганде здорового образа жизни среди молодежи?

У нас традиционно приоритетным является решение вопро-

сов молодой семьи, связанных с медицинским, социальным благополучием, увеличением рождаемости. Свою работу с молодыми семьями мы строим в соответствии с законом РБ от 24 июля 2002 года «О государственной поддержке молодых семей в Республике Башкортостан». Одно из основных его направлений – охрана здоровья молодых людей. Для решения вопросов планирования семьи, охраны репродуктивного здоровья, а также формирования у молодых людей, как говорят специалисты, мотивации к сознательному родительству в Башкортостане в ведении Минздрава создана Служба планирования семьи. Для интеграции деятельности медицинских работников и госструктур 12 марта 2003 года был издан совместный приказ Госкомитета по молодежной политике РБ и Минздрава республики «Об организации деятельности кабинетов планирования семьи на базе учреждений, подведомственных





Главный врач Миякинской центральной районной больницы И.Г. Атангулов принимает ключи от нового корпуса

органам по делам молодежи в Республике Башкортостан».

Какова структура Службы планирования семьи?

На сегодня в республике функционируют три центра и 58 кабинетов планирования семьи, 19 из них работают в молодежной среде. Основные задачи кабинетов Службы планирования семьи – санитарно-просветительная работа по пропаганде здорового образа жизни, целомудрия, профилактика абортот и венерических заболеваний, подготовка молодых людей к роли родителей. В основном здесь трудятся увлеченные люди с активной жизненной позицией.

Часто ли молодые люди обращаются за помощью?

Ежегодно сотрудники Службы

планирования семьи принимают по различным вопросам около 150 тысяч молодых людей. Подчеркну, что руководители многих учреждений службы родовспоможения тесно взаимодействуют с местными администрациями. Из региональных бюджетов выделяются средства на приобретение контрацептивов для социально-незащищенных женщин детородного возраста и подростков. Год от года таких районов у нас становится все больше. В 2005 году администрациями районов выделено 235350 руб., в 2006 году – 418146, в 2007 году – 365000, в 2008 году – 960000 руб.

С 2005 года в республике бурно развивается волонтерское движение «Вместе». Волонтеры принадлежат к одному поколению и способны говорить на равных, добиваются значимой реальной помощи для своих сверстников. К примеру, врач акушер-гинеколог центра планирования семьи и репродукции Республиканского перинатального центра, участвуя в волонтерском движении, не говорит об абортот и бесплодии, а беседует с юношами и девушками о здоровье, благополучной семье, будущих здоровых детях. В результате совместной планомерной работы учреждений здравоохранения, органов молодежной политики и добровольных движений за последние пять лет достигнута устойчивая динамика в снижении абортот у подростков республики в 1,7 раза. В целом по Башкортостану улучшается демографическая ситуация, повышается уровень медико-социальной культуры молодежи. Все больше молодых людей становятся сторонниками здорового образа жизни.

Расскажите, пожалуйста, подробнее о межрайонных перинатальных центрах. Какие виды высокотехнологичной медицинской помощи они оказывают?

Как я уже отметил, в республике действует 7 межрайонных перинатальных центров. Все самые современные технологии, конечно, собраны именно там. Так, в Белорецком районе

установлен аппарат Селл-Сейвер, позволяющий возвращать после соответствующей очистки кровь, потерянную при оперативном вмешательстве или родах, в сосудистое русло больной. Во всех перинатальных центрах есть аппаратура для выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Здесь применяются современные щадящие подходы к ведению родов и послеродового периода. Внедрены эндоскопические методики в лечении гинекологических больных. Но, пожалуй, самое главное – в межрайонных перинатальных центрах трудятся высококвалифицированные, чужие к чужой беде специалисты.

Существуют ли в Башкортостане государственные программы поддержки вспомогательных репродуктивных технологий? Как ведется борьба с бесплодием?

В составе Республиканского перинатального центра действует центр планирования семьи, о котором я уже говорил, а также отделения реконструктивно-пластической хирургии и вспомогательных репродуктивных технологий. Они оказывают медицинскую и социальную помощь при мужском и женском бесплодии, в том числе проведение ЭКО и ПЭ при трубной форме бесплодия женщинам репродуктивного возраста за счет квот. С 2009 года Республиканский перинатальный центр включен в федеральную программу ЭКО.

Александр Александрович, какая специализированная помощь оказывается населению по снижению генетических и наследственных заболеваний? Насколько значима эта проблема для Башкортостана?

Наиболее эффективным средством профилактики наследственной патологии остается дородовая диагностика. В нашей республике применяется широкий спектр пренатальных исследований: ультразвуковые (скрининговые и селективные); биохимические (определение

уровней сывороточных маркеров крови); инвазивные (биопсия ворсин хориона или плаценты, кордоцентез); методы лабораторной генетики (цитогенетика, молекулярная генетика); методы верификации диагноза (патологоанатомические и синдромологические исследования); медико-генетическое консультирование. Для проведения эффективного скрининга врожденной и наследственной патологии плода и предупреждения рождения детей с тяжелыми, не поддающимися лечению формами наследственных и врожденных болезней обследование беременных в Республике Башкортостан осуществляется по двухуровневой схеме.

В чем ее особенности?

На первом уровне (ЛПУ) проводится массовое обследование всех беременных в условиях женских консультаций. Эти мероприятия направлены на формирование групп риска по врожденной и наследственной патологии плода. Начальной ступенью этого уровня является ультразвуковой скрининг, который занимает ведущее место в выявлении патологии. Наиболее доступными, широко используемыми, безопасными современными и информативными методами, используемыми в скрининговых программах по обнаружению ВПР и хромосомной патологии у плода, являются серологические исследования с определением уровня альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови матери. Скрининг синдрома Дауна и дефектов нервной трубки с использованием сывороточных маркеров имеет преимущества перед другими методами диагностики. Это объясняется относительной стабильностью при хранении сыворотки, высокой информативностью, чувствительностью и малой инвазивностью их определения. На втором уровне (медико-генетическая консультация Республиканского перинатального центра) проводится диагностика

конкретных форм поражения плода, оценка тяжести и прогноза состояния здоровья ребенка, решаются вопросы тактики ведения беременности или (при наличии показаний) ее прерывания. На второй уровень также направляются беременные женщины с угрозой рождения детей с наследственной болезнью или врожденным пороком развития (ВПР). Это будущие роженицы в возрасте 35 лет и старше, имеющие в анамнезе рождение ребенка с ВПР, хромосомной или моногенной болезнью, с установленным семейным носительством хромосомной аномалии или генной мутации. Для уточнения диагноза используются разнообразные методы, в том числе инвазивные. Такая пренатальная диагностика обоснована и целесообразна лишь в тех случаях, когда риск рождения больного ребенка выше риска осложнений после хирургических манипуляций, предназначенных для получения плодного материала. Обследование этого уровня осуществляется в медико-генетической консультации РПЦ РБ. Ежегодно здесь проводится до 700 инвазивных процедур.

Какие профилактические меры принимаются в Башкортостане по раннему выявлению злокачественных опухолей в гинекологии?

В республике сохранилась еще с советских времен система диспансеризации, в том числе и гинекологических больных. Республиканская целевая программа улучшения материально-технического оснащения лечебно-профилактических учреждений позволила обеспечить все центральные районные больницы кольпоскопами, гистероскопами, ультразвуковыми диагностическими аппаратами. Не остаются без внимания смотровые кабинеты, фельдшерско-акушерские пункты, где особое внимание уделяется забору мазков на цитологическое исследование.

Год назад в Башкортостане появилась первая клиника «Мать и дитя» известной российской сети с тем же названием. Как Вы оцениваете вклад частного капитала в лечение нарушений репродуктивного здоровья ваших граждан?

В республике действуют 77 частных медицинских организаций, ➔



Министерство здравоохранения Республики Башкортостан



Главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, к.м.н. Александр Александрович Афанасьев

имеющих лицензии на оказание лечебно-профилактической помощи по специальности «Акушерство и гинекология». Конечно, такие крупные медицинские центры, как «Клиника профилактической медицины», «Центр медицинских технологий», «Мать и дитя» и ряд других вносят существенный вклад в решение проблем репродуктивного здоровья населения. Не решающий, но достаточно существенный. Не вижу никакого препятствия для дальнейшего развития частной медицины – это здоровая конкуренция муниципальному здравоохранению.

В 2008 году заведующий отделением оперативной гинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера, доктор медицинских наук Василий Пушкарев был признан «Лучшим врачом-онкологом». О победе уфимского доктора сообщили федеральные и региональные СМИ. О каких еще достижениях башкирских акушеров-гинекологов Вам хотелось бы рассказать?

Программа интернет-мониторинга здоровья беременных женщин в Республике Башкортостан в 2009 году

стала лауреатом номинации «100 лучших товаров России». Значителен вклад наших врачей в решение проблемы невынашивания беременности при тромбофилиях, а также диагностики и терапии гестоза. Интенсивно развиваются и наши международные контакты с коллегами.

Вот уже много лет вы работаете со студентами. Каковы основные направления научных исследований на вашей кафедре?

На кафедре акушерства и гинекологии Института последипломого образования Башкирского государственного медицинского университета я работаю доцентом более 20 лет. Руководит кафедрой очень известный в России ученый – профессор Василий Агеевич Кулавский. Его учениками являются многие акушеры-гинекологи республики, в том числе и я – как ученый, как врач и как главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения РБ. Ежегодно у нас проходят повышение квалификации 180 врачей, первичную специализацию – 40 врачей-интернов, обучаются 6-8 клинических ординаторов. Основное направление научных исследований кафедры – охрана репродуктивного здоровья женщин. Тематика исследований разнообразна – гестоз, воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины, разработка новых оперативных технологий в акушерстве и гинекологии, кровосберегающие технологии в акушерстве.

Как решаются в Башкортостане проблемы молодых специалистов-медиков на селе? Выделяется ли им жилье за счет средств местного бюджета?

У нас проводится большая работа по закреплению молодых кадров на селе. Это целевые приемы в вуз с оформлением трехстороннего договора, выделение жилья молодым специалистам, кредитование жилищного строительства. Немалую роль играет и то, что в центральных районных больницах создаются достойные

условия для работы специалистов. Это и оснащение современным лечебно-диагностическим оборудованием, нормальная заработная плата, здоровый микроклимат в коллективе.

В республике находится известный санаторий «Яктыкуль» по лечению гинекологических заболеваний. Вы сотрудничаете с местными санаторно-курортными учреждениями?

Санаторий «Яктыкуль» – один из старейших в республике. Здесь лечатся гинекологические заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата и другие. Основной целебный фактор – уникальная сапропелевая грязь. Эффективность ее применения при гинекологических заболеваниях доказана многочисленными научными исследованиями. Кроме того, в арсенале санатория самые современные лечебно-диагностические аппараты для высокоэффективных реабилитационных мероприятий. Наши прекрасные санатории «Красноусольский», «Янгантау», «Танып» также оказывают ощутимую помощь в исцелении гинекологических болезней. Оздоровление беременных женщин организовано в санатории «Зеленая роща», профилакториях «Березка», «Ольховка» и других. В республиканском министерстве здравоохранения существует отдел санаторно-курортной помощи, стандартизации и высоких технологий. Вместе с другими службами он координирует работу оздоровительных учреждений республики. 



В приемном покое акушерского стационара центральной больницы города Сибая



28 сентября – 1 октября 2010 г.
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XI Всероссийский научный форум

Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



**Охрана здоровья
матери и ребенка 2010**

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»

МЕДИ Экспо

Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

www.mother-child.ru



ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, 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 26 марта 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» на 2010 год (комплект № 2 – 5)	шт	1	1800-00	1800-00
Итого:					1800-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1800-00

Всего наименований 1, на сумму 1800.00

Одна тысяча восемьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



Подписка осуществляется также через агентства:

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Вся Пресса»	(901) 534-32-84
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 (37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99

Для стран СНГ и зарубежья:

ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
-------------------	-----------------

phytoneering

Целебная сила растений

Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота
о Вашей груди



Рег. уд.
П № 014026/02
от 09.10.2007
П № 014026/01
от 09.10.2007

- Эффективен при мастодинии, мастопатии и предменструальном синдроме
- Хорошо переносится
- Прост и удобен в применении



BIONORICA®

The **phytoneering** company

БИОНОРИКА АГ
<http://www.bionorica.ru>



