

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2011

*акушерство и
гинекология*

Тема номера

Профилактика и раннее
выявление заболеваний
репродуктивной системы

Интервью с международным консультантом
ООН/ЮНФПА Галиной Дикке

Новое средство контрацепции:
препарат с естественным эстрадиолом

Можно ли прерывать замершую
беременность медикаментозным способом?

Синдром гиперстимуляции яичников

Железодефицитная анемия у беременных

Роль цервикального фактора в развитии
бесплодия

Терапия гиперпластических процессов
эндометрия

2011



Организаторы форума:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация «Гинекологическая эндокринология» и национальная ассоциация по менопаузе
- Конгресс-оператор ЗАО «Меди Экспо».

27– 30 сентября 2011 года

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XIII Международная специализированная выставка

Охрана здоровья матери и ребенка 2011

XII Всероссийский
научный форум

Мать



И ДИТЯ



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

М+Э МЕДИ Экспо



Тел./Факс: +7 (495) 721-88-66



Всероссийская Конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

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



8–11 ноября 2011 года

Место проведения:

Москва, ул. академика Опарина, д. 4
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития РФ

В рамках Конференции будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.

Организаторы:

- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

III научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии, андрологии и нефрологии: высокотехнологичная медицинская помощь и современные алгоритмы лечения»

9 декабря 2011 года

ул. Новый Арбат, д. 36/9,

здание Правительства Москвы, Большой конференц-зал

Организатор:



В программе конференции запланированы симпозиумы по следующим направлениям:

1. Высокотехнологичная медицинская помощь.
2. Актуальные вопросы нефрологии.
3. Междисциплинарный подход к инфекциям в урологии, хирургии, гинекологии и дерматовенерологии.
4. Онкоурология.
5. Андрология и репродуктивные проблемы мужского здоровья:
 - гипогонадизм, андрогенный дефицит и микрофаллия;
 - эректильная дисфункция – современные подходы к терапии и профилактике;
 - мужское бесплодие.

Научная программа конференции:

- высокие технологии и инновации в урологии;
- облитерация и стриктура уретры;
- аденома и рак простаты;
- эректильная дисфункция и сексуальные расстройства;
- урогенитальная реконструкция, пластическая и эстетическая хирургия генитальной зоны;
- недержание мочи и пролапс гениталий;
- воспалительные заболевания и инфекция в урологической практике;
- мочекаменная болезнь;
- рак мочевого пузыря;
- лапароскопические вмешательства в урологии;
- возрастной андрогенный дефицит;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- онкоандрология;
- мужское бесплодие;
- актуальные вопросы нефрологии.

Генеральный
информационный
спонсор:

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Урология

Информационные спонсоры:

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



МЕДИЦИНСКИЙ CONSILIUM
ВЕСТНИК MEDICUM

Адрес оргкомитета:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел.: (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Генеральный директор
Издательского дома «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)
Руководитель проекта Е. КОНЕВА
(kakoneva@yandex.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
ответственный секретарь И. РЕПИНА
корректор Е. САМОЙЛОВА
набор Е. ВИНОГРАДОВА
дизайнеры А. СУШКОВА, Н. НИКАШИН
фотосъемка И. КРЯХТУНОВ,
В. КАПУСТИНА
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

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

Тираж: 20 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Актуальное интервью

- Галина ДИККЕ: «Необходимо менять парадигму здравоохранения в сторону широкой профилактики заболеваний» 4

Патология беременности

- Г.Б. ДИККЕ
Можно ли прерывать замершую беременность медикаментозным способом? 8
- С.А. ЛЕВАКОВ, Е.В. КОЖУРИНА, А.Г. КЕДРОВА, Н.С. ВАНКЕ
Профилактика и лечение анемического синдрома у беременных 13

Лечение бесплодия

- А.В. САБУРОВ, А.Д. НИКИФОРЦЕВА, Д.Е. ЦЫРЛИН, Ю.В. ЮРКЕВИЧ
Методологические аспекты рациональной терапии препаратами ФСГ в протоколах контролируемой яичниковой гиперстимуляции 16
- В.А. ПОТАПОВ
Опыт использования гигиенического средства Гинофит в коррекции кислотности влагалища у женщин репродуктивного возраста с отрицательным посткоитальным тестом 22

Воспалительные гинекологические заболевания

- Т.А. МАКАРЕНКО, И.Н. ПРОТАСОВА
Дифференцированный подход к выбору антибактериальной терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки 26

Гиперплазия эндометрия

- Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА, Н.А. ЛИТВИНОВА, Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ
Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия 32
- И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН
Прогнозирование и профилактика рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте 38

Доброкачественные опухоли матки

- С.А. ЛЕВАКОВ, А.Г. КЕДРОВА, Н.С. ВАНКЕ, Е.В. КОЖУРИНА
Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном лечении молодых больных миомой матки 46

Медицинский форум

- Симпозиум компании «Байер» «Первые общественные слушания “Инновации в контрацепции: КОК без этинилэстрадиола”»*
Клайра с естественным эстрадиолом: новые возможности контрацепции 50

- Список литературы** 56

Галина ДИККЕ: «Необходимо менять парадигму здравоохранения в сторону широкой профилактики заболеваний»



Демографический кризис, продолжающийся в стране, делает проблему сохранения репродуктивного потенциала населения особенно актуальной. О необходимости использования современных методов профилактики гинекологических заболеваний, осложнений беременности, аборт и фетального алкогольного синдрома, об улучшении качества медицинской помощи в акушерстве и гинекологии и информированности населения о своих правах в области репродуктивного здоровья с нашим корреспондентом беседует доцент Московского медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития РФ, международный консультант ООН/ЮНФПА, член Экспертного совета Российской ассоциации «Народонаселение и развитие», заслуженный деятель науки и образования, доктор медицинских наук Галина Борисовна ДИККЕ.

– Улучшение состояния здоровья женщин, сохранение репродуктивного потенциала является одной из задач российской демографической политики. Насколько качество оказания медицинской помощи соответствует потребностям женщин?

– Сегодня приоритетными вопросами российского здравоохранения являются качество, эффективность и доступность оказания медицинской помощи – факторы, которые влияют на состояние личного и общественного здоровья. Однако основная проблема, на мой взгляд, заключается в том, что в

нашей стране практически отсутствует профилактика заболеваний. Если в советские времена она проводилась, и довольно успешно, то в годы перестройки она была утрачена, и сейчас, увы, профилактическая работа почти не ведется. Парадигма нашего здравоохранения – лечить больных людей. А должно быть по-другому: вся система здравоохранения должна быть направлена на предупреждение развития заболеваний и охрану репродуктивного здоровья. До 1960-х гг. в основе общественного здравоохранения лежала борьба с эпидемическими инфекциями,

позже – защита от хронических заболеваний неинфекционной природы. В наши дни центр внимания переносится не только на пациента или человека из группы риска, но и на воспроизводство здорового населения, заботу о рождении здорового ребенка. Возрождение профилактической медицины – одно из направлений реформирования здравоохранения в России, оно отражено в Концепции развития здравоохранения до 2020 г., но работа эта идет очень медленно. Приведу для примера результаты внедрения Современных перинатальных технологий, рекомендо-

Актуальное интервью

ванных Всемирной организацией здравоохранения, в Казахстане и в России. В качестве международного эксперта ООН/ЮНФПА мною была проведена оценка этого проекта в регионе г. Семей (бывший Семипалатинск). Я была восхищена его результатами: частота кровотечений, к примеру, уменьшилась в 2 раза, количество нормальных родов (без осложнений) увеличилось в 3 раза, а перинатальная смертность снизилась в 2 раза. Причем эти технологии внедрены даже в

– Зависит ли репродуктивное здоровье от самих женщин и как заставить их следить за своим здоровьем?

– Вне всяких сомнений. Но заставить невозможно, можно только научить. И не только можно, но и нужно. И мне очень нравится, что в последнее время на телевидении появилось много передач, посвященных здоровью. В передаче «Врачи» на канале «ТВ-центр» я тоже принимаю участие. А еще в издательском проекте «Ваш гине-

тов в популяции использование современных методов контрацепции должно составлять не менее 70%, тогда как, по сведениям официальной статистики, в России этот показатель не превышает 23%. Именно поэтому до настоящего времени аборт в нашей стране остается необходимым элементом контроля фертильности. Считаю, что изменить эту ситуацию можно опять же путем предоставления женщинам необходимой информации, в чем я полностью солидарна с утверждением профессора В.Е. Радзинского: «Просто дав разумной женщине информацию, мы способны на треть сократить число хирургических абортов». Большую работу в этом направлении осуществляет Российская ассоциация «Народонаселение и развитие». Но силами немногочисленных сотрудников этой организации сделать это непросто, а региональные центры планирования семьи, которые осуществляли эту работу ранее, закрывают...

Второе направление – это замена устаревших и, я бы сказала, «вредных» методов прерывания беременности на современные, щадящие, которые рекомендованы международными экспертами, доказали свою безопасность и используются во всех цивилизованных странах. Там кюретаж не применяют уже с 1960 г., а у нас более половины прерываний (а если быть совсем уж точной – 56% в 2009 г.) выполняются именно этим варварским методом. От своих коллег услышала выражение «Россия – страна парадоксов: программой госгарантий оплачивается хирургический аборт, наносящий вред здоровью (о чем неустанно говорят врачи и теперь даже политики), а медикаментозный аборт и контрацепция доступны только за деньги»...

– Хирургический аборт особенно опасен при первой беременности...

– По данным ряда авторов, аборт при первой беременности, выполненный методом кюретажа, вызывает развитие хронического

Бороться с абортами и их последствиями можно только двумя путями – более активно проводить работу по профилактике непланируемой беременности и повышать качество медицинских услуг по вопросам репродуктивного выбора.

небольших районных роддомах. В нашей же стране внедрены лишь отдельные элементы Современных перинатальных технологий, поэтому ожидать реального их влияния на показатели осложнений в родах пока не приходится. А экстрагенитальные заболевания... Частота их неуклонно растет с каждым годом, все чаще они оказывают неблагоприятное влияние на исход беременности и родов. В прошлом году экстрагенитальные заболевания заняли первое место среди причин в структуре материнской смертности. Неуклонный рост гинекологической заболеваемости наблюдается не только среди женщин репродуктивного возраста, но, что особенно тревожно, среди девочек-подростков. Миллионы государственных денег тратятся ежегодно на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. Необходимость ее не вызывает сомнений. Для больших женщин это очень нужно. Но может быть, можно было бы потратить намного меньше, направив хотя бы часть средств на профилактику и раннее выявление заболеваний?

колог» – очень интересном, креативном журнале. Такие проекты дают очень ценную информацию женщинам. А когда человек информирован, предупрежден – значит, он вооружен и готов бороться с болезнями.

– Оказывают ли аборт влияние на репродуктивное здоровье женщин и может ли их профилактика улучшить его качество?

– В первую очередь это касается профилактики абортов, по количеству которых мы входим в мировую тройку лидеров. Бороться с абортами и их последствиями можно только двумя путями – более активно проводить работу по профилактике непланируемой беременности и повышать качество медицинских услуг по вопросам репродуктивного выбора. Но вводить запреты и ограничения, как это пытаются сделать сейчас некоторые депутаты, бессмысленно. Первое направление предполагает широкое использование контрацепции. По мнению специалистов в области репродуктивного здоровья, для снижения частоты абор-

акушерство

Здравоохранение сегодня

Самым безопасным методом прерывания беременности считается медикаментозный аборт, при котором вмешательство в матку вообще отсутствует. После него риск бесплодия и осложнений при последующих беременностях фактически равен нулю.

эндометрита в 40% случаев, а хронический эндометрит является причиной всех последующих несчастий, которые могут «преследовать» женщину в течение всего репродуктивного периода. Если заменить кюретаж на вакуумную аспирацию, то частота осложнений значительно снизится – зарубежными учеными показано, что она не превышает 1–2%, а осложнения, которые требуют госпитализации и лечения, составляют не более 0,1%. Но самым безопасным методом прерывания беременности считается медикаментозный аборт, при котором вмешательство в матку вообще отсутствует. После него риск бесплодия и осложнений при последующих беременностях фактически равен нулю. Частота ранних осложнений составляет 2–5%, и это в основном – продолжающаяся беременность или повышенная кровопотеря, которые легко устраняются той же вакуумной аспирацией.

Но при любом способе прерывания риск для здоровья женщины становится выше при увеличении срока беременности в 1,5 раза на каждые «лишние» 2 недели, а у первобеременных он возрастает в 3 раза. Именно поэтому предложение на законодательном уровне закрепить «время на обдумывание» в течение 1 или 2 недель нерационально с медицинской точки зрения.

Примечательно, что некоторые женщины, а также врачи ассоциируют термин «безопасный аборт» лишь с медикаментозным методом прерывания беременности. Однако этот метод в России используется крайне редко – он составляет всего 3,9% от общего числа аборт.

Во Франции, например, медикаментозным способом прерывается 60–80% нежеланных беременностей.

– В чем причина подобной «непопулярности» в России медикаментозного аборта?

– Женщины должны быть проинформированы обо всех доступных методах прерывания непланируемой беременности, а службы здравоохранения обязаны предоставить такие услуги. На практике же ситуация совсем иная. Ни у женщин, ни у врачей практически нет выбора – либо в стационар на кюретаж, либо в частную клинику за деньги. И мини-аборт куда-то исчез из женских консультаций... Это не просто частный взгляд, все это было отмечено экспертами, которые участвовали в исследовании «Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, абортов и контрацепции» в 2009 г. с участием Всемирной организации здравоохранения.

– Между тем в политических кругах муссируются вопросы о запрете абортов или о введении ограничений по их применению.

– Бесспорно, демографическая ситуация в России требует усиления работы, направленной на укрепление репродуктивного потенциала, на увеличение рождаемости и численности населения в целом. Стремление избавиться от абортов понятно и с морально-этической точки зрения. И тут я соглашусь с представителями Русской Православной церкви: необходимо повышать духовно-нравственные цен-

ности населения. Но невозможно это сделать запретительными мерами. Невозможно заставить женщину рожать... Приведу мнение Михаила Тарусина, руководителя отдела социологических исследований Института общественного проектирования, опубликованное в журнале Status Praesens, «всемы, принимаемые государством по снижению количества абортов, не будут работать до тех пор, пока появление ребенка не перестанет быть угрозой благосостоянию семьи!» Когда количество нежелательных беременностей будет в нашей стране таким же, как в Швеции или Финляндии, то вопрос об абортах отпадет сам собой. А пока нельзя ограничивать доступ к безопасному аборту, ведь женщине необходимо сохранить свою репродуктивную функцию, чтобы реализовать ее в будущем. Конечно, в проведении психологического консультирования есть рациональное зерно: если беременность «кризисная», то необходимо устранить кризис, а не беременность. И такую помощь необходимо предоставлять каждой женщине, которая в ней нуждается. Но только такое консультирование должно быть добровольным, а не обязательным (читай: принудительным). Хорошую идею ведь можно извратить до неузнаваемости, например, ввести обязательную визуализацию плода и прослушивание его сердцебиения, заставить женщину почувствовать себя детоубийцей. Или, например, выхолостить идею до примитивного «мама есть, а папа отказался, женщине нужен психолог – вот она, профилактика абортов». Однако, как показывает опыт, немногие женщины, обращающиеся за аборт, действительно нуждаются в психологическом консультировании – около 10%. Но, если решение принято окончательно, абсолютно все женщины нуждаются в консультировании акушером-гинекологом и получении определенной информации, которая касается сведений о выборе метода аборта и о том, что

акушерство

Актуальное интервью

происходит во время процедуры, о симптомах возможных осложнений и обращении за помощью при их возникновении, возобновлении сексуальных отношений, профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и о методах контрацепции. Совершенно очевидно, что резервами преодоления проблемы аборт и их отрицательных последствий следует считать более активную профилактику непланируемой беременности (включая

употребление при беременности ведет к необратимым изменениям плода. Фетальный алкогольный синдром характеризуется нарушением мозговой деятельности плода. Новорожденные с ФАС имеют идентичные внешние признаки: слегка приплюснутое лицо, короткую глазную щель, сглаженный носогубный треугольник, очень тонкие губы. Впоследствии у таких детей отмечаются трудности познавательного характера, гиперак-

ра Т.Н. Балашовой* (США) провела исследование с целью изучения установки в отношении употребления алкоголя во время беременности среди женщин репродуктивного возраста и беременных, а также знаний, установки и мер профилактики в работе акушеров-гинекологов. Всего было опрошено 648 женщин, в том числе 301 беременная, в 7 женских консультациях Санкт-Петербурга и Нижегородской области в возрасте 18–44 лет, а также 100 акушеров-гинекологов на курсах усовершенствования врачей. В результате опроса выяснилось, что среди небеременных подавляющее большинство женщин употребляют алкоголь (86% в Санкт-Петербурге, 93% в Нижегородской области). Среди беременных алкоголь употребляет каждая пятая женщина. Все опрошенные женщины не обладали информацией о негативном влиянии алкоголя на плод и, соответственно, не имели жестких запрещающих установок в отношении употребления алкоголя во время беременности. Большинство из них полагали, что употребление небольшого количества алкоголя не только не вредно, а даже полезно. Причем данную позицию разделяли и многие из опрошенных акушеров-гинекологов. Изучение возможных форм профилактики показало, что для женщин наиболее значимым источником информации в отношении употребления алкоголя и ведения здорового образа жизни в период беременности являлись акушеры-гинекологи. Следовательно, просвещение женщин о последствиях употребления алкоголя и его влияния на плод должно быть включено в повседневную работу врача акушера-гинеколога и проводиться с целью профилактики употребления алкоголя не только во время беременности, но в репродуктивном возрасте вообще, если женщина не использует контрацепцию. ❖

Беседовала С. Евстафьева

При любом способе прерывания риск для здоровья женщины становится выше при увеличении срока беременности в 1,5 раза на каждые «лишние» 2 недели, а у первобеременных он возрастает в 3 раза. Именно поэтому предложение на законодательном уровне закрепить «время на обдумывание» в течение 1 или 2 недель нерационально с медицинской точки зрения.

воздержание – для кого это приемлемо) и повышение качества медицинских услуг при нежелательной беременности. В конечном итоге качественные услуги в области репродуктивного выбора и планирования семьи направлены на сохранение репродуктивного здоровья женщины и, соответственно, на последующую реализацию репродуктивных установок и отложенных беременностей.

– Какое научное направление сегодня в сфере Вашего внимания?

– Риск развития фетального алкогольного синдрома (ФАС) и его профилактика. Эта тема чрезвычайно актуальна для России, где население, мягко говоря, любит выпить. Фетальный алкогольный синдром – это врожденный порок развития, вызванный употреблением женщиной алкоголя во время беременности. Алкоголь признан тератогенным фактором, и его

твительность. Общее количество лиц в популяции, страдающих ФАС, в России неизвестно. Распространенность ФАС в домах ребенка в 2000–2009 гг. составила 6–9%, что в несколько раз превышает число детей с синдромом Дауна.

– Какие терапевтические методы эффективны для лечения фетального алкогольного синдрома?

– К сожалению, фетальный алкогольный синдром не лечится, его можно только предупредить. А это уже вопрос профилактики заболевания. В НИИ организации и информатизации здравоохранения организован координационный совет по профилактике ФАС, который возглавил академик РАМН В.И. Стародубов. В этом направлении мы работаем при поддержке международной организации «Врачи мира». Международная исследовательская группа профилактики ФАС под руководством профессо-

* Исследование выполнено при поддержке Международного центра Фогарти Национального института здоровья, грант номер R21 TW006745-01, выданный Медицинскому центру университета Оклахомы.

Можно ли прерывать замершую беременность медикаментозным способом?

Д. м. н. Г.Б. ДИККЕ

Проблема неразвивающейся беременности (НБ) продолжает оставаться актуальной и социально значимой в практике акушера-гинеколога.

В структуре репродуктивных потерь частота этой патологии составляет 10–20% [1], а в структуре невынашивания беременности частота случаев НБ достигает 45–88,6% от числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [2].

В данной публикации автор обсуждает дискуссионный до настоящего времени вопрос выбора метода опорожнения полости матки в ситуации НБ.

Для начала приведем клинический случай, описанный самой пациенткой: «13 января сделали выскабливание, срок беременности 10 недель, близнецы, один умер недели за полторы до выскабливания, второй буквально за несколько дней. А через пару дней после первого выскабливания пришлось делать второе, так как нерожавшая, спазм зева матки, кровь не выходила. Сдавала все анализы в начале беременности, и инфекции, и гормоны, и гемостазиограмму, – все в норме. При выписке дали направления сдать те же самые анализы. Через полгода во время гистероскопии была выявлена плотная спайка между передней и задней стенкой тела матки. По результатам биопсии определили хронический эндометрит». Данное описание как в зеркале отражает проблемы, с которыми сталкивается практический врач при ведении пациенток с НБ. Из них наиболее значимыми, определяющими лечебную тактику, являются следующие: чаще всего замершая беременность встречается в первом триместре до 10 недель беременности (рис. 1); при НБ отмечается

высокий риск коагулопатического кровотечения и наличие хронического эндометрита (в обоих случаях либо как исходное состояние, послужившее причиной НБ (рис. 2) [3], либо как результат воздействия патологически измененных тканей гестации при длительном их нахождении в полости матки и последующего кюретажа).

В дискуссии на эту тему, состоявшейся на конференции «Репродуктивный потенциал России» (Казань, 2010) под председательством д. м. н., профессора В.И. Радзинского, были высказаны различные мнения. Большинство ведущих ученых склонялись в пользу хирургического метода прерывания НБ. «Причиной замершей беременности в большинстве случаев является инфекция, поэтому необходимо убрать инфицированную ткань и выполнить гистологическое исследование», – считает д. м. н., профессор И.Б. Манухин. «Из-за высокого риска кровотечения прерывать неразвивающуюся беременность следует хирургическим методом», – утверждает д. м. н., профессор В.А. Кулаковский. Однако профессор В.И. Рад-

зинский описал случай успешного прерывания НБ на позднем сроке медикаментозным методом.

Остановимся подробнее на публикациях отечественных и зарубежных исследователей по этому вопросу.

Морфологическое изучение плацентарного ложа, проведенное И.Ю. Майсковой и В.И. Димитровой [4], выявило у 63,3% пациенток явления эндометрита. Гистологическое исследование соскобов из полости матки в 83% случаев показало наличие воспалительной инфильтрации в ворсинах хориона/плаценте. С целью изучения иммунореактивности авторами был применен метод «ЭЛИП-тест», основанный на стандартном иммуноферментном анализе. Определяли содержание аутоантител к следующим антигенам: основному белку миелина 4 (ОБМ), белкам S 100, АСВР 14/18 и МР 65. Результаты оценивали в процентах относительно реакции эталонной сыворотки, выраженной в единицах оптической плотности. Для анализа результатов использовались следующие эмпирически выработанные для клинической практики оценочные критерии: нормореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов находилась в пределах от -15% до +40% по отношению к реакции сыворотки-эталона; гипореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым белком ниже значений нормы реакции; гиперреактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из белков, составлявшей +41% и более от интен-



сивности реакции сыворотки эталона. Было выявлено преобладание гипореактивности у 48,4% обследованных, нормореактивность встречалась у 33,7% пациенток, у 17,9% женщин – гиперреактивность. По данным В.И. Радзинского [5], после кюретажа матки хронический продуктивный эндометрит развивается не менее чем в 40% случаев, поэтому практически в каждом случае после неразвивающейся беременности следует проводить противовоспалительную восстановительную терапию.

Из источников известно, что наследственные тромбофилии (генетически детерминированные формы тромбофилии и гипергомоцистеинемии) составляют лишь 10–13% среди причин привычной потери беременности [6].

Однако у женщин с НБ без наследственных тромбофилий общая свертываемость крови и агрегаторная способность тромбоцитов выше, чем при физиологической беременности [7].

Важно, что при сдвигах в гемостазе, характерных для реакции напряжения, дополнительное возмущающее воздействие, в частности выскабливание полости матки, может вызвать переход физиологического процесса непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) [8] на уровень диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [11].

Ткани матки, особенно при беременности, – богатый источник про- и антикоагулянтов. Их поступление в кровоток усиливают механические и физические воздействия на ткань матки, вызывающая сдвиги в гемостазе [12–14]. Гемокоагуляционным нарушениям при медицинском аборте способствуют и эмоциональный фактор и не вполне устраненная болезненность. По этим причинам начавшийся на ранних сроках беременности рост свертываемости крови и фибринолиза усиливается в первые часы после ее прерывания [13, 14]. Не исключено, что выскабливание полости матки при НБ может вести к еще большим сдвигам в гемостазе, требующим коррекции.

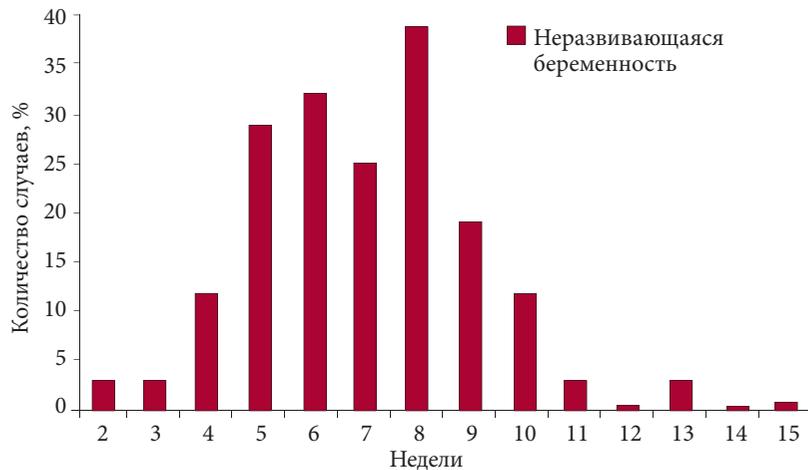


Рис. 1. Остановка развития эмбриона в среднем происходит на сроке гестации 5–9 недель

Известна связь между изменениями скорости процессов липидпероксидации (ЛПО) и гемостазом [15, 16]. В исследовании М.А. Недоризанюк [7] было показано, что после медицинского (хирургического) аборта усугубляется активация тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, и это в большей степени выражено при НБ, чем после медицинского аборта, выполненного при физиологической беременности.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что бережное опорожнение полости матки от тканевой гестации является чрезвычайно важным фактором в профилактике осложнений НБ (рис. 3).

Подтверждение данному выводу мы нашли в публикации И.С. Сидоровой [17], которая считает наиболее приемлемыми для прерывания замершей беременности в I триместре следующие методы:

- расширение шейки матки и вакуумная аспирация;
- подготовка шейки матки с помощью антипрогестагенов, простагландинов или гидрофильных расширителей и вакуумная аспирация;
- использование антипрогестагенов в сочетании с простагландинами.

Применение средств подготовки шейки матки перед хирургическим абортом значительно упрощает процедуру, сокращает время, затрачиваемое на ее выполнение, снижает частоту общеизвестных осложнений. Показаниями для нее являются: срок беременности бо-

лее 9 полных недель, цервикальные аномалии или наличие в анамнезе хирургического вмешательства на шейке матки, молодые нерожавшие женщины и девочки-подростки. Для подготовки используются осмотические расширители (палочки ламинарии) или фармакологические средства (Пенкрофтон 200 мг перорально или вагинально за 36 часов до выполнения аборта или Мизопростол 400 мкг за 3–4 часа до операции).

При медикаментозном аборте положительный эффект достигается в среднем в 97% случаев, а частота осложнений не превышает 5%, при этом ревизия полости матки требуется примерно в 3% случаев.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2004), современные схемы ме-

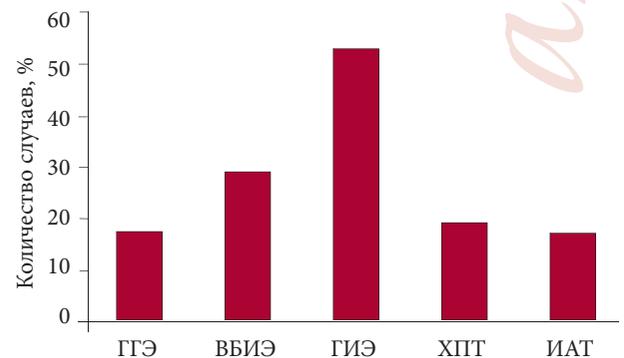
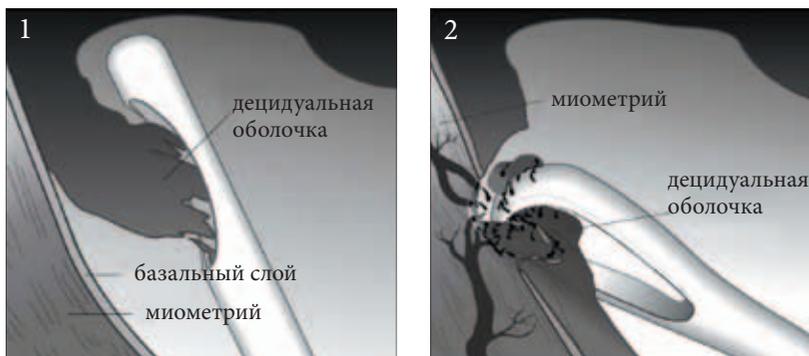


Рис. 2. Структура причин неразвивающейся беременности, определенная патоморфологическим исследованием*

* ГТЭ – гормональная гипоплазия эндометрия; ВБИЭ – восходящее бактериальное инфицирование эндометрия; ГИЭ – гематогенное инфицирование; ХПТ – хромосомная патология; ИАТ – иммуноаллергическая этиология.

акушерство

Рис. 3. Схема механизма действия мануальной вакуумной аспирации (1) и кюретажа (2) при опорожнении полости матки (из материалов Iras)



дикаментозного прерывания беременности в первом триместре предусматривают использование мифепристона (например, Пенкрофтона) до 9 нед. беременности (63 дня от первого дня последней менструации) однократно в дозе 200 мг внутрь (1 таблетка) в присутствии врача. После приема препарата женщина должна находиться под наблюдением врача в течение 1–2 часов. Через 24–48 часов назначают один из препаратов простагландинов (например, Мизопроустол) в дозе 400 мкг сублингвально однократно либо 800 мкг вагинально (с последующим повторным введением дозы до 400 мкг по показаниям). Через 10–14 дней после приема мифепристона показан повторный (контрольный) осмотр.

Данные схемы были отобраны и рекомендованы группой экспертов ВОЗ на основании многочисленных данных, полученных при научных и клинических исследованиях в разных странах мира, и эффективность их имеет степень доказательности А. В упомянутых исследованиях наряду с другими аналогами мифепристона, выпускаемыми за рубежом, использовался российский препарат Пенкрофтон, также доказавший свою эффективность в исследованиях, проведенных по инициативе ВОЗ. Российский клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности Пенкрофтона – 96–98%, в том числе и в схемах с использованием 1 таблетки [18].

При любой предполагаемой тактике ведения в кратчайшие сроки подлежат госпитализации все пациентки с установленной НБ. Для снижения риска коагулопатического кровотечения необходимо провести под-

готовку к опорожнению полости матки: исследование состояния системы гемостаза (развернутая коагулограмма); при выявленных нарушениях (гиперагрегация, гиперкоагуляция, ДВС-синдром) – корректирующая терапия (свежезамороженная плазма, ХАЕС-стерил и другие компоненты). В послеоперационном периоде показана антиагрегантная и антикоагулянтная терапия (Трентал, Курантил, Фраксипарин) и восстановление энергетического потенциала матки (глюкоза, витамины, хлорид кальция в сочетании со спазмолитическими препаратами).

Обильное и длительное кровотечение, приводящее к клинически значимому изменению уровня гемоглобина и/или АД, при медикаментозном аборте наблюдается редко. Так, снижение гемоглобина более чем на 3 г/л встречается в 2,1% случаев. Снижение САД на 30 мм рт. ст. и более – 2%. Снижение ДАД на 15 мм рт. ст. и более – 7% [18, 20]. Частота кровотечения, потребовавшего гемостатической терапии (при сроках беременности до 63 дней) составляет 0,33–2,6%, а при сроках беременности до 49 дней – 1,4%. Примерно в 1% случаев для остановки кровотечения может потребоваться хирургическая ревизия полости матки [21]. Потребность в переливании крови возникает еще реже – 0,1–0,25%. В периодической медицинской литературе нет сообщений о гистерэктомии в целях остановки кровотечения после медикаментозного аборта [22].

Опыт использования методик медикаментозного прерывания при неразвивающейся беременности обсуждался на очередном III Меж-

дународном конгрессе «Ранние сроки беременности» (Москва, 26–28 мая 2011 г.). На секционном заседании, специально посвященном этому вопросу, прозвучали доклады профессора В.И. Димитровой «Проблемы неразвивающейся беременности» и к. м. н. Л.И. Трубниковой и соавт. «Факторы риска и особенности течения неразвивающейся беременности». Оба докладчика говорили о безопасности и эффективности медикаментозного опорожнения полости матки при НБ, в том числе с использованием препарата Пенкрофтон, причем в докладе Л.И. Трубниковой было отмечено: коагулопатического кровотечения не наблюдалось ни в одном случае. Считаем необходимым напомнить, что при проведении реабилитационной терапии в послеоперационном периоде беременность наступает приблизительно в 85% случаев, роды – в 70% случаев; без восстановительной терапии – в 83 и 18% соответственно. Именно поэтому проведение восстановительного лечения после неразвивающейся беременности является обязательным. Комплекс реабилитационных мероприятий должен быть направлен на повышение иммунологической резистентности организма (с учетом иммунореактивности, определенной методом «ЭЛИП-тест»), устранение воспалительного процесса, улучшение кровотока и метаболизма клеток, усиление фагоцитоза и ферментативной активности, улучшение процессов репарации. У женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении детородной функции, гормональная контрацепция является обязательным компонентом восстановительной терапии как после хирургического, так и после медикаментозного лечения. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с момента удаления погибшего плодного яйца не только оказывает лечебное воздействие, но и позволяет решить проблему предупреждения нежелательной беременности, связанную с перенесенным стрессом. Длительность приема КОК должна составлять не менее 6 месяцев. ☺

Литература →
С. 56

БЕЗОПАСНЫЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВЫБОР: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Принципы безопасности ВОЗ:

-  **ИНФОРМИРОВАННОСТЬ**
 - Знания о своих репродуктивных правах
 - Консультирование при аборте
-  **ДОСТУПНОСТЬ**
 - Амбулаторно
 - Экономично
-  **КАЧЕСТВО**
 - Эффективно
 - Удобно
 - Конфиденциально

-  *Медикаментозное прерывание маточной беременности ранних сроков*
-  *Мануальная Вакуумная Аспирация*

-  **ПРОСТО**
-  **ЭФФЕКТИВНО**
-  **БЕРЕЖНО**
-  **ДОСТУПНО**



ЗАО "ПЕНТКРОФТ ФАРМА", 119021, Москва, Г-21, а/я 9,
Тел./факс:(495)788-77-46,
e-mail:info@ru486.ru, pentcroft@mail.ru,
www.ru486.ru, www.mva.ru, www.misoprostol.ru,
www.agenta.ru, www.tamponada.ru, www.repro21.ru

НАЦИОНАЛЬНАЯ ЕЖЕГОДНАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ФАРМАЦЕВТИКИ
И ПРОДУКЦИИ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА

ФАРМ BRAND БРАНД БРЭНД



ОСНОВНЫЕ НОМИНАЦИИ: «АКУШЕРСТВО», «АЛЛЕРГОЛОГИЯ», «АНГИОЛОГИЯ», «АНДРОЛОГИЯ», «АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ», «АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ», «ВИРУСОЛОГИЯ», «ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА», «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ», «ГЕМАТОЛОГИЯ», «ГЕПАТОЛОГИЯ», «ГЕРОНТОЛОГИЯ», «ГИНЕКОЛОГИЯ», «ДЕРМАТОЛОГИЯ», «ИММУНОЛОГИЯ», «ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ», «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ», «КАРДИОЛОГИЯ», «ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ», «НАРКОЛОГИЯ», «НЕВРОЛОГИЯ», «НЕОНАТОЛОГИЯ», «НЕФРОЛОГИЯ», «ОНКОЛОГИЯ», «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ», «ПЕДИАТРИЯ», «ПСИХИАТРИЯ», «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ», «РЕАНИМАТОЛОГИЯ», «РЕВМАТОЛОГИЯ», «СТОМАТОЛОГИЯ», «УРОЛОГИЯ», «ФЛЕБОЛОГИЯ», «ХИРУРГИЯ», «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ». **СПЕЦИАЛЬНЫЕ НОМИНАЦИИ:** «ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЫ», «ГОМЕОПАТИЯ», «БАД», «ЛЕЧЕБНАЯ КОСМЕТИКА» **ВНЕКОНКУРСНЫЕ НОМИНАЦИИ:** «МЕДИЦИНСКИЕ ТОВАРЫ», «МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА».

ВСЕ ПОДРОБНОСТИ 1 ОКТЯБРЯ



PHARM-BRAND.RU



Профилактика и лечение анемического синдрома у беременных

¹ФГУЗ Клиническая
больница № 83
ФМБА РФ

²ФГОУ ДПО ИПК
ФМБА России,
кафедра акушерства
и гинекологии

Д. м. н., проф. С.А. ЛЕВАКОВ^{1,2}, Е.В. КОЖУРИНА^{1,2},
д. м. н., проф. А.Г. КЕДРОВА², к. м. н. Н.С. ВАНКЕ^{1,2}

Анемия – одно из наиболее частых осложнений беременности. По данным ВОЗ, частота железодефицитной анемии составляет от 21 до 80% и зависит от уровня жизни женщин. В России, по данным Минздравсоцразвития РФ, имеется тенденция к росту числа беременных с данной патологией. Так, в 2007 г. зарегистрировано в 6,3 раза больше случаев заболеваемости, чем в 1997 г., что составило около 45% от числа всех беременных. Согласно классификации анемий, анемия при беременности в 90% случаев является железодефицитной, гипохромной микроцитарной, что связано с развитием скрытого дефицита железа практически у всех женщин к концу беременности. При этом у трети из них развиваются ее клинические проявления, увеличивая риск развития осложнений как у рожениц, так и у будущего ребенка. Согласно сводным данным мировой статистики, у беременных с железодефицитной анемией наблюдается частое развитие гипотрофии плода (25%), гипоксии плода (35%), гестозов (40%). Возрастает также риск невынашивания беременности (15–42%), отслойки плаценты и кровотечений (10%). Чаше наблюдаются снижение моторной функции матки и развитие слабости родовой деятельности (10–15%). В послеродовом периоде возрастает частота гипогалактии (39%) и присоединения гнойно-септической инфекции (12%).

Немалый вклад в перинатальную заболеваемость у беременных вносит анемия, выявление которой даже в первом триместре беременности остается на высоком уровне из-за исходного дефицита железа у многих современных женщин. При этом содержащееся в пище железо даже при полноценном питании беременной не способно пополнить прогрессивно развивающийся дефицит и требует терапии железодефицитных состояний для улучшения перинатальных исходов у этой группы беременных.

На основании проведенного авторами клинического исследования установлено: использование препарата Ферлатум Фол способствовало нормализации гематологических показателей к 6-й неделе терапии, что клинически отмечалось лучшим субъективным самочувствием пациенток, оптимальной прибавкой массы тела и отсутствием внутриутробной задержки роста плода.

Многообразие патологий, вызванных железодефицитным состоянием, свидетельствует об огромной биологической роли этого элемента в жизнедеятельности человека. Так, железо, входя в состав гемоглобина и миоглобина, участвует в функционировании множества ферментных систем организма, процессах тканевого дыхания и других важных физиологических процессах. Железо – это универсальный микроэлемент, который является компонентом всякой живой клетки; незаменимым участником клеточного фосфорилированного окисления, синтеза коллагена; метаболизма порфирина, активации факторов роста

многих тканей и иммунной системы. Безусловно, его основное биологическое значение определяется способностью обратимо окисляться и восстанавливаться. Это свойство обеспечивает тканевое дыхание клеток за счет активации основных биохимических превращений:

- транспорта электронов (цитохромы, железосеропротейды);
- депонирование и перенос кислорода (миоглобин и гемоглобин);
- формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, СОД).

Транспорт и депонирование железа происходят с помощью белковых

молекул: трансферрина, гемоглобина, ферритина, лактоферрина. Железо составляет лишь 0,0065% массы тела человека, а его содержание в организме женщины с массой тела 60 кг составляет примерно 2,1 г (35 мг/кг массы тела), распределяясь следующим образом: около 55% входит в состав гемоглобина эритроцитов, около 24% участвует в формировании красящего вещества мышц (миоглобина), и примерно 21% откладывается «про запас» в печени и селезенке. До недавнего времени поглощение железа в пищеварительном тракте рассматривалось как результат особого физиологического процесса, однако теперь общепризнано, что его биодоступность зависит от различной растворимости $Fe(OH)_2$ и $FeO(OH)$, а его активное поглощение в 5–10 раз выше в связанном с гемом состоянии, чем у негемного железа. Именно поэтому в механизме развития анемии присутствует не только недостаток железа в пище и его повышенный расход, но и нарушение белкового обмена и микрофлоры кишечника, которое диагностируется у 99% больных с анемиями. Из поступающего с пищей железа в количестве 15–20 мг в сутки всасывается в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тощей кишки не более 2–3 мг. Поглощение железа увеличивается под влиянием меди, аскорбиновой и фолиевой кислот. Суточная потребность женщины в фолиевой кислоте составляет 100 мкг, а в аскорбиновой кислоте – 100 мг. Во время беременности потребность в них резко возрастает – до 400–800 мкг и 300 мг соответственно, а их недостаток приводит к скрытым состояниям дефицита, что выявляется почти у трети беременных и в 70% случаев при анемии. В этой связи профилактическая терапия дефицита железа и фолатов в период беременности, лактации и в восстановительный период показана всем женщинам с железodefицитом.

Учитывая жизненно важную ролью железа в организме человека, своевременная и адекватная профилактика и терапия анемического синдрома является актуальной задачей для

всех клиницистов, которые исходят из клинико-экспериментальных данных, указывающих на то, что при каждой беременности, родах и лактации потери железа составляют до 1 грамма, а требуемое время восстановления с приемом пищи – до 4–5 лет. Если женщина планирует следующую беременность раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия. Именно поэтому дефицит железа не может не возникнуть у многорожавших женщин, так как его поступление с пищей полностью не решает проблему адекватного пополнения (дополнительно требуется не менее 1000 мг) железа и его хорошей биодоступности. Нормы потребности в железе, содержащемся в пище, известны и составляют до 10 мг в день во второй половине беременности и 0,5 мг/сутки при лактации. Общепринятой терапией железodefицитных состояний беременных является лечение препаратами железа, которые могут применяться как внутрь, так и парентерально. Лекарственные препараты и БАД, содержащие железо, характеризуются различным составом и свойствами. Все они различаются по количеству содержащегося в них железа и наличию дополнительных компонентов, таких как аскорбиновая, янтарная, фолиевая кислоты, витамины, фруктоза и др. Лекарственная форма железосодержащего вещества и дополнительные соединения влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препарата, его активность и стоимость. Наилучшей биодоступностью обладают гемопротеины, структурным компонентом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза), ферменты негеминовой группы (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин. Железо, входящее в состав таких комплексных соединений, распределяется в организме наиболее физиологично: гемжелезо – 70%; депо железа – 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина); функционирующее железо – 12% (миоглобин и содержащее железо энзимы); транс-

портируемое железо – 0,1% (железо, связанное с трансферрином). Пероральные препараты в виде сульфата двухвалентного железа могут быть токсичны для слизистой оболочки ЖКТ, что вызывает ряд побочных проявлений, к которым и без того склонны беременные женщины.

Один из современных препаратов названной группы – Ферлатум Фол – восполняет недостаток железа и фолатов в организме, что обеспечивает высокую степень усвоения железа, большую скорость синтеза гемоглобина и предупреждение развития дефицита фолиевой кислоты. Железо в виде железа протеин сукцинилата представляет комплексное соединение трехвалентного железа (Fe^{3+}) на белковом носителе, что предотвращает повреждение слизистой оболочки и минимизирует побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. В кислой среде желудка вследствие преципитации белка вокруг ионов железа образуется защитная белковая оболочка, которая, попадая в щелочную среду двенадцатиперстной кишки, высвобождает активное железо, где и происходит его всасывание. Учитывая высокую биодоступность, связанную с наличием белка, а также эффекты фолиевой кислоты, применение препарата Ферлатум Фол показано для лечения латентной и клинически проявляемой анемии беременных. Лекарственная форма для приема внутрь выпускается в жидком виде – в пластиковых флаконах по 15 мл, что удобно в применении. Рекомендуемая доза – 1 флакон в сутки утром или вечером в течение всей беременности и лактации – является хорошей профилактикой железodefицитной анемии. Для лечения выраженного дефицита железа при наличии начальной степени анемии целесообразно увеличить дозу в 2 раза, продолжительность курса – не менее 60 дней. После нормализации уровня гемоглобина необходимо вновь перейти на профилактический режим. Данная схема лечения применялась нами у 36 беременных начиная с конца первого триместра гестации, при исходном уровне гемоглобина



от 90 г/л до 110 г/л. В этой группе сами женщины еще не чувствовали явных клинических проявлений анемии, а свою слабость и низкую работоспособность они ассоциировали с состоянием беременности. После выявления анемического синдрома нами исследовались показатели гемоглобина (Hb, г/л), количества эритроцитов (RBC $\times 10^{12}/л$), СОЭ (мм/час) и среднего содержания Hb в эритроците (MCH, пг) (табл. 1). Применяемая доза Ферлатум Фол составляла 30 мл (80 мг Fe 3+) в сутки (2 флакона). Эффективность лечения определяли каждую неделю по субъективной оценке пациентами переносимости лекарства, степени улучшения самочувствия и по данным показателей периферической картины крови. Переносимость препарата была хорошей. Только в двух случаях (5,5%) во время первой недели приема отмечались запоры, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата.

Таблица 1. Показатели красной крови у беременных с анемией до и после лечения Ферлатум Фол*

Показатель	1-я неделя (n = 36)	2-я неделя (n = 36)	4-я неделя (n = 36)	6-я неделя (n = 36)
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,7 ± 0,39	3,9 ± 1,2	4,1 ± 0,8	4,6 ± 0,16
Гемоглобин, г/л	85,5 ± 8,0	89,4 ± 3,6	107,6 ± 6,8	123,1 ± 3,3
Гематокрит, %	26,3 ± 1,9	31,4 ± 2,8	37,0 ± 2,3	39,1 ± 2,3
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), пг	22,1 ± 2,3	23,1 ± 1,8	26,3 ± 1,03	29,5 ± 2,4
СОЭ, мм/ч	23,5 ± 8,9	18,0 ± 4,9	15,2 ± 1,5	13,5 ± 1,2

* Различия достоверны в сравнении с 1-й неделей.

Сравнительная лабораторная оценка эффекта лечения проходила на 2, 4, 6 и 8-й неделях (табл. 1), на основании полученных данных оценивались корреляции показателей Hb и MCH, Hb и RBC, Hb и СОЭ. Сниженные исходные эритроцитарные показатели ($> 90 \text{ Hb} < 110 \text{ г/л}$), уровень содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) в пг, без снижения числа самих эритроцитов, и отсутствие корреляции с СОЭ позволило характеризовать анемию как гипохромную, характерную в

большей степени для начальной стадии железодефицитного состояния. Полный клинический эффект был достигнут к 6-й неделе приема препарата в виде нормализации показателей крови ($\text{Hb} > 120 \text{ г/л}$), что явилось критерием полной компенсации состояния. Таким образом, Ферлатум Фол является эффективным и безопасным препаратом для профилактики и лечения железодефицитной анемии у пациенток в период беременности. ☺

Литература
←С. 56

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 фолатазависимых 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.р.л. в России
 Москва, 119002, Греховская пер., д.7, оф.12
 Телефон: (495) 920-14-38, факс: (495) 629-36-99
www.italfarmaco.ru www.folindex.com

реклама

¹Консультативно-диагностический центр Клиники Репродукции Человека «ИнАлМед»

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии

³НИИЛ клеточных технологий Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Методологические аспекты рациональной терапии препаратами ФСГ в протоколах контролируемой яичниковой гиперстимуляции

А.В. САБУРОВ^{1,2}, А.Д. НИКИФОРЦЕВА^{1,2}, Д.Е. ЦЫРЛИН^{1,2},
д. м. н., проф. Ю.В. ЮРКЕВИЧ³

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено несколько разновидностей препаратов фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.

В их число входят препараты рекомбинантного фоллитропина альфа (Гонал-Ф, Фоллитрон), рекомбинантного фоллитропина бета (Пурегон), а также мочевые высокоочищенные препараты менопаузного человеческого гонадотропина с содержанием ФСГ и ЛГ в различных пропорциях (Менопур, ХуМог). Наибольшее применение вышеуказанные препараты нашли в протоколах контролируемой и неконтролируемой яичниковой гиперстимуляции (КЯГ, НЯГ), проводимой врачами акушерами-гинекологами эмбриологических лабораторий с целью получения женских половых гамет (яйцеклеток) для программ экстракорпорального оплодотворения.

В связи с особенностями работы этих лабораторий и выполняемых ими задач приоритетным направлением при проведении протоколов овариальной стимуляции традиционно является получение наиболее высокого качества и максимального количества яйцеклеток при минимальном ущербе для физического и психического здоровья пациентов. Такой подход

обосновывается в большинстве случаев стремлением увеличить частоту наступления беременности на одну процедуру экстракорпорального оплодотворения за счет увеличения числа переносов эмбрионов в полость матки и улучшения совокупного качества эмбрионального материала.

Для достижения поставленных задач разработано множество протоколов индукции ову-

ляции, которые широко описаны в научной литературе [1, 2] и используют обширный спектр препаратов ФСГ, ЛГ и их комбинаций в сочетании с различными дозами препаратов – агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, антиэстрогенов и оральных контрацептивов. Однако в ряде случаев клинические эмбриологи сталкиваются с непростой дилеммой, когда получение большого количества качественного эмбриологического материала может становиться сомнительным вследствие развития слабого ответа яичников на стимуляцию множественного роста фолликулов [3, 4]. В то же время увеличение дозы препарата медикаментозной стимуляции может стать опасным для здоровья женщины, приведя к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что чревато большим числом осложнений [5, 6, 7, 8]. Попытки повысить частоту наступления беременности на один цикл вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за счет увеличения количества эмбрионального материала, а также



стремление снизить вероятность слабого или недостаточного ответа на стимуляцию роста и созревания фолликулов приводят эмбриологов к выбору протокола медикаментозной стимуляции яичников и заставляют врачей увеличивать дозу назначаемого гонадотропного препарата. При этом на фоне применения существующих методов стимуляции перед врачами неминуемо встает проблема, связанная с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Нельзя исключить, что развитие некоторых форм бедного овариального ответа на фоне множественных попыток ВРТ может быть следствием особенностей схем проведенных ранее протоколов индукции овуляции. Однако информация по этому вопросу в мировой литературе представлена недостаточно полно и требует дополнительных научных исследований. В то же время связь между развитием СГЯ и проведением фармакотерапии препаратами ФСГ, ЛГ, ФСГ/ЛГ очевидна. Таким образом, уже сейчас возможен методологический анализ состояний овариальной стимуляции, который способен дать этиопатогенетическое объяснение механизмов возникновения синдрома гиперстимуляции яичников.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

На сегодняшний день частота наступления СГЯ средней тяжести в протоколах стимуляции множественного роста фолликулов большинства программ ВРТ колеблется в пределах 3–6%, в то время как тяжелая форма этого состояния наступает в 0,1–3% всех случаев овариальной стимуляции [9, 10]. У женщин с высоким риском развития СГЯ состояние патологической гиперстимуляции развивается приблизительно в 20% случаев [11]. Кроме того, существуют немногочисленные случаи развития СГЯ на фоне стимуляции овуляции кломифенцитратом [9] или при наступлении спонтан-

ной беременности [12]. Следует учитывать, что в той или иной мере гиперстимуляция яичников возникает у всех женщин, подвергающихся процедурам овариальной стимуляции, и требует динамической дифференцировки между возможным побочным эффектом и осложнением проводимой терапии. В связи с этим возникает необходимость проводить четкую дифференцировку состояния гиперстимуляции и патологического процесса, называемого синдромом гиперстимуляции яичников [13]. Согласно современным представлениям основной симптомокомплекс СГЯ связан с нарастающим патологическим состоянием, индуцированным увеличением проницаемости стенок сосудов кровеносного русла. Развивающийся на фоне повышенной сосудистой проницаемости выход жидкости из системного кровотока в полости организма приводит к развитию основного патологического симптома СГЯ – гиповолемии. Гиповолемия, в свою очередь, способна повлечь за собой массу патологических симптомов, включая острую почечную недостаточность [14, 15]. Таким образом, прогрессирование СГЯ характеризуется увеличением яичников в сочетании с нарастающим плевральным выпотом, олигоурией, гемоконцентрацией и тромбозом сосудов. Таким образом, прогрессирование СГЯ характеризуется увеличением яичников в сочетании с нарастающим плевральным выпотом, олигоурией, гемоконцентрацией и тромбозом сосудов.

Вопросы этиопатогенеза СГЯ

На сегодняшний день установлена четкая взаимосвязь совокупности ряда физиологических, клинических и биохимических факторов с развитием СГЯ. Одним из таких ключевых факторов считается уровень эстрадиола в крови женщины, повышение которого может служить ранним предиктором наступления СГЯ [16]. Тем не менее высокие уровни эстрадиола не могут считаться причиной этого состояния, поскольку синдром гиперстимуляции способен развиваться и при низких показателях этого гормона [17]. Кроме того, высокие уровни эстрадиола в крови не способны инициировать СГЯ самостоятельно [13] и в настоящее время могут служить лишь маркерами активности клеток гранулы [18]. Другим предиктором наступления синдрома гиперстимуляции является хорионический гонадотропин (ХГЧ). И хотя введение ХГЧ в некоторых случаях считается пусковым механизмом для развития СГЯ, самостоятельно он не может приводить к развитию этого синдрома [12]. На сегодняшний день доказана роль в развитии СГЯ ряда провоспалительных цитокинов. На это могут указывать значительные изменения содержания в крови некоторых интерлейкинов, которые отчетливо коррелируют с повышением проницаемости сосудов, гемоконцентрацией, увеличением содержания эстрадиола в крови и угнетением альбуминсекретирующей функции печени [19] на фоне прогрессирующей гиперстимуляции. Помимо этого, установлена четкая корреляция между плазменной активностью ренина и тяжестью СГЯ, что говорит об участии в развитии синдрома ренин-ангиотензиновой системы [20]. Однако характер развития этого симптома свидетельствует о том, что он развивается вторично, на фоне гиповолемического состояния организма женщины. Сосудистый эндотелиальный фактор роста – еще один маркер СГЯ, непосредственно связанный с проницаемостью сосудистой стенки [21]. Его концентрация увеличивается в процессе овариальной стимуляции вместе с ростом экзогенного ФСГ и резко повышается после введения ХГЧ [22, 23]. Таким образом, с точки зрения существующих методологических представлений о СГЯ при досконально исследованных отдельных факторах патогенеза самого синдрома остаются недостаточно ясными пусковые механизмы и этиологические предпосылки, лежащие

акушерство

в основе его возникновения. Не установлено четкой этиопатогенетической взаимосвязи между клиническими, биохимическими и фармакокинетическими факторами, составляющими симптомокомплекс такого состояния, как синдром гиперстимуляции яичников.

Проблемы профилактики СГЯ

На основе имеющейся информации о СГЯ и существующего методологического подхода разработан целый ряд мер профилактики и терапии этого состояния. На сегодняшний день ведущими среди этих методов считаются модификации протоколов овариальной стимуляции, такие как костинг, и применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Костинг заключается в дробном снижении дозы препаратов ФСГ, ФСГ/ЛГ в течение фолликулярной фазы протокола стимуляции и позволяет поддерживать «безопасно» низкий уровень эстрадиола в крови до назначения триггера овуляции. При этом метод подразумевает возможность уменьшения дозы гонадотропинов в широких пределах, вплоть до полной их отмены в определенные короткие интервалы времени. Доказано, что костинг действительно надежно снижает уровень эстрадиола в крови и при использовании в течение трех дней не влияет на частоту наступления беременности в проводимом цикле стимуляции [24]. Исследований о более отдаленных эффектах различных модификаций костинга на репродуктивную систему в настоящее время не имеется. Кроме того, убедительных данных о том, что костинг является достаточной и эффективной стратегией для профилактики СГЯ, также не получено [25]. Частота развития СГЯ на фоне костинга по-прежнему остается довольно высокой и достигает уровня 9,4% [26].

Другим методом контроля наступления СГЯ считается применение в протоколах стимуляции препаратов антГнРГ [27]. Назна-

чение этих препаратов производится в различные дни фолликулярной фазы менструального цикла и по различным схемам овариальной стимуляции. Этот метод ассоциирован со значительным снижением частоты развития синдрома гиперстимуляции при отсутствии какой-либо дополнительной медикаментозной интервенции. На фоне проведения протоколов стимуляции с антагонистами ГнРГ (при некотором сокращении числа случаев синдрома гиперстимуляции) отмечается небольшое снижение частоты наступления беременности уже в том же овариальном цикле, в котором была назначена терапия этими препаратами [27].

Остальные методы борьбы со СГЯ, такие как применение альбуминов [28], блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [29, 30, 20], агонистов дофамина [31, 32], нестероидных противовоспалительных средств [33, 34], замена ХГЧ-триггера [35, 36, 37], а также методы доразривания ооцитов в условиях *in vitro* [38, 39, 40, 41], являются по большей части симптоматическими и применяются довольно редко. Это обусловлено широким рядом причин, в том числе недостаточной эффективностью предлагаемой терапии, негативным влиянием медикаментов на развитие эмбриона, слабостью исследовательской и доказательной базы метода, а также высокой стоимостью и сложностью проведения методики.

Методологический конфликт

Существующие на сегодняшний день методологические представления об этиопатогенезе синдрома гиперстимуляции создают ограниченные возможности для разработки достаточно эффективных способов профилактики СГЯ. Исключение могут представлять методы, предусматривающие полное или частичное нивелирование эффекта назначенной стимуляции множественного роста фолликулов. Кроме того, не исключается значительное сокращение, вплоть

до полной отмены, не только медикаментозной стимуляции роста, но и фармацевтической индукции овуляции фолликулов. Усугубляет сложившуюся ситуацию тот факт, что полученное таким образом снижение концентрации уровня эстрадиола, как показателя активности стероидогенеза, не оказывая существенного влияния на предотвращение СГЯ, может негативно отражаться на качестве и количестве получаемого эмбриологического материала [42]. При этом очевидно: с учетом средней эффективности протоколов ВРТ (колеблется в области 30%) женщины с меньшим запасом криоконсервированного материала получают меньший шанс наступления беременности на каждый полный цикл ВРТ – при прочих равных возможностях. Таким образом, с учетом таких экономических факторов, как стоимость препаратов гонадотропных гормонов и процедур экстракорпорального оплодотворения, нельзя с полной уверенностью утверждать, что подобная тактика не приводит в конечном итоге к удорожанию процедуры реализации репродуктивной функции или даже к отказу супружеской пары от нее в силу экономических причин [44, 45]. Сложившийся методологический кризис требует разработки новых безопасных и эффективных этиопатогенетических подходов как к принципам лечения бесплодия в целом, так и к методам получения эмбриональной стволовой ткани в частности. Кроме того, установленные обстоятельства диктуют необходимость более углубленной оценки существующих методов профилактики синдрома гиперстимуляции. Необходимо их рассмотрение не только в аспекте влияния на характеристики репродуктивных показателей, таких как ответ системы стероидогенеза на индукцию овуляции и частота наступления беременности, но и на совокупную экономическую выгоду подобных методов.



Follitrope Recombinant FSH

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного и внутримышечного введения

Состав

Активное вещество:
фоллитропин альфа - 75 МЕ;
Вспомогательные вещества: сахароза, тромстамо, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота
Растворитель: натрия хлорид, полисорбат 20, вода для инъекций

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. ФОЛЛИТРОП® – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (р-ч ФСГ) – является препаратом, стимулирующим рост и развитие фолликулов. Препарат получают методом генной инженерии на культуре клеток яичников китайского хомячка. Оказывает гонадотропное действие: стимулирует рост и созревание фолликула/фолликулов, способствует развитию нескольких фолликулов при проведении овариальной гиперстимуляции, в том числе для программ вспомогательных репродуктивных технологий. Было показано также, что у женщин с подавленной секрецией эндогенных гонадотропинов, фоллитропин альфа эффективно стимулирует развитие фолликулов и стероидогенез, несмотря на недоступный для измерения малый уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Фармакокинетика. При подкожном введении величина абсолютной биодоступности составляет примерно 70%.

После повторных инъекций ФОЛЛИТРОПА® наблюдается трёхкратная кумуляция препарата в крови по сравнению с однократной инъекцией. Стационарная равновесная концентрация в крови достигается в течение 3-4 дней.

После внутривенного введения фоллитропин альфа определяется во внеклеточных жидкостях, причём начальный период его полувыведения составляет примерно 24 часа. Величина равновесного объёма распределения составляет 10 л, общий клиренс - 0,6 л/час. Одна восьмая введённой дозы фоллитропина альфа выделяется почками.

Показания к применению

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников) у женщин в случае неэффективности предшествующей терапии кломифеном;
- Контролируемая овариальная гиперстимуляция в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- Овариальная стимуляция у женщин с тяжёлым дефицитом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (в комбинации с препаратом лютеинизирующего гормона).

Follitrope
Recombinant FSH

Фоллитроп®

эффективность
безопасность
доступность



Мы работаем на Ваш успех



ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
МЕДИНТОРГ

Поставки медицинских препаратов
и оборудования

123103, Москва, проспект Маршала Жукова, д. 74 к. 2
+7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru

Лицензия №ФС-99-02-000605 от 16.04.2009

Рациональная медикаментозная терапия

Одним из методологических подходов к пониманию этиопатогенеза синдрома гиперстимуляции может стать представление о СГЯ как об одном из специфических вариантов широко известных в медицине состояний, развивающихся в результате отмены длительной медикаментозной терапии. В частности, речь может идти о симптомокомплексе, механизмы развития которого складываются из ряда иммуногормональных состояний, связанных с внезапным прекращением длительной многокомпонентной гормональной терапии. Непосредственным результатом ее действия является существенное и длительное повышение содержания в крови ряда биологически и химически активных соединений, в том числе целой группы стероидных гормонов. При этом клинические и патогенетические механизмы протекания СГЯ указывают на участие в развитии и прогрессировании синдрома нескольких органов и систем организма, ведущая роль среди которых может принадлежать иммунной системе. Таким образом, резкая отмена стимуляции стероидогенеза вызывает внезапный и нарастающий во времени срыв развившихся в процессе стимуляции иммуногормональных адаптационно-компенсационных механизмов. Рассмотрение методов стимуляции множественного роста фолликулов с позиции такого методологического подхода позволяет оценивать их с точки зрения общепринятых принципов рациональной медикаментозной терапии.

Это, в свою очередь, не только создает теоретическую базу для разработки принципиально новых методов лечения бесплодия, но и требует пересмотра существующих схем стимуляции овуляции. В частности, одним из первейших требований рациональной медикаментозной терапии считается принцип физиологического подхода к назначению гормональных

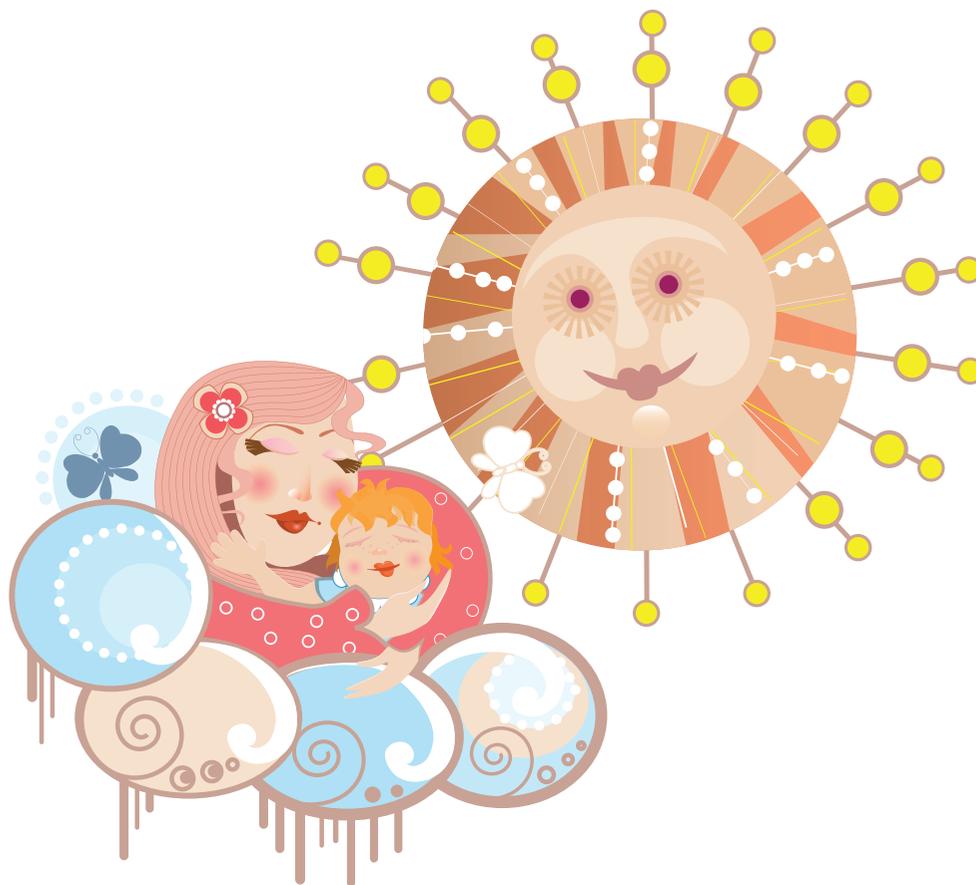
лекарственных препаратов, в том числе и в протоколах стимуляции множественного роста фолликулов. Это подразумевает возможность использования в качестве профилактики синдрома гиперстимуляции принципа постепенной отмены лекарственной терапии. Широко используемый во многих отраслях медицины, связанных с длительным назначением некоторых видов медикаментозных средств, принцип постепенной отмены лекарственной терапии оправдан тем, что является наиболее физиологичным с точки зрения менструального цикла женщины. Это обусловлено тем, что с точки зрения этиопатогенеза этот подход более точно повторяет циркадные изменения содержания стероидных гормонов в крови с той лишь разницей, что делает это на более высоких показателях стероидогенеза. При этом остается возможность сохранения стабильных динамических характеристик репродуктивной функциональной системы женщины. Такой подход, с одной стороны, позволит врачу назначать индукцию множественного роста фолликулов исходя из принципа необходимой достаточности дозы препарата, а с другой – потребует пересмотра подходов к возможности применения таких методов профилактики СГЯ, как вынужденное занижение дозы медикаментозной стимуляции, костинг и антагонисты ГнРГ. Эти методы в некоторых принципиальных моментах могут не совпадать с физиологическими механизмами функционирования репродуктивной функциональной системы и вносить диссонанс в ключевые узлы этой системы и в части ее регуляторного механизма. Данное обстоятельство требует детальной оценки отдаленных последствий костинга и антГнРГ для репродуктивной функции в целом и для развития состояний бедного ответа яичников на стимуляцию множественного роста фолликулов в частности. Разработка новых методов стимуляции овуляции в соответствии с

принципами рациональной медикаментозной терапии позволит не только значительно улучшить переносимость протоколов, но и способствовать значительному повышению качества получаемого эмбриологического материала за счет подбора адекватной дозы медикаментозной стимуляции. Это в конечном итоге способно снизить риск ущерба для жизни и здоровья пациентов, поступающих на процедуры ВРТ, а также решить проблему сохранения стабильных динамических характеристик репродуктивной функциональной системы женщины и качества получаемого эмбрионального материала с течением времени.

Тем не менее на пути нового методологического подхода как никогда остро может встать проблема экономической составляющей (стоимость медикаментов, используемых для циклов стимуляции овуляции). При необходимости назначения оптимальных доз стимуляции и отсутствии ограничений, связанных с опасениями СГЯ, дозировка препаратов, используемых для протоколов стимуляции множественного роста фолликулов, может значительно возрасти. Согласно принципам рациональной терапии, это обстоятельство может потребовать более продолжительного прекращения такой поддержки в целях профилактики СГЯ. Действующая на сегодняшний день стоимость препаратов фолликулостимулирующих гормонов [46] может заставить врачей и пациентов необоснованно сокращать дозы препаратов и проводить преждевременную отмену терапии, направленной на профилактику СГЯ, что может повлечь за собой не только нарушения динамических характеристик репродуктивной функциональной системы, но и угрозу жизни и здоровью пациентов. Подобные обстоятельства должны ориентировать врачей и фармацевтических работников останавливать свой выбор на группах препаратов из оптимального ценового сегмента. ❧



ДИТЯ И МАМА
ЕКАТЕРИНБУРГ



Екатеринбург, ЦМТЕ, Куйбышева, 44
6-7 декабря 2011

II-Й КОНГРЕСС АКУШЕРОВ- ГИНЕКОЛОГОВ УРАЛА с международным участием

«Служба охраны здоровья матери
и ребенка на пути к модернизации
здравоохранения»

6-8 декабря 2011

3-я Международная выставка

ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2011

Официальная поддержка



Организаторы



ФГУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздравсоцразвития России
www.niiomm.ru



Москва тел.: +7 (495) 921 44 07
 e-mail: t.bykova@rte-expo.ru
Екатеринбург тел.: +7 (343) 310 32 50
 e-mail: o.mokina@rte-ural.ru

Опыт использования гигиенического средства Гинофит в коррекции кислотности влагалища у женщин репродуктивного возраста с отрицательным посткоитальным тестом

Д. м. н., проф. В.А. ПОТАПОВ

В статье обсуждается роль цервикального фактора в развитии бесплодия. Приводятся данные исследования влияния геля для интимной гигиены Гинофит на результаты посткоитального теста (ПКТ) у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием.

Шейка матки и шейечная слизь выполняют ряд важных функций в репродуктивном процессе: 1) создание благоприятных условий для пенетрации спермиев в момент овуляции; 2) предохранение спермиев от агрессивной среды влагалища и фагоцитоза; 3) ограничение пенетрации патологических форм спермиев через цервикальную слизь; 4) возможный резервуар спермиев; 5) место возможной капацитации (дозревания) спермиев [1].

Патология шейки матки в последнее время рассматривается многими авторами как причина 10–30% случаев женского бес-

плодия, поэтому исследование совместимости цервикальной слизи и семенной жидкости стало стандартом в программах первичного обследования бесплодных супружеских пар. Миграция спермиев в цервикальную слизь зависит от многих факторов, в том числе от степени их подвижности, физико-химических свойств и pH секрета влагалища и цервикальной слизи, вязкости цервикальной слизи, наличия в ней антител против антигенов сперматозоидов и др. [2].

На выживаемость сперматозоидов во влагалищной среде, процессы пенетрации их в цервикальную слизь, дальнейшее про-

движение в маточные трубы и оплодотворяющую способность существенное влияние оказывает состояние влагалищного микробного биоценоза и кислотно-щелочного баланса влагалища, нарушение которых в последние годы отмечается повсеместно. Объяснением этому факту является рост распространенности в последнее десятилетие инфекций, передающихся половым путем, которые нередко протекают без клинических проявлений в скрытой форме, увеличение числа женщин, которые периодически пользуются гормональной или барьерной контрацепцией, а также нередко агрессивная интимная гигиена с использованием антисептиков и профилактических антимикробных средств. Одним из решений проблемы является использование различных средств для личной гигиены и поддержания естественного кислотно-щелочного баланса



интимной сферы женщины, появившихся на фармацевтическом рынке. Однако следует отметить, что их влияние на репродуктивное здоровье женщины и перспективы использования в лечебных целях при цервикальном факторе бесплодия еще мало изучено. Можно предположить, что средства медицинского назначения, содержащие молочную кислоту, благоприятно влияют на биоценоз и физико-химические свойства среды влагалища, что, безусловно, способствует улучшению фертильной функции. Одним из таких гигиенических средств является водорастворимый вагинальный гель с молочной кислотой Гинофит («Медена», Швейцария), который выпускается в микроспринцовках по 5 мл в индивидуальных стерильных полиэтиленовых упаковках – № 6 или № 12, что удобно и не требует особых навыков в использовании (гель вводится во влагалище с помощью наконечника-аппликатора). В состав геля Гинофит входят молочная кислота, гликоген, пропиленгликоль, метилгидроксипропилцеллюлоза, лактат натрия, леулиновая кислота, р-анисовая кислота, деминерализованная вода. Гинофит поддерживает уровень pH слизистой половых органов на физиологическом уровне, обеспечивая тем самым благоприятные условия для жизнедеятельности нормальной микрофлоры влагалища. Действие геля достигается благодаря сбалансированному составу ингредиентов. Молочная кислота в норме присутствует во влагалище; создавая слабокислую реакцию влагалищной среды, она препятствует размножению патогенной флоры, является природным увлажняющим фактором. Полисахарид гликоген также является естественным, физиологическим для влагалища веществом; в результате жизнедеятельности нормальной флоры влагалища гликоген превращается в глюкозу, а затем в молочную кислоту, необходимую для под-

держания кислой среды влагалища. Лактат натрия, р-анисовая и леулиновая кислоты служат для регуляции уровня pH. Гидроксипропилметилцеллюлоза применяется в качестве уплотняющего агента и стабилизатора. Пропиленгликоль хорошо удерживает влагу. Гинофит не содержит этилового спирта, красителей, консервантов, ароматизаторов, жиров, спермицидов, гормонов.

Цель исследования

Изучить влияние геля для интимной гигиены вагинального увлажняющего с молочной кислотой Гинофит на результаты посткоитального теста (ПКТ) у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием.

Материал и методы исследования

В открытом исследовании приняли участие 24 женщины, из них 14 женщин с первичным бесплодием, вероятной причиной которого мог быть цервикальный фактор, так как при проведении ПКТ (проба Шуварского – Симса – Гунера) был получен плохой или отрицательный результат. Контрольную группу составили 10 женщин с отличным результатом ПКТ. ПКТ проводили в предполагаемый день овуляции (по данным УЗИ) спустя примерно 3–4 часа

после полового акта и предварительного 48-часового воздержания. Оценка ПКТ проводилась по следующей градации [3]: а) *отличный* – если в эндоцервикальной слизи имелось более 10 спермиев с активной поступательной подвижностью; б) *удовлет-*

Средства медицинского назначения, содержащие молочную кислоту, благоприятно влияют на биоценоз и физико-химические свойства среды влагалища, что, безусловно, способствует улучшению фертильной функции.

ворительный – число спермиев в эндоцервикальной слизи 6–10; в) *плохой* – число спермиев менее 5; г) *отрицательный* – спермиев нет; г) *сомнительный* – если число спермиев превышало 5, но более чем у 25% из них наблюдался «феномен качания» (проявление иммунологической агрессии цервикальной слизи). У всех 14 женщин ПКТ был проведен повторно после использования в течение 6 дней вагинального геля с молочной кислотой Гинофит (согласно инструкции

Таблица 1. Результаты ПКТ и pH-метрии до (1) и после (2) использования вагинального геля с молочной кислотой Гинофит (n = 14)

№ пробы	Средний уровень pH		Количество спермиев в поле зрения
	влагалище	шейка матки	
1	5,9 ± 0,4 p < 0,05**	7,5 ± 0,3 P _{1-к} > 0,05**	2,1 ± 0,8 P _{1-к} < 0,01**
2	3,8 ± 0,2 p < 0,05*	7,0 ± 0,3 P ₁₋₂ > 0,05*	12 ± 2,5 P ₁₋₂ < 0,01*
Контроль	3,9 ± 0,3	7,4 ± 0,4	14 ± 2,5

* Достоверность различий в группах до (проба 1) и после (проба 2) использования вагинального геля с молочной кислотой Гинофит.

** Достоверность различий между исследуемой группой и контролем.

по применению). До и после курса использования средства Гинофит проводили оценку pH влагалища и цервикальной слизи с помощью специальной индикаторной тест-полоски.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты ПКТ и pH-метрии до и после использования вагинального геля с молочной кислотой Гинофит представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, исходно отрицательный или плохой результат ПКТ во всех случаях коррелировал с изменениями кислотно-щелочного баланса во влагалище, где pH достоверно смещалось в щелочную сторону ($5,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$). При этом в четырех случаях разница между pH

В состав геля Гинофит входят молочная кислота, гликоген, пропиленгликоль, метилгидроксипропилцеллюлоза, лактат натрия, леулиновая кислота, p-анисовая кислота, деминерализованная вода. Гинофит поддерживает уровень pH слизистой половых органов на физиологическом уровне, обеспечивая тем самым благоприятные условия для жизнедеятельности нормальной микрофлоры влагалища.

«хороший», у 1 (7,1%) – как «удовлетворительный» и в 2 (14,3%) случаях остался отрицательным. Считается, что продвижение сперматозоидов в шеечной слизи происходит за счет их активного движения, а также путем засасывания сперматозоидов цервикальной слизью (пассивное движение). Однако тот факт, что среда эякулята и шеечной слизи не смешивается и имеет четкую границу раздела, позволяет предполагать возможность и иного механизма восходящего передвижения сперматозоидов из влагалища. Известно, что сперматозоиды несут отрицательный заряд, поэтому в суспензии спермы они стремятся к положительному электроду (катафорез). Возможно, что различие в pH влагалища (3,8–4,4) и шеечной слизи (7,0–8,5) создает на границе раздела вышеуказанных сред разницу потенциала, которая и обеспечивает катафорез и хемотаксис сперматозоидов из влагалища в шеечный канал. Очевидно, что при изменении по каким-либо причинам оптимального pH среды влагалища меняются физико-химические условия и градиция потенциала на границе раздела сред «влагалище – шейка матки», а следовательно, нарушаются естественные механизмы миграции сперматозоидов в шеечную слизь. Отмеченное в проведенном исследовании положительное вли-

яние геля вагинального увлажняющего с молочной кислотой Гинофит на результаты посткоитального теста, по-видимому, связано с основным его фармакологическим эффектом: восстановлением и поддержанием оптимальной кислотности влагалища. Не исключено, что влагалищный гель Гинофит, обладая хорошей адгезией и водорастворимостью, может выступать и как стабилизирующий буфер на границе раздела сред «сперма – шеечная слизь», облегчая переход сперматозоидов из одной среды в другую, особенно при повышенной вязкости спермы.

Выводы

1. Применение гигиенического средства геля вагинального увлажняющего с молочной кислотой Гинофит в течение одного менструального цикла позволило нормализовать pH влагалища у большинства исследуемых женщин (85,7%) и способствовало улучшению количественных и качественных характеристик влагалищного биотопа.
2. Курс применения геля Гинофит положительно повлиял на результаты посткоитального теста у женщин, обследовавшихся по поводу бесплодия, что проявлялось увеличением количества сперматозоидов, пенетрировавших в шеечную слизь. 🍷

Водорастворимый вагинальный гель с молочной кислотой Гинофит («Медена», Швейцария) выпускается в микроспринцовках по 5 мл в индивидуальных стерильных полиэтиленовых упаковках – № 6 или № 12, что удобно и не требует особых навыков в использовании (гель вводится во влагалище с помощью наконечника-аппликатора).

во влагалище и шеечном канале практически отсутствовала. После шестидневного использования геля для интимной гигиены вагинального увлажняющего с молочной кислотой Гинофит pH шеечной слизи не изменилась ($7,0 \pm 0,3$), но кислотность среды влагалища практически нормализовалась (pH $3,8 \pm 0,2$) и при этом у большинства пациенток было отмечено очевидное улучшение результатов повторного ПКТ. У 6 (42,9%) из 14 женщин результат ПКТ был интерпретирован как «отличный», у 5 (35,7%) – как

Gynofit

Гинофит – линия средств для интимной гигиены, поддерживающих естественный уровень увлажнения и кислотно-щелочной баланс интимной зоны женщины

Точка над *i*
в интимной
гигиене
женщины

в Швейцарии, Германии,
Италии, Франции...
теперь и в России



Продукт
из Швейцарии



Гель для интимной гигиены вагинальный увлажняющий с молочной кислотой «Гинофит»

- Поддерживает естественный кислотно-щелочной баланс интимной зоны женщины
- Обеспечивает физиологический уровень pH
- Способствует увлажнению слизистой оболочки влагалища
- Создает ощущение комфорта

Гель для интимной гигиены вагинальный увлажняющий «Гинофит»

- Способствует увлажнению слизистой оболочки интимной зоны женщины
- Восполняет дефицит естественного влагалищного секрета
- Увлажняет и смазывает стенки влагалища
- Создает ощущение комфорта

**Уникальная герметичная микроспринцовка-аппликатор
для безопасного однократного использования**



Форма и размеры микроспринцовки-аппликатора обеспечивают безопасное и удобное введение увлажняющего геля в нижние отделы влагалища

РЕКЛАМА



Трансатлантик
ИНТЕРНЕЙШНЛ

Россия, 119590, Москва, ул. Улофа Пальме, д. 1
Тел.: (495) 775-39-38 (многокан.) Факс: (495) 514-10-54/67
E-mail: office@transatlantic.ru <http://www.transatlantic.ru>

www.gynofit.ru

ГОУ ВПО
«Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. проф.
В.Ф. Войно-
Ясенецкого»
МЗ и СР РФ,
г. Красноярск

Дифференцированный подход к выбору антибактериальной терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки

К. м. н. Т.А. МАКАРЕНКО, к. м. н. И.Н. ПРОТАСОВА

В статье обсуждаются вопросы назначения этиотропной антибактериальной терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. Приводятся данные бактериологического исследования микрофлоры, выделенной из очага поражения и брюшной полости у больных с ГВЗПМ.

Гнойные воспалительные заболевания придатков матки (ГВЗПМ) представляют собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему. ГВЗПМ – болезнь молодых женщин, так как пик заболеваемости приходится на возраст 16–25 лет. При этом нарушения репродуктивной системы возникают у каждой второй пациентки, перенесшей ГВЗПМ, а частота внематочной беременности возрастает в 10 раз [4, 6].

Высокая частота ГВЗПМ в настоящее время объясняется в первую очередь значительным уровнем сексуально-трансмиссивных заболеваний, важная этиологическая роль которых в генезе инфекционно-воспалительной патологии генитальной сферы бесспорна [3]. Кроме того, одной из основных причин и предрасполагающих факторов риска развития ГВЗПМ является использование внутриматочной контрацепции (ВМК). При этом применение ВМК увеличивает степень риска возникновения воспалительных заболе-

ваний придатков матки в 3–9 раз [4]. В литературе имеются многочисленные сообщения о развитии воспалительных процессов матки и ее придатков, тубоовариальных абсцессов, тяжелых форм тазовой инфекции, в том числе сепсиса, на фоне ВМК. Авторы отмечают, что особенностями гнойного процесса в малом тазу у больных с ВМК являются бурное клиническое течение, высокая степень интоксикации и раннее формирование свищей [3, 4, 6].

Ведущая роль в этиологии ГВЗПМ принадлежит инфекционному фактору, при этом возбудителями гнойных процессов могут быть различные ассоциации микроорганизмов, включающие абсолютные патогены, анаэробные бактерии, факультативные грамотрицательные бактерии, факультативные стрептококки, вирусы. Однако этиологическая структура ГВЗПМ отличается динамичностью в связи с развитием устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, бесконтрольностью их применения, самолечением больных [2, 4].

В условиях широкого распространения смешанных инфекций половых путей у женщин изучение вопроса об этиологическом значении различных возбудителей в развитии ГВЗПМ – одна из важнейших проблем. Полиэтиологичность данных заболеваний, с одной стороны, обуславливает разнообразие их клинических проявлений, а с другой – создает определенные трудности в лабораторной диагностике, а значит, и в целенаправленной терапии [2, 7].

Так как в возникновении ГВЗПМ первостепенное значение имеет микробный фактор, главной задачей в процессе лечения является адекватное применение противомикробных средств. Этиотропная антибактериальная терапия подразумевает проведение лечения на основе схем, разработанных по данным микробиологического исследования, включающего выделение возбудителей из очагов воспаления, их идентификацию и определение антибиотикочувствительности. Данные микробиологических исследований позволяют подобрать наиболее эффективные антибактериальные препараты и оптимизировать режим лечения [1, 7, 8].

Однако структура антибиотикорезистентности бактерий и их биологические свойства меняются в зависимости от географического региона их выделения и профиля стационара. Таким образом, существует постоянная необходимость мониторинга видового состава и ан-



тибиотикорезистентности микроорганизмов – возбудителей ГВЗПМ для обеспечения адекватного лечения данной патологии [5, 8].

Объект исследования и методы. С целью разработки рациональных схем антибактериальной терапии осложненных форм ГВЗПМ нами было проведено комплексное обследование и оперативное лечение лапаротомным доступом 109 больных с ГВЗПМ, поступивших в экстренном порядке в гинекологическое отделение МУЗ «Городская клиническая больница № 6» имени Н.С. Карповича г. Красноярск. Учитывая возможные этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания, все пациентки были разделены на две группы сравнения: группа А – 43 женщины, у которых заболевание развилось на фоне применения ВМК (39,4% от общего числа больных), группа В – 66 (60,6%) пациенток с ГВЗПМ, развившимися без применения ВМК. Средний возраст пациенток составил $36,72 \pm 1,12$ лет. Критериями исключения служили случаи ГВЗПМ, возникшие после родов, аборт и других внутриматочных вмешательств. Кроме того, из исследования были исключены пациентки, которым была начата антибактериальная терапия до проведения бактериологического исследования.

Всем больным проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, бактериоскопическое и молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование мазков из цервикального канала. Для бактериологического исследования производился забор следующих материалов: содержимого цервикального канала, экссудата из брюшной полости, биоптатов тканей из очага гнойного воспаления. Содержимое из цервикального канала забирали непосредственно перед операцией, материал из брюшной полости – во время операции. Фрагмент ткани из очага поражения предварительно растирали со стерильным кварцевым песком до получения однородной массы.

Для учета численности микроорганизмов посев исследуемого материала производили по методу Gould на 5% кровяной агар, анаэробный агар Шадлера с добавлением 5% крови, желточно-солевой агар, среду Эндо, среду для культивирования гонококков. Посевы культивировали в аэробных и анаэробных условиях в течение 24–48 часов, при необходимости до 96 часов при температуре 37°C . Для культивирования анаэробов использовали газогенераторные пакеты GEN BAG Anaer фирмы bioMerieux (Франция).

Идентификация выделенных культур проводилась с учетом морфо-тинкториальных, культуральных и биохимических свойств. Для идентификации аэробных, факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали методы традиционной бактериальной таксономии; для идентификации анаэробных микроорганизмов применяли тест-системы rapid ID 32A фирмы bioMerieux (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов (программа APILAB).

Чувствительность аэробных, факультативно-анаэробных культур к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона с использованием стандартных дисков с антибиотиками фирмы Bio-Rad. Для контроля полученных результатов использовали референтные штаммы *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Антибиотикочувствительность анаэробных культур определяли с помощью систем ATB ANA фирмы bioMerieux (Франция).

Результаты. В результате проведенного анализа клиничко-анамнестических данных нами были выявлены различия в характеристиках женщин обеих групп. Так, пациентки группы А были значительно старше (средний возраст $42,1 \pm 2,6$ года), заболевание у них развивалось на фоне длительного использования ВМК (от 1 до 15 лет; в среднем $7,17 \pm 0,75$ лет). Воспалительный процесс в области придатков матки у этих женщин чаще был односторонним в виде гнойной

тубоовариальной опухоли, сопровождающейся тяжелой деструкцией тканей, абсцессом Дугласова пространства, параметритом, межкишечными абсцессами; нередко наблюдалось вовлечение в воспалительный процесс соседних органов. В группе В средний возраст пациенток составлял $30,6 \pm 4,1$ лет, в анамнезе у 68,7% из них отмечались различные ИППП. Воспалительный процесс в области придатков матки у женщин группы В значительно чаще был двусторонним в виде пиосальпинксов, в большинстве случаев сопровождался гнойным пельвиоперитонитом ($p < 0,05$).

Результаты проведенного бактериологического исследования показали, что наиболее часто микроорганизмы высевались именно из образцов деструктивных тканей придатков матки, взятых из очага поражения, и реже всего – из экссудата брюшной полости (табл. 1). Микрофлора, выделенная из цервикального канала, в основном была представлена микроорганизмами родов *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в том числе и анаэробными), дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Однако обращало на себя внимание отсутствие корреляции между микрофлорой, выделенной из цервикального канала, и микрофлорой, полученной из брюшной полости и очага поражения у обследованных пациенток. Микрофлора в очаге поражения и цервикальном канале совпадала лишь у 7 ($6,4 \pm 2,3\%$) больных. В связи с этим при проведении дальнейших исследований мы ориентировались на результаты микробиологических исследований образцов, взятых из очага гнойного поражения и экссудата из полости малого таза.

В результате проведенного исследования были выявлены особенности видового состава микрофлоры в очаге поражения у женщин исследуемых групп. Наиболее часто у больных с ГВЗПМ на фоне ВМК из очага поражения выделялись микроорганизмы родов *Eubacterium* – 11 ($25,6 \pm 6,7\%$), *Bacillus* – 7 ($16,3 \pm 5,6\%$), *Peptostreptococcus* – 7 ($16,3 \pm 5,6\%$), а также *Fusobacterium nucleatum* –

Таблица 1. Количество культур микроорганизмов, выделенных из различных материалов, при ГВЗПМ

Исследуемый материал	Количество выделенных культур	
	Абсолютные цифры	%
Биоптаты тканей в очаге поражения	66	53,22
Экссудат из брюшной полости	18	14,51
Отделяемое цервикального канала	40	32,25
Итого	124	100

7 (16,3 ± 5,6%). Анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides ureolyticus*, *Porphyromonas endodontalis*, *Propionibacterium acnes* – выделялись в 7,0 ± 3,9% случаев. *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* также были выделены в 7,0 ± 3,9% случаев.

В группе В наиболее часто встречались микроорганизмы родов *Staphylococcus* – 14 (21,2 ± 5,0%) – и *Peptostreptococcus* – 14 (21,2 ± 5,0%). *Propionibacterium acnes* был выделен у 9 (13,6 ± 4,2%) больных; микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis* и *E. coli*) и *Enterococcus faecalis* были выделены у 6 (9,1 ± 3,5%) больных. *Clostridium tyrobutyricum*, *Porphyromonas asaccarolytica*, *Prevotella oralis*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus* spp., *Micrococcus* spp. были выделены в 3 (4,5 ± 2,6%) случаях.

Необходимо отметить, что микроорганизмы рода *Eubacterium* (*E. limosum* и *E. lentum*), а также *Fusobacterium nucleatum* были выделены только у больных группы А и не встречались в группе В (p < 0,05). Напротив, микроорганизмы рода *Staphylococcus* (*S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis* и *S. shleiferi*) были выделены только у больных группы В и не наблюдались в группе А (p < 0,05). Бактерии родов *Bacillus*, *Peptostreptococcus*, а также *Propionibacterium acnes* встречались в обеих группах.

Соотношение анаэробных и аэробных / факультативно анаэробных микроорганизмов, выделенных из полости малого таза у обследованных больных, составило 27,3 ± 5,5% и 72,7 ± 5,5% соответственно, из оча-

га гнойного воспаления – 61,5 ± 5,1% и 38,5 ± 5,1% соответственно. Таким образом, в полости малого таза отмечалось преобладание аэробной микрофлоры, а в очаге гнойного воспаления – анаэробной (p < 0,05). Грамположительная микрофлора составила 73,8%, грамотрицательная – 26,2%.

При этом соотношение анаэробных и аэробных / факультативно анаэробных микроорганизмов в исследуемых группах больных было различным (рис. 1, рис. 2).

Таким образом, в группе А из очага гнойного воспаления анаэробная микрофлора выделялась значительно чаще, чем в группе В, – соответственно у 34 (79,1 ± 6,2%) против 31 (47,0 ± 6,1%), p < 0,05. Вместе с тем процентное содержание аэробных / факультативно анаэробных микроорганизмов было достоверно выше в группе В (53,0 ± 6,1%), чем в группе А, – у 9 (20,9 ± 6,2%), p < 0,05.

Необходимо отметить, что в основном микроорганизмы были выделены в монокультуре. У 8 больных основной группы и у 12 больных группы сравнения были выделены ассоциации из двух микроорганизмов: *Eubacterium limosum* + *F. nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis* + *F. nucleatum*, *Bacillus* spp. + *Bacteroides ureolyticus*, *Bacillus* spp. + *P. aeruginosa*, *S. capitis* + *Pstr. anaerobius*, *Bacillus* spp. + *Micrococcus* spp., *Propionibacterium acnes* + *Pstr. prevotii*, *Pstr. micros* + *Clostridium tyrobutyricum*, *P. mirabilis* + *S. shleiferi*, *Propionibacterium acnes* + *Prevotella oralis*.

Neisseria gonorrhoeae не была выделена ни у одной обследованной

больной, что, вероятно, связано со сложностью культивирования этого микроорганизма в условиях полимикробных ассоциаций в очаге воспаления.

При этом обращает на себя внимание значимо большая частота выявленных (при помощи бактериоскопического и метода ПЦР) ИППП у женщин группы В (рис. 3).

Далее нами была изучена чувствительность к антибиотикам и химиопрепаратам 46 штаммов анаэробных и 62 штаммов аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов, выделенных у исследуемых больных с ГВЗПМ.

Выделенные анаэробные микроорганизмы были чувствительны к следующим антибиотикам: амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин, пиперациллин + тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II поколения (цефотетан, цефокситин), имипенем, тикарциллин. 73,8% штаммов анаэробных микроорганизмов, выделенных от больных группы А (ГВЗПМ на фоне ВМК), были устойчивы к метронидазолу, 12,5% устойчивы к клиндамицину и 6,3% – к амоксициллину. Анаэробные микроорганизмы, выделенные у больных группы В, были устойчивы в 5,1% к клиндамицину и в 18,5% – к амоксициллину.

Все выделенные у женщин группы В штаммы *Staphylococcus* spp. были чувствительны к цефалоспорином: цефазолину, цефтриаксону, цефамандолу, ципрофлоксацину, амикацину, амоксициллину, спирамицину. При этом 20% штаммов этих микроорганизмов были устойчивы к доксициклину, 40% – к линкомицину, 40% – к эритромицину, 20% – к хлорамфениколу.

Выделенные штаммы *Bacillus* spp. были в 100% случаев чувствительны к ципрофлоксацину, эритромицину, спирамицину, рокситромицину, хлорамфениколу, цефамандолу, доксициклину. Устойчивость штаммов *Bacillus* spp. к линкомицину определялась в 100% случаев; к цефтриаксону 40% штаммов были устойчивы и 40% умеренно устойчивы; 40% были устойчивы к цефазолину и 40% – к амоксициллину.



Выделенные культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*) были чувствительны к следующим антибиотикам: ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, цефамандол. Выделенные культуры *E. coli* и *P. mirabilis* были чувствительны к таким антибиотикам, как цефалоспорины II, III и IV поколения, аминогликозиды, ципрофлоксацин, амоксициллин.

На основании полученных результатов можно рекомендовать следующие схемы антибактериальной терапии осложненных форм ГВЗПМ. Для больных с ГВЗПМ, развившимися на фоне ВМК:

- амоксициллин/клавулановая кислота (например, Аугментин 1,2 г внутривенно капельно 3–4 раза в сутки с возможным последующим переходом на пероральный путь приема препарата Аугментин 1,0 г 2 раза в день в течение 10–14 дней);
- моксифлоксацин (Авелокс 400 мг в/в 1 раз в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 1 таб. (400 мг) 1 раз в сутки в течение 10–14 дней);
- в тяжелых клинических ситуациях (разлитой перитонит, сепсис, образование свищей) предпочтительнее следует отдавать карбапенемам (Имипенем 0,5 г внутривенно капельно 4 раза в сутки).

Следует отметить, что моксифлоксацин является единственным из существующих на рынке РФ антимикробных препаратов, который активен в отношении всего спектра потенциальных возбудителей ГВЗПМ. Это объясняется тем, что моксифлоксацин обладает широким спектром антимикробной активности, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные, внутриклеточные и анаэробные микроорганизмы. Однако необходимо отметить, что препарат может не проявлять достаточной активности в отношении штаммов *N. gonorrhoeae*, устойчивых к фторхинолонам (табл. 2) [9, 10, 11, 12]. Целесообразность выбора моксифлоксацина для лечения больных с ГВЗПМ на фоне ВМК объясняется его высокой активностью в отно-

- Грамположительные анаэробные
- Грамотрицательные анаэробные
- Грамположительные аэробные, факультативно анаэробные
- Грамотрицательные аэробные, факультативно анаэробные

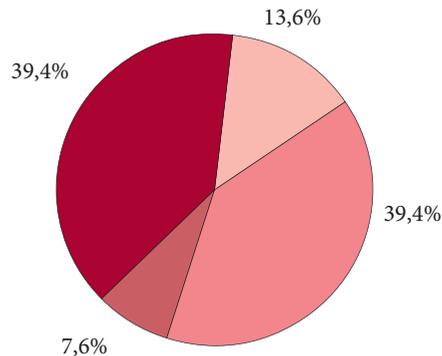


Рис. 1. Микрофлора, выделенная из очага гнойного воспаления у больных группы А

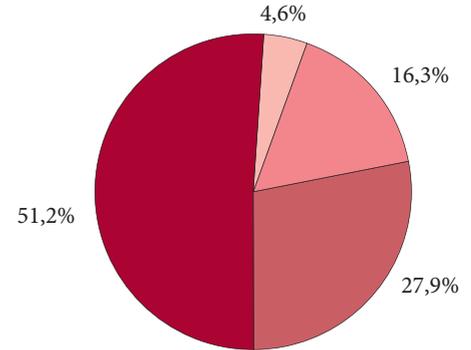


Рис. 2. Микрофлора, выделенная из очага гнойного воспаления у больных группы В

шении анаэробных микроорганизмов. В отличие от фторхинолонов II–III поколений, препарат обладает клинически значимой активностью в отношении как спорообразующих (*Clostridium perfringens*), так и неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*), сопоставимой с метронидазолом и клиндамицином [13].

Кроме того, моксифлоксацин создает высокие концентрации в органах репродуктивного тракта у женщин [14]. В течение 24 ч после однократной инфузии моксифлоксацина концентрация его в тканях женских репродуктивных органов превышает величину МПК для большинства возбудителей ГВЗПМ. Важным свойством моксифлоксацина является способность создавать высокие системные концентрации как при внутривенном введении, так и при приеме внутрь [14, 15]. Это позволяет проводить ступенчатую терапию, подразумевающую переход от внутривенного введения препарата к его последующему приему внутрь. Для больных с ГВЗПМ, развившимися без применения ВМК.

С учетом особенностей выявленной микрофлоры и высокой частоты ИППП (в частности, хламидийной и трихомонадной инфекции) можно рекомендовать следующие схемы терапии:

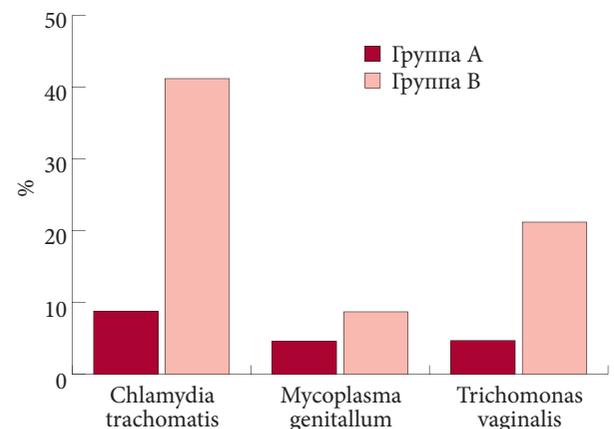


Рис. 3. Частота выявленных ИППП у женщин с ГВЗПМ

- цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон 1,0–2,0 г в/в капельно 1 раз в сутки) + нитроимидазолы (например, метронидазол 0,5 г в/в капельно 3 раза в сутки) + антихламидийный препарат (например, доксициклин 0,1 г внутривенно капельно 2 раза в сутки или азитромицин 250–500 мг в/в капельно 1 раз в сутки или др.). Парентеральное лечение может быть прекращено через 24–48 ч после клинического улучшения ($t < 37,5 \text{ }^\circ\text{C}$, лейкоциты $< 10 \text{ }000 \text{ мм}^3$), но пероральная терапия доксициклином должна быть продолжена до 14 дней;

Таблица 2. Сравнительная активность *in vitro* фторхинолонов в отношении потенциальных возбудителей ВЗОМТ*

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л		
	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин
<i>Escherichia coli</i>	0,06	0,016	0,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25	0,03	0,12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,25	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	0,25	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	8	2
<i>Fusobacterium spp.</i>	4	8	4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	2	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25	2	1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,06	2	0,5
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,125	8	0,5–1
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,06–0,12	2	2
<i>N. gonorrhoeae</i> , CIPs	0,03	0,008	0,016
<i>N. gonorrhoeae</i> , CIPr	0,5–1	1	2

* МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% выделенных штаммов; CIPs – штаммы, чувствительные к ципрофлоксацину; CIPr – штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину.

Таблица 3. Сравнительная активность *in vitro* моксифлоксацина в отношении хламидий и микоплазм*

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л				
	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Доксициклин	Эритромицин
<i>C. trachomatis</i>	0,06	2	1	0,25	1
<i>M. genitalium</i>	0,12	8	2	0,12	0,015

* МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% выделенных штаммов.

■ фторхинолоны (например, в виде монотерапии моксифлоксацином 400 мг в/в капельно с последующим переходом на пероральный прием длительностью до 14 дней. В виде комбинации: офлоксацин 0,4 г в/в капельно 2 раза в сутки или левифлоксацин по 0,5 г в/в капельно 1 раз в сутки + нитроимидазолы (например, метронидазол 0,5 г в/в капельно 3 раза в сутки)).

В случае применения ципрофлоксацина необходимо в схему терапии добавить один из антихламидийных препаратов.

Возможность использования моксифлоксацина в виде монотерапии у данной категории больных обусловлена тем, что в отношении хламидий и микоплазм моксифлоксацин превосходит по активности ранние фторхинолоны – ципрофлоксацин и офлоксацин, а также

макролид эритромицин и обладает примерно одинаковой активностью с доксициклином (табл. 3) [9, 11, 16, 17, 18]. Более того, в серии работ было показано, что моксифлоксацин создает высокие концентрации в макрофагах и фагоцитах, при этом внутриклеточная концентрация может на порядок превышать внеклеточную. Так, было установлено, что содержание моксифлоксацина в полиморфно-ядерных лейкоцитах превышает его внеклеточную концентрацию более чем в 10 раз [19]. Перечисленные фармакокинетические особенности моксифлоксацина определяют высокую эффективность препарата в отношении инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями, такими как *C. trachomatis*;

■ в сложных клинических ситуациях (разлитой перитонит, сепсис) предпочтение следует от-

давать карбапенемам (Имипенем 0,5 г внутривенно капельно 4 раза в сутки) в сочетании с одним из антихламидийных препаратов.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о гетерогенности групп больных с ГВЗПМ. Прежде всего это относится к особенностям этиологической структуры патологии.

В связи с этим при назначении эмпирической антибактериальной терапии необходим дифференцированный подход с учетом полученных знаний об особенностях микробного пейзажа в очаге воспаления у больных с ГВЗПМ. Этиопатогенетический подход с обоснованным выбором лекарственных препаратов, последовательности их применения и оптимальных сроков лечения является необходимым условием успешной терапии. ❧

Литература →
С. 58

Новое решение для эффективной антибиотикотерапии в гинекологии

АВЕЛОКС®
моксифлоксацин



- **Широкий спектр противомикробного действия**
(грамположительные, грамотрицательные, атипичные возбудители, анаэробы)
- **Высокая активность против хламидий и генитальных микоплазм***
- **Лучшая переносимость по сравнению с комбинированной терапией****
- **Удобный прием – 1 раз в день**



Регистрационный номер: П N012034/01; П N012034/02. Торговое название: АВЕЛОКС®. Международное непатентованное название: моксифлоксацин. Состав: каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержит в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон. Показания к применению: для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). Противопоказания: гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. Применение с осторожностью: при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоаритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. Побочные эффекты: тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. Способ применения и дозы: одна таблетка (400 мг) 1 раз в день при любых инфекциях. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата. Отпускается по рецепту врача.

Реклама
L1A0202-2011/0041

* Bebear CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Renaudin H, Clerc M, B b ar C. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. Clin Microbiol Infect 2008

** Ross JDC, Cronje HS, Paskowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double-blind, randomized trial. Sex Transm Infect 2006; 82: 446-51



Bayer HealthCare

Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия

Д. м. н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, к. м. н. Л.В. САПРЫКИНА,
к. м. н. Н.А. ЛИТВИНОВА, к. м. н. Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ

В статье отражены современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии (ГПЭ).

Приведено патогенетическое обоснование использования препарата Бусерелин-лонг ФС, обеспечивающего влияние на ключевые молекулярные механизмы развития ГПЭ, с целью фармакологической коррекции данной патологии.

Гиперпластические процессы репродуктивной системы у женщин – системная патология, проявляющаяся множественным поражением органов-мишеней [1]. В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) составляют от 5 до 26%.

Больные с ГПЭ в позднем репродуктивном, пре- и постменопаузальном периодах, особенно на фоне нейро-обменных нарушений, относятся к группе высокого риска развития рака эндометрия. Своевременная диагностика и адекватные методы лечения этой группы больных могут обеспечить надежную профилактику рака эндометрия, частота которого заметно выше в пре- и постменопаузальном периодах [2].

Причины ГПЭ: нарушения центральной регуляции репродуктивной системы, гиперпластические процессы в яичниках, гормональные опухоли яичников, наруше-

ния тканевой рецепции, нарушение жирового обмена, нарушение метаболизма половых гормонов, нарушение иммунитета [3, 4]. Многочисленные исследования продемонстрировали роль эстрогенов в возникновении ГПЭ, а также в инициации и поддержании роста злокачественных опухолей эндометрия. В литературе обсуждается в основном пролиферативный эффект эстрогенов, вместе с тем доказано прямое генотоксическое действие метаболитов эстрогенов [5].

Выбор тактики ведения зависит от морфологической характеристики гиперпластического процесса, а также от возраста пациентки [6]. Гормональное лечение ГПЭ патогенетически обосновано. Гормонотерапия оказывает как центральное действие (торможение выделения гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках), так и местное (подавление пролиферации эндометрия).

Эффективность применяемой в настоящее время гормональной терапии может быть различной, включая полную нечувствительность эндометрия к лечению гормонами, что объясняется не только различным содержанием сывороточных половых гормонов, но и состоянием рецепторного аппарата матки [7].

Широкое внедрение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения механизмов действия аГнРГ. Механизм действия препаратов данной группы заключается в следующем: после связывания аГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение ЛГ и ФСГ и, опосредованно, увеличение синтеза эстрадиола в яичниках. Продолжительное воздействие аГнРГ на гипофиз в течение нескольких часов приводит к десенситизации клеток гипофиза и быстрому уменьшению интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В таком десенситизированном состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие высоких доз агонистов на гипофиз [8].

Этот феномен называют «медикаментозная кастрация». Угнетение



ние стероидогенеза, вызываемое аГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы. Блокада является обратимой – после отмены аГнРГ полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [7, 9].

Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – агонист ГнРГ, рекомендованный при всех видах гормонозависимых пролиферативных процессов матки. Препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект при внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозировке 3,75 мг. Бусерелин ФСинтез (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – дозированный назальный спрей, применяется по 300 мкг 3–4 раза в сутки (900–1200 мкг/сут). Рекомендованная длительность лечения – до 6 мес. Медикаментозная терапия ГЭ осуществляется в течение 6 мес. после верификации диагноза [10].

Безопасное использование препаратов Бусерелин-лонг ФС и Бусерелин ФСинтез обусловлено отсутствием влияния на углеводный и липидный обмен, гепатобилиарную систему, сердечно-сосудистую систему, свертывающую систему. Именно поэтому возможно их использование при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии, варикозной болезни и др. Разработка эндохирургических методов, оказывающих воздействие на слизистую тела матки, позволила пересмотреть традиционные подходы к терапии ГПЭ. Электрохирургические методы воздействия на эндометрий (абляция эндометрия) представляют собой деструкцию слизистой с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик).

Для повышения эффективности абляции эндометрия были предложены различные модификации как самой процедуры, так и подготовительных мероприятий. Было доказано, что медикаментозная подготовка (использование аГнРГ) к абляции эндометрия увеличивает

эффективность манипуляции [11]. В комбинированной терапии ГПЭ применяется следующая схема использования препарата: подготовка к абляции в течение 2 циклов, послеоперационное использование в течение 4 мес. [12]. Через два цикла использования Бусерелина-лонг ФС наблюдается атрофия эндометрия, что является оптимальным для эффективной деструкции эндометрия. Больным с полипами эндометрия на фоне железистой ГПЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах после гистерорезекции полипа показано продолжение применения Бусерелина-лонг ФС до шести месяцев. Использование данной тактики особенно актуально в возрастной группе, близкой к естественной менопаузе, а также при сочетании ГПЭ и аденомиоза, миомы матки [2].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия при использовании аГнРГ Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и гистерорезектоскопии с учетом клинкоморфологических и молекулярно-биологических данных в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах.

Была обследована 81 пациентка, находившаяся на лечении в гинекологическом отделении Московской городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Средний возраст обследованных больных составил $43,21 \pm 2,15$ года. Основной жалобой при поступлении были кровянистые выделения из половых путей. Средняя величина М-эхо составила $9,34 \pm 1,12$ мм (в том числе на фоне кровотечения). УЗ-исследование не выявило специфических изменений для различных форм гиперплазии эндометрия (эхогенность средняя, эхоструктура однородная).

Учитывая жалобы и результаты обследования, было показано радикальное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала (РДВ) под контролем гистероскопии. В ходе гистологического

исследования были обнаружены следующие морфоструктурные изменения слизистой: простая гиперплазия эндометрия без атипии – у 51,85% (ПГ), сложная гиперплазия эндометрия без атипии – у 48,15% больных (СГ).

Контрольную группу составили 30 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, которым было выполнено РДВ по поводу кровотечения. Средний возраст пациенток контрольной группы составил $45,6 \pm 1,35$ лет. При морфологическом исследовании слизистой оболочки матки женщин контрольной группы в 28 (93,3%) случаях выявлен эндометрий в фазе пролиферации, в 2 (6,7%) случаях – в фазе секреции. Проводилось изучение полученных биоптатов эндометрия иммуногистохимическим методом (ИГХ): определение уровня маркеров пролиферации и апоптоза – Ki-67 и APAF-1, уровня экспрессии мРНК VEGF, накопления VEGF. ИГХ-реакции проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах эндометрия. В качестве первичных специфических антител использовались моноклональные антитела к Ki-67 (LabVision, 1:100), к белку APAF-1 (LabVision, 1:100), к VEGF (LabVision, 1:200). Для метки вторичных антител использовался авидин-биотиновый комплекс (UltraV HRP polymer KIT, LabVision). Проводили негативные и позитивные контрольные реакции. Результаты ИГХ-реакций для APAF-1, VEGF оценивались в баллах полуколичественным методом по количеству позитивно окрашенных клеток [13]. Оценка продукта реакции Ki-67 осуществлялась путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток.

Молекулярно-биологическое исследование экспрессии генов VEGF включало в себя выделение тотальной РНК, постановку обратной транскрипции, анализ экспрессии изучаемых генов путем определения концентрации кДНК на приборе Real-time PCR

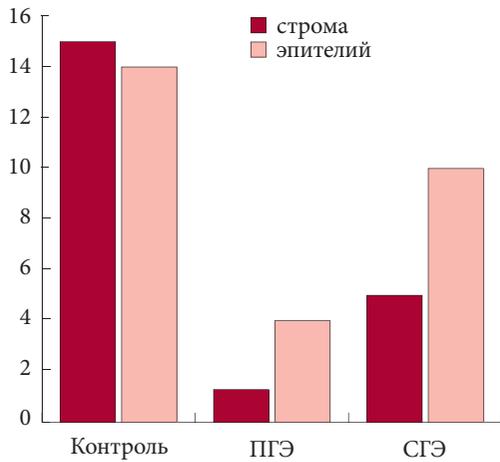


Рис. 1. Содержание Ki-67 в эндометрии, %

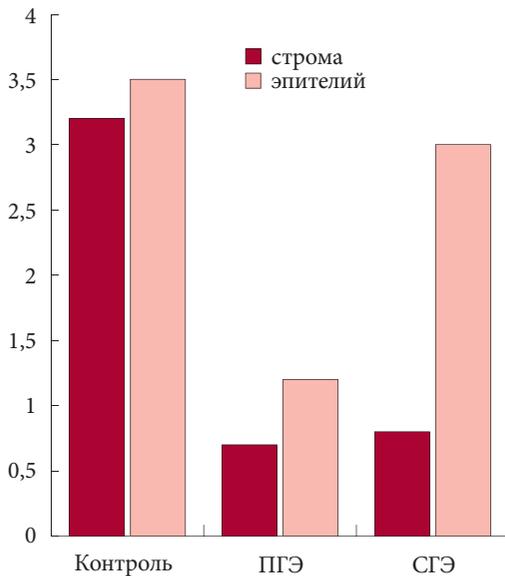


Рис. 2. Содержание ARAF-1 в эндометрии, баллы

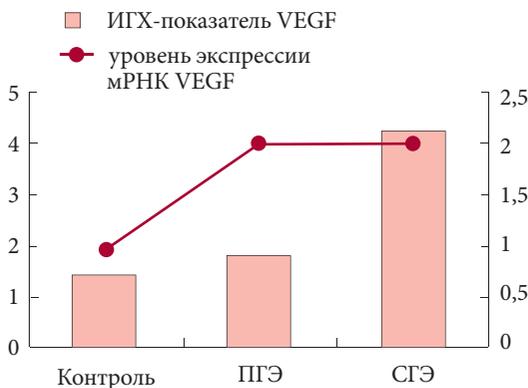


Рис. 3. Экспрессия и накопление VEGF в эндометрии

(RotorGene 6000, производитель – Corbett Research) с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green I (ЗАО «Синтол», Россия) методом относительного количественного анализа ($\Delta\Delta C_t$). Уровень продукции мРНК каждого фактора в пролиферативном эндометрии принимался за единицу.

Согласно данным ИГХ-исследования, уровень пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия оказался достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем эндометрия в фазе пролиферации, что в определенной мере противоречит традиционному представлению о гиперплазии эндометрия как о патологическом процессе, который характеризуется аномально высокой пролиферацией. Показатель Ki-67 в эндометрии при ПГ составил $1,62 \pm 0,2\%$ в строме и $4,13 \pm 0,3\%$ в эпителии. В образцах СГ содержание Ki-67 в строме – $4,85 \pm 0,5\%$, в эпителии – $10,6 \pm 0,6\%$. Заслуживает внимания изменение соотношения пролиферативной активности клеток стромального и эпителиального компонентов гиперплазированного эндометрия: в нормальном пролиферативном эндометрии показатель Ki-67 в строме превышал таковой в эпителии, при развитии гиперплазии это соотношение становилось обратным (рис. 1).

Уровень ARAF-1 в эндометрии пациенток с ПГ составил $0,76 \pm 0,2$ балла в строме и $1,26 \pm 0,1$ балла в эпителии. При СГ уровень ARAF-1 составил $0,9 \pm 0,2$ в строме и $3,1 \pm 0,3$ в эпителии (рис. 2).

При ИГХ-исследовании было выявлено, что в основе формирования доброкачественной ГЭ лежит не высокий уровень пролиферативной активности клеток, а нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза (Ki-67, ARAF-1), в нормальных условиях обеспечивающего тканевой гемостаз.

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, развитие гиперплазии эндометрия без атипии происходит на фоне усиления процессов неангиогенеза,

о чем свидетельствует повышение уровня экспрессии мРНК и накопления VEGF в эндометрии при гиперплазии по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием. Сравнительный анализ ИГХ-показателей VEGF в образцах различных морфологических вариантов гиперплазии показал, что, несмотря на отсутствие различий в уровнях экспрессии, выявлено достоверное повышение содержания VEGF при сложной гиперплазии по сравнению с простой (рис. 3).

В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы. Первая группа ($n = 42$) после выполнения РДВ получала Бусерелин-лонг ФС в течение 6 мес. в качестве монотерапии. Второй группе пациенток ($n = 39$) после РДВ с лечебно-диагностической целью была выполнена гистерорезектоскопия. Резекция эндометрия была выполнена с помощью электрода-петли и дополнена аблацией шариковым электродом в области маточных углов, то есть использовали комбинированный режим. В качестве средства, расширяющего полость матки, применяли 5% раствор глюкозы. При контрольной гистероскопии обработка стенок была равномерной и полной, эндометрий был серо-белесоватого цвета. Во время процедуры гистерорезектоскопии интраоперационных осложнений выявлено не было. Осложнений, связанных с экстрагенитальной патологией и анестезиологическим пособием, также не отмечалось. Гистерорезектоскопию выполняли при незаинтересованности пациентки в сохранении менструальной, репродуктивной функции; при отказе пациенток от гормонотерапии и от лечения аГнРГ.

С целью контроля (через 6 мес.) выполняли УЗИ органов малого таза. При этом были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) средней величины М-эхо обследуемых пациенток по сравнению с аналогичным показателем до лечения. Средняя величина М-эхо достоверно не различалась ($p > 0,05$) в исследуемых группах и состави-

Бусерелин



Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

Ф-СИНТЕЗ



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

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



Я снова радуюсь жизни!



Бусерелин-лонг ФС
3,75 мг



Бусерелин ФСинтез
назальный спрей 150 мкг/доза

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

Таблица 1. Средние показатели содержания Ki-67 в эндометрии пациенток исследуемых групп (M ± m, %); первая группа (Бусерелин-лонг ФС)

Показатель Ki-67	ПГЭ		СГЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Строма	1,44 ± 0,1	0,01 ± 0,001*	5,1 ± 0,2	0,01 ± 0,001*
Эпителий	3,78 ± 0,3	0,01 ± 0,001*	12,0 ± 0,8	0,01 ± 0,001*

* p < 0,05 – различия, статистически достоверные по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2. Содержание ARAF-1 в эндометрии пациенток исследуемых групп (M ± m, %); первая группа (Бусерелин-лонг ФС)

Показатель ARAF-1	ПГЭ		СГЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Строма	0,67 ± 0,1	4,54 ± 0,3*	1,0 ± 0,1	4,4 ± 0,5*
Эпителий	1,11 ± 0,1	4,89 ± 0,4*	2,8 ± 0,3	5,1 ± 0,3*

* p < 0,05 – различия, статистически достоверные по сравнению с показателями до лечения.

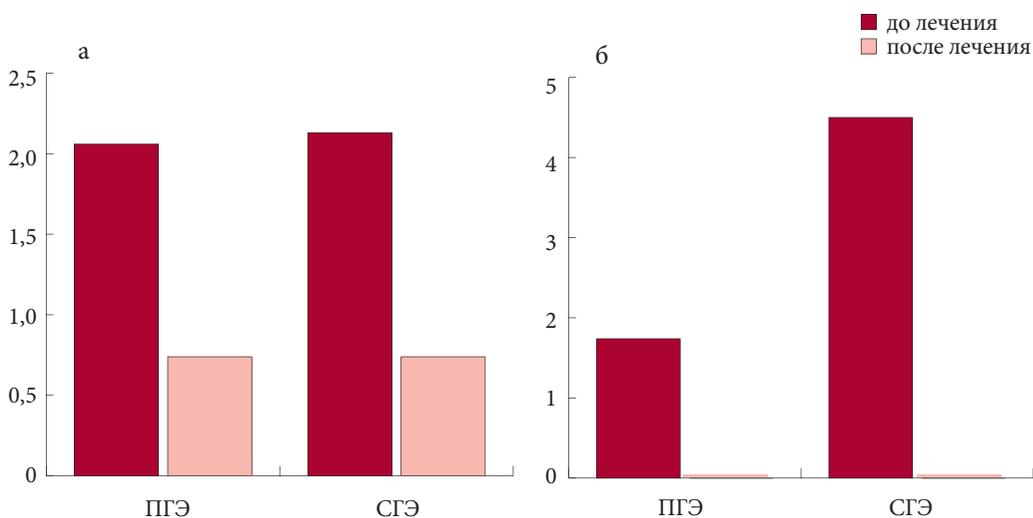


Рис. 3. Сравнительный анализ уровней экспрессии (а) и накопления (б) VEGF в эндометрии пациенток до и после проведенного курса терапии

ла в первой группе $2,42 \pm 0,77$ мм, во второй – $2,57 \pm 0,85$ мм.

При гистероскопии, проведенной через 6 мес. после начала лечения, у всех пациенток была выявлена картина атрофичного эндометрия. У 83,72% пациенток первой группы соскобы из полости матки были скудными. При этом результат гистологического исследования соответствовал атрофии эндометрия. Продукт реакции Ki-67 практически от-

сутствовал как в стромальном, так и в эпителиальном компоненте, что свидетельствует о крайне низкой пролиферативной активности ткани и согласуется с морфологической картиной атрофии (табл. 1).

Показатель ARAF-1 при ПГ составил в строме $4,54 \pm 0,3$, в эпителии $4,89 \pm 0,4$ балла. При СГ: в строме – $4,4 \pm 0,5$, в эпителии – $5,1 \pm 0,3$ балла. Показатель ARAF-1 достоверно превышал ($p < 0,05$) аналогичный

показатель до лечения. Таким образом, интенсификация апоптоза во всех изучаемых образцах ткани слизистой оболочки матки после лечения происходила в большей степени в стромальном компоненте (табл. 2).

Оценка состояния процессов неоангиогенеза в эндометрии пациенток после гормональной терапии показала, что при достоверном снижении уровня экспрессии мРНК VEGF, по сравнению с показателем до лечения, продукт реакции VEGF в исследуемых образцах тканей пациенток первой группы практически не выявлялся (менее 5% положительно окрашенных клеток в пяти полях зрения) (рис. 3).

При гистологическом исследовании эндометрия у 16,28% пациенток первой группы и у всех пациенток второй группы определялись сгустки крови, обрывки гладкомышечных волокон, поэтому ИГХ-исследование было неинформативным.

Наблюдение за пациентками продолжалось в среднем 9 мес. Рецидива патологии эндометрия не было зарегистрировано в обеих группах. У 38 пациенток первой группы через 3 мес. восстановился менструальный цикл, у 4 пациенток наступила стойкая аменорея. У 2 пациенток второй группы отмечались мажущие кровянистые выделения в циклическом режиме.

Таким образом, в ходе нашего исследования были получены данные, свидетельствующие о реализации терапевтического эффекта Бусерелина-лонг ФС на молекулярном уровне при лечении ПГЭ. При незаинтересованности пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального периодов в сохранении репродуктивной и/или менструальной функции рекомендовано эндохирургическое лечение ПГЭ. С целью улучшения результатов гистерорезектоскопии возможно комбинированное лечение данной возрастной группы: сочетание использования Бусерелина-лонг ФС и гистерорезектоскопии [2].

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации



ESCMID



II Центрально-российская конференция
МАКМАХ

ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

18 • 19 октября
2011 • Ярославль



Место проведения

Ярославский государственный театр юного зрителя,
г. Ярославль, ул. Свободы, д. 23



ГОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра акушерства
и гинекологии № 1
Клиника акушерства
и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева

Прогнозирование и профилактика рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, д. м. н., проф. Е.А. КОГАН

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Распространенность ГПЭ колеблется в широких пределах (5–55%), при этом наибольшая их частота отмечена у женщин пременопаузального возраста [1, 2, 12].

Проблема диагностики и лечения ГПЭ у больных пременопаузального возраста не теряет своей актуальности прежде всего в связи с необходимостью профилактики рака эндометрия, которая обусловлена неуклонным ростом заболеваемости раком тела матки [2, 11, 15].

Однако до настоящего времени вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остается открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, однако нет четких критериев оценки степени атипических изменений и прогнозирования рака эндометрия.

Благодаря современному уровню развития молекулярной медицины был достигнут значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных при патологических процессах эндометрия и в онкогенезе.

Понимание ключевых молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез ГПЭ, способствует формированию критериев для создания эффективной модели прогнозирования онкопатологии эндометрия, а также выявлению мишеней для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью профилактики рецидивирования гиперплазии и онкотрансформации.

Очевидно, что внедрение в клиническую практику обследования пациенток с ГПЭ иммуногистохимических методов исследования биоптатов позволит существенно повысить точность диагностики, эффективность прогнозирования онкопатологии и оптимизировать лечение.

Взгляды на лечение ГПЭ довольно разноречивы. Основной аспект проблемы заключается в выборе оптимального метода терапии. Предлагаемые варианты лечения гиперплазии эндометрия весьма

разнообразны – от выскабливания слизистой полости матки с последующим динамическим наблюдением до пангистерэктомии.

Перспективным направлением в решении указанных проблем является объективное формирование групп онкологического риска.

Изучение индивидуального прогнозирования течения заболевания у пациенток с ГПЭ на современном этапе приобретает все большее значение в связи с необходимостью составления на базе научно обоснованного прогноза рационального и дифференцированного плана лечения, а также проведения диспансерного наблюдения.

В связи с вышеизложенным мы провели исследование, целью которого явилась разработка патогенетически обоснованного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска у больных с патологическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте для выработки тактики ведения пациенток.

В исследование были включены 147 больных пременопаузального возраста (с 45 лет до менопаузы), направленных в гинекологический стационар. Средний возраст больных составил $48,8 \pm 4,1$ лет. Критериями включения в исследование явились пременопаузальный возраст и морфологически верифицированные случаи патологиче-



ских процессов эндометрия: простая гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия с атипией и рак эндометрия. Критерии исключения – тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый сахарный диабет, почечно-печеночная недостаточность, острый тромбоз и злокачественные процессы (кроме рака эндометрия)).

Основными показаниями для госпитализации больных явились: ГПЭ по данным УЗИ – 97 (66,0%), мено- и метроррагии – 40 (27,2%), миома и/или аденомиоз – 35 (23,8%) случаев.

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от морфологического заключения. Первую группу составили 23 женщины без морфологических признаков патологии эндометрия (перенесшие гистерэктомию по поводу миомы матки или подвергшиеся гистероскопии и РДВ в связи с подозрением на патологический процесс эндометрия). Вторая группа – 37 пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии. Третья группа – 32 женщины с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии. Четвертая группа – 34 больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией. Пятая группа – 21 пациентка с высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

При поступлении больных в гинекологическое отделение изучались данные анамнеза с регистрацией всех сведений в разработанной индивидуальной карте обследования. В работе использовались общеклинические методы обследования больных.

Морфологическое исследование макропрепаратов из тканей, удаленных в ходе операции, проводили на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – д. м. н., профессор В.С. Пауков) и в патологоанатомическом отделе-

нии ГКБ № 40 (зав. отделением – М.А. Карлова). Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством д. м. н., профессора Е.А. Коган.

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей, характеризующих разные виды патологического процесса эндометрия, провели тщательный анализ полученных клинических показателей у пациенток в сравниваемых группах. Для всех клинико-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия, который представляет собой показатель отношения частоты рака эндометрия среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию факторов риска, и показывает силу связи между воздействием и заболеванием. На основании показателей ОР выделены основные факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые были выбраны согласно следующим критериям: высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p < 0,05$).

Анализ наследственной отягощенности пациенток выявил значительное повышение предрасположенности к опухолевым процессам у больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией – 14 (41,2%) случаев – и раком эндометрия – 15 (71,4%) – по сравнению с пациентками 1-й группы – 2 (8,7%) случая ($p < 0,05$). Заслуживает внимания тот факт, что в 5-й группе больных у родственников по материнской линии преобладали именно злокачественные опухоли репродуктивной системы: рак эндометрия – в 4 (19,0%) случаях; рак яичников – в 2 (9,5%) случаях, в то время как у родственниц женщин 1-й группы рак эндометрия и рак яичников не встречались. Наибольший показатель ОР оказался у больных 4-й (ОР 7,35) и 5-й (ОР 26,3) групп, а наиболее низкий – в 1-й (ОР 2,03) группе ($p < 0,05$). Согласно мнению мно-

гих исследователей [11, 15], опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречаются у четверти пациенток с патологией эндометрия.

Показатели ОР инфекционных заболеваний, перенесенных пациентками в детстве, не позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия ($p > 0,05$).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией является гипертоническая болезнь – 30 случаев (20,4%), частота которой возрастает от 1-й группы – 1 (4,3%) случай – к 5-й группе – 8 (38,1%) случаев. Аналогичная тенденция к увеличению частоты отмечена для сахарного диабета (1 и 2 типа) – 17 (11,6%) случаев: в 1-й группе – 0 (0%), во 2-й группе – 3 (8,1%), в 3-й группе – 3 (9,4%), в 4-й группе – 6 (17,6%), в 5-й – 5 (23,8%) случаев ($p < 0,05$). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни относительного риска имели место при гипертонической болезни (ОР 13,5) и сахарном диабете (ОР 6,88), что обусловило их выбор в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

При исследовании частоты ожирения отмечена стойкая тенденция к ее увеличению от 1-й – 4 (17,4%) случая – к 5-й группе – 18 (85,7%) случаев, показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 5-й группы и составил 9,59 ($p < 0,05$).

Закономерное снижение уровня обменных процессов в перименопаузальном возрасте происходит на фоне неизменяющегося пищевого поведения, что приводит к увеличению индекса массы тела и возможному появлению признаков перименопаузального метаболического синдрома. Согласно данным ряда авторов, при незначительном ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме увеличивается примерно в 10 раз [3, 4, 5].

Следует отметить, что триада «сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение» как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия отмечена многими исследователями [4, 10, 12]. Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующих, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в пременопаузе.

Пременопаузальный возраст характеризуется постепенным физиологическим снижением фертильности вследствие угасания циклического функционирования гонад. Низкий уровень прогестерона, обусловленный ановуляцией, а также относительная гиперэстрогения являются физиологической особенностью перименопаузального периода, в связи с чем женщины данного возрастного периода находятся в группе риска по возникновению и прогрессированию гормон-чувствительных заболеваний матки и в первую очередь ГПЭ. Согласно мнению И.Б. Антоновой (1999), пременопаузальный период требует «прецизионного диагностического сопровождения», поскольку возможны нарушения естественных механизмов возрастной перестройки нейроэндокринной системы женщины, что, в свою очередь, может привести к возникновению рака эндометрия [3].

Возраст наступления менархе у обследованных пациенток в группах статистически значимых отличий не имел, что подтвердилось незначимым показателем ОР ($p > 0,05$). При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки – 13 (38,2%) и 14 (66,7%) соответственно. Количество аборт в группах статистически не различалось ($p > 0,05$). Расчет ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в разви-

тии рака эндометрия: в 5-й группе – 21, а в 1-й группе – 1,64 ($p > 0,05$), что подтверждается данными, полученными другими исследователями, о связи между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия [2].

Анализ клинической картины выявил, что в большинстве наблюдений имело место сочетание двух и более клинических симптомов. Жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности отмечали 7 (33,3%) пациенток 5-й группы и 6 (26,1%) больных 1-й группы. Психоземональные нарушения проявлялись у 9 (42,9%) пациенток 5-й группы и у 9 (39,1%) женщин 1-й группы. Мено-, метроррагия отмечены у 9 (42,9%) женщин 5-й группы, у 14 (41,2%) больных 4-й группы, у 13 (40,6%) 3-й группы, у 13 (35,1%) 2-й группы и у 7 (30,4%) женщин 1-й группы ($p > 0,05$). Однако не удалось выявить строго специфической клинической картины, характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия. Показатели ОР развития рака эндометрия также не позволили выявить клинически значимые факторы риска среди клинической симптоматики. При этом мы также не выявили патогномичных клинических проявлений ГПЭ и не обнаружили связи между морфотипом заболевания и выраженностью его клинических проявлений.

Однотипность симптомов при различной гинекологической патологии позволяет утверждать, что клинические данные, полученные при физикальном обследовании больных с ГПЭ, являются малоспецифичными в отношении гиперплазии эндометрия, поэтому ведущими в установлении предварительного клинического диагноза служат результаты трансвагинального УЗИ, которое обладает значительной информативностью в определении состояния эндометрия – 92–96%.

УЗИ с ЦДК при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях ($V_{\max} = 0,35 \pm 0,07$ м/сек,

$V_{\min} = 0,17 \pm 0,1$ м/сек). Индекс резистентности (IR) также статистически значимо отличался только при раке эндометрия ($0,3 \pm 0,04$) по сравнению с аналогичным показателем у больных первой группы ($0,57 \pm 0,44$). При оценке интенсивности кровотока статистически значимым фактором оказался выраженный кровоток при раке эндометрия – у 16 (47,1%) больных, что подтвердилось высоким показателем ОР – 440 – по сравнению с ОР 1-й группы – 1,94 ($p < 0,05$). По данным В.М. Пашкова (2004), УЗИ с ЦДК в сложной клинической ситуации позволяет заподозрить рак эндометрия благодаря обнаружению зон неоваскуляризации в проекции срединного М-эхо, а также уменьшению сосудистого сопротивления в базальных артериях менее 0,4 [12].

Рецидивирование гиперпластического процесса в анамнезе наиболее часто отмечалось у больных 5-й группы – 9 (42,9%) – по сравнению с данным показателем у женщин 1-й группы – 1 (2,7%) ($p < 0,05$). Способность к рецидивированию, вероятно, свидетельствует о высоком потенциале пролиферативного роста патологического эндометрия. Показатель ОР (рецидивирования) в 5-й группе составил 16,5, а в 1-й группе – 0,61 ($p < 0,05$), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия. О рецидивировании гиперпластического процесса эндометрия в пременопаузальном возрасте после гормональной терапии и дальнейшей онкотрансформации свидетельствуют работы многочисленных авторов [6, 15, 21].

У пациенток в пременопаузальном возрасте помимо гормонального дисбаланса развивается и другая гинекологическая и соматическая патология, которая, в свою очередь, может индуцировать возникновение и прогрессирование ГПЭ.

При обследовании пациенток в стационаре была обнаружена следующая сопутствующая гинекологическая патология. Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюда-



лись в группах с атипической гиперплазией – 17 (50%) случаев – и раком тела матки – 14 (66,7%) случаев, что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующимся через механизмы межклеточных взаимодействий посредством влияния факторов роста. Кисты и/или кистомы яичников также преобладали у пациенток 5-й группы – 3 (14,3%) случая. Признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) наблюдались чаще у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (11,9% и 18,2% соответственно) по сравнению с больными первой – 0 (0%) – и второй – 3 (8,1%) – групп. СПКЯ в качестве фактора риска развития ГПЭ и рака тела матки признан многими учеными [1, 10, 21]. Доброкачественная патология шейки матки встречалась одинаково часто у пациенток всех групп. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез встречалась несколько чаще при раке тела матки (31,8%), однако различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Выявление показателей ОР сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердило правомочность выбора в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия следующих заболеваний: миомы/аденомиоза (ОР 2,18), СПКЯ (ОР 6,88), кист/кистом яичников (ОР 7,67). Согласно мнению ряда авторов, ГПЭ, миома матки и аденомиоз являются взаимопотенцирующими заболеваниями: наличие одного из них служит мощным фактором риска развития другого [1, 5]. После определения основных клинико-анамнестических факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от факторов риска (показатель ОР по группам), что подтвердило правомочность использования вышеперечисленных клинико-анамнестических показателей в качестве статистически значимых факторов риска раз-

вития онкопатологии эндометрия. Однако наличие только клинико-анамнестических факторов не позволяет осуществить эффективное прогнозирование рака, что обуславливает поиск дополнительных патогенетических критериев. В связи с этим мы провели исследование по выявлению молекулярно-биологических факторов риска развития рака эндометрия путем детального анализа выявленных иммуногистохимических показателей с вышеуказанными клиническими факторами риска. Основой ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остается гистологическое исследование. В то же время морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии и высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия во многом субъективны. В связи с этим были проведены исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия, которые осуществлялись путем иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при простой гиперплазии эндометрия без атипии, комплексной гиперплазии эндометрия без атипии, комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, высококодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии. В основе механизма межклеточных связей в эндометрии лежат кадгерин-катениновая система клеток и их плотные контакты, которые обеспечиваются за счет экспрессии клаудинов. Клаудины представляют собой трансмембранные белки, которые являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) межклеточных контактов. Они образуют параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве между эпителиоцитами.

Уровень мембранной экспрессии маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3 у больных 1-й группы составил $4 \pm 1,7$, уровень цитоплазматической экспрессии – $0,7 \pm 0,1$. Во 2-й группе показатель экспрессии Claudin 3 составил $3,8 \pm 1,8$ и $0,7 \pm 0,1$ в мембране и цитоплазме эпителиоцитов соответственно. Уровень мембранной экспрессии Claudin 3 в 3-й группе составил $3,4 \pm 1,7$, цитоплазматической экспрессии – $0,8 \pm 0,1$. В 4-й группе мембранная экспрессия Claudin 3 составила $2,5 \pm 1,5$, цитоплазматическая – $1,5 \pm 0,3$. Наименьший показатель мембранной экспрессии Claudin 3 ($0,7 \pm 0,1$) оказался у больных 5-й группы, в то же время у пациенток этой группы был выявлен наибольший цитоплазматический уровень экспрессии маркера ($3,5 \pm 0,8$) ($p < 0,05$). Таким образом, уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin 3 снижается в мембранах клеток эпителия, и повышается его цитоплазматический уровень в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия. Согласно мнению Susanne Angelow (2008), изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе [23]. На сегодняшний день общепризнанным опухоль-супрессорным белком, регулирующим процессы клеточного деления и апоптоза, считается фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue), которая, как следует из названия, имеет выраженную структурную гомологию с цитоскелетным белком тензином [6, 8, 9]. Выявлена выраженная экспрессия PTEN как в строме, так и в паренхиме эндометрия практически у всех больных 1-й (100%) и 2-й ($97 \pm 3,9\%$ и $98 \pm 3,5\%$) групп. Уровень экспрессии PTEN у больных 3-й группы составил $77 \pm 3,4\%$ в строме и $78 \pm 4,9\%$ в паренхиме эндометрия. В 4-й группе показатель PTEN в строме составил $45 \pm 3,5\%$, а в па-

ренхиме – $46 \pm 3,1\%$. Наименьшие уровни экспрессии PTEN отмечены у больных 5-й группы: $10 \pm 1,3\%$ и $7 \pm 1,2\%$ в строме и паренхиме соответственно ($p < 0,05$).

Итак, уровень экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме эндометрия в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Мутации и делеции кодирующего гена PTEN, приводящие к снижению его экспрессии и активности, обнаруживаются во многих опухолях человека, в том числе новообразованиях женской репродуктивной системы, в связи с чем в настоящее время многие исследователи рассматривают опухолевый супрессорный белок PTEN в качестве одного из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [19].

В экспериментах D.M. Dinulescu и соавт. (2005), проведенных с использованием современных методов направленного мутагенеза на «генетически сконструированных» экспериментальных животных, была подтверждена значимость гена PTEN для процессов ранней опухолевой трансформации эндометриальных клеток [18].

Согласно мнению Н. Сакмак (2009), фосфатаза PTEN и/или кодирующий данный фермент ген являются чрезвычайно перспективными и многообещающими молекулярными мишенями таргетной терапии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов (ГПЭ, генитальный эндометриоз) и профилактики рака эндометрия [16]. В исследованиях M.L. Chen (2006) при использовании на животной модели рака эндометрия (мыши, гетерозиготные по гену PTEN) специфических ингибиторов активированной (фосфорилированной) формы Akt-киназы, повышающих активность PTEN, удавалось достичь выраженного противоопухолевого эффекта [17]. Основным звеном патогенеза опухолей является повышение пролиферативной активности клеток, и,

соответственно, универсальным маркером пролиферации при иммуногистохимических исследованиях является белок Ki-67, поскольку он выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G0 [6, 7].

Продукт реакции Ki-67 обнаружен в ядрах стромальных, железистых и эпителиальных клеток эндометрия, фибробластов и макрофагов. В 1-й группе уровень экспрессии Ki-67 в эндометрии (пролиферативная фаза) составил $52 \pm 3,4\%$ в паренхиме и $42 \pm 5,7\%$ в строме, во 2-й группе показатель экспрессии составил $28 \pm 2,1\%$ в паренхиме и $20 \pm 2,9\%$ в строме, в 3-й группе – $38 \pm 2,4\%$ в паренхиме и $22 \pm 2,8\%$ в строме, в 4-й группе – $55 \pm 4,4\%$ и $45 \pm 5,4\%$ в паренхиме и в строме соответственно. Максимальное накопление продукта реакции наблюдалось при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия (5-я группа): $88 \pm 5,2\%$ в паренхиме и $47 \pm 3,7\%$ в строме эндометрия. Результаты оценки показателя экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при раке эндометрия ($p < 0,05$).

Итак, показатель экспрессии Ki-67 возрастает как в строме, так и в паренхиме в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Заслуживают внимания данные, полученные E. Sivridis (2004), о том, что в эндометрии здоровых женщин, находящихся в постменопаузе, отмечено высокое содержание Ki-67, что указывает на достаточно высокий патологический пролиферативный потенциал, то есть фенотипически «покоящийся» эндометрий – атрофичный при рутинном морфологическом исследовании – при определенных условиях может реализовать способность к пролиферации [22].

Результаты иммуногистохимических исследований с оценкой уровня экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных кон-

тактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при нормальной эндометрии, гиперпластических процессах и раке эндометрия свидетельствуют об определенных молекулярно-биологических закономерностях в патогенезе патологических процессов эндометрия, что позволяет использовать их в качестве ранних прогностических патогенетических критериев атипии и рака эндометрия, что подтвердилось высокими показателями ОР (больше 1) ($p < 0,05$).

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия были проанализированы суммарные клинико-молекулярные показатели.

После определения основных клинико-анамнестических и молекулярных факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости риска развития рака эндометрия (от 0 до 1) от клинико-анамнестических и молекулярных факторов риска (показатель ОР по группам). В целом отсутствие сильной корреляции между признаками и наличие различных комбинаций клинических и молекулярно-биологических данных позволили использовать вышеперечисленные показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

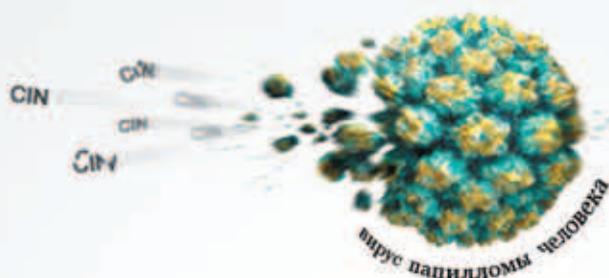
Были рассчитаны коэффициенты клинических и молекулярных показателей для создания окончательной прогностической формулы.

В результате проведенного многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии нами были получены коэффициенты для достоверной математической модели, позволяющей прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

С помощью метода бинарной логистической регрессии определена вероятность развития онкопатологии у пациентки на основании клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных по формуле: $p = 1/(1+e^{-z})$, где: e – основание натурального логарифма 2,718;

прОмисан -

снижает риск развития рака женских репродуктивных органов



Эффективный курс:



ПРОМИСАН®

- Восстанавливает противоопухолевую защиту организма
- Блокирует гормонзависимую и гормоннезависимую пролиферацию
- Ингибирует неоангиогенез
- Активирует апоптоз измененных клеток



ILMIX GROUP

121059, г. Москва, ул.
Брянская, д. 5, БЦ
"Европа-билдинг"

Телефон: 8 800 555 8 800

WWW.ILMIXGROUP.RU
WWW.PROMISAN.RU

$Z = -7,45 + 2,4 * X_0 + 3,02 * X_1 + 2,23 * X_2 + 4,51 * X_3 + 2,11 * X_4 + 2,34 + X_5 + 2,49 * X_6 + 3,78 * X_7 + 1,43 * X_8 + 1,19 * X_9 + 10,4 * X_{10} + 1,14 * X_{11} + 0,12 * X_{12} + 0,09 * X_{13};$

X: X₀ – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией); X₁ – наследственная отягощенность больных онкологическими заболеваниями; X₂ – сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз); X₃ – рецидивирование ГПЭ; X₄ – сахарный диабет; X₅ – кисты и ки-

стоте злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузальном возрасте: 2,4 * X₀ – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией).

Нами разработана компьютерная программа на основе Excel, в которую вводятся переменные в соответствии с обнаруженными факторами риска (0 – при отсутствии фактора, 1 – при его наличии). Программа позволяет рассчитать риск развития рака эндометрия для конкретной пациентки (низкий, умеренный, высокий). Низкая вероятность развития рака – p = 0,0–0,29, умеренная вероятность развития рака – p = 0,3–0,59, высокая вероятность развития рака – p = 0,6–1,0. Чувствительность у больных 5-й группы составила 100%.

Полученные результаты клинико-анамнестических, диагностических и молекулярных исследований в исследуемых группах больных позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия и соответственно рассчитать степень риска развития рака.

Предложенная модель прогнозирования риска развития рака эндометрия позволяет проявлять дифференцированный подход к противорецидивной терапии ГПЭ: определение высокой степени риска развития рака эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в пременопаузальном возрасте является абсолютным показанием к гистерэктомии, а при низкой и умеренной степени риска необходимо проведение консервативной терапии. Следует отметить, что выявленные молекулярно-биологические особенности патогенеза ГПЭ являются мишенью для фармакологической коррекции патологических процессов эндометрия и разработки таргетных медикаментозных средств.

В этой связи особого внимания заслуживает препарат Промисан, разработанный отечественной фармацевтической компанией «МираксБиоФарма». Промисан – негормональный продукт растительного происхождения, обладающий хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности. Действующими веществами Промисана являются индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые, согласно многочисленным публикациям зарубежных и отечественных исследователей, могут целенаправленно воздействовать на регуляцию процессов пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, инвазии, а также осуществляют деметилирование генов-супрессоров опухолевого роста [8, 9, 13, 14].

Итак, на сегодняшний день, с учетом выявленных особенностей механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, наиболее патогенетически обоснованным в противорецидивной терапии ГПЭ и профилактике рака эндометрия является воздействие на молекулярные звенья патогенеза. Препараты, воздействующие на молекулярно-биологические процессы, обуславливающие развитие ГПЭ и рака эндометрия, такие как Промисан, оказывают положительное влияние на течение заболевания (отсутствие рецидивов).

Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции таргетной патогенетической профилактики в гинекологии, которая подразумевает переход на принципиально новый уровень молекулярно-нацеленного действия. Эта концепция заключается в точном, прицельном воздействии на ключевые звенья патогенетической цепи, что приводит к торможению патологических процессов эндометрия. Использование в клинической практике препарата Промисан является важным этапом в разработке данного направления. ☺

На сегодняшний день, с учетом выявленных особенностей механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, наиболее патогенетически обоснованным в противорецидивной терапии ГПЭ и профилактике рака эндометрия является воздействие на молекулярные звенья патогенеза.

Препараты, воздействующие на молекулярно-биологические процессы, обуславливающие развитие ГПЭ и рака эндометрия, такие как Промисан, оказывают положительное влияние на течение заболевания (отсутствие рецидивов).

стомы яичников; X₆ – ожирение; X₇ – СПКЯ; X₈ – бесплодие (первичное и вторичное); X₉ – гипертоническая болезнь; X₁₀ – УЗИ с ЦДК (ИР)- низкорезистентный и выраженный кровоток; X₁₁ – Claudin 3 (мембранный эпителий); X₁₂ – PTEN (суммарно – паренхима и строма); X₁₃ – Ki-67 (суммарно – паренхима и строма).

В данной формуле учитывались также данные метаанализа о ча-

Литература →
С. 59



Российская неделя здравоохранения



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

5-9 декабря 2011

Центральный выставочный комплекс
«Экспоцентр»,
Москва, Россия

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

Организатор:



При поддержке:

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

Выставка проводится под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном лечении молодых больных миомой матки

Д. м. н., проф. С.А. ЛЕВАКОВ^{1,2}, д. м. н., проф. А.Г. КЕДРОВА²,
к. м. н. Н.С. ВАНКЕ^{1,2}, Е.В. КОЖУРИНА^{1,2}

С целью оптимизации репродуктивного здоровья больных миомой матки после органосохраняющего лечения проанализированы результаты комплексной терапии у 54 пациенток, даны обоснования для этапного, индивидуального подхода к лечению миомы матки у больных в репродуктивном возрасте с минимизацией рисков рецидивов.

Миома матки относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов: заболевание встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет. Многочисленные исследования и внедрение новых методов оперативного лечения миомы матки не позволили окончательно решить проблему сохранения репродуктивной функции у молодых пациенток. Индекс фертильности среди оперированных женщин находится в широком диапазоне – 27–70%. Это обусловлено тем, что выбор современных методик лечения определяется темпом роста миомы, вариантом ее развития, особенностями клинического течения, локализацией узлов и возрастом больной [1]. Все методики, нацеленные на минимизацию хирургической травмы женских гениталий, продолжают оставаться в центре внимания гинекологов. Опыт применения новых комби-

наций лечения миомы накапливается достаточно быстро, что позволяет детально оценить рациональность многих вариантов. Активное внедрение в практику лечения миомы методов малоинвазивной оперативной гинекологии позволило не только обозначить перспективные направления применения этих методов, но и обнажить их слабые стороны. Для коррекции этих недостатков требуется дополнительная предоперационная гормонотерапия, которая позволяет достичь максимально высоких результатов последующей репродукции и ограничиться минимальными сроками стационарного лечения и нетрудоспособности.

Большинство авторов публикаций основной патогенез опухоли считают изменения в эндокринной, ауто- и паракринных системах, цитогенетические нарушения, вызванные активацией пролиферативного потенциала вследствие повышения уровня 17-эстрадиола и дисбалан-

сом прогестерона и эстрогенов. Такие изменения происходят в рамках овуляторного цикла, с полноценной фазой секреции, что и легло в основу изучения предоперационной гормонотерапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) [2, 3]. Первые обнадеживающие результаты, продемонстрировавшие возможность контролировать гиперпластические заболевания эндометрия и миометрия путем выключения овуляции, в дальнейшем дали несколько поводов для разочарования. Например, они не решили проблему восстановления репродуктивной функции после лечения, а длительный прием а-ГнРГ оказывал слишком выраженное отрицательное влияние на организм женщины в виде вегетативных и системных нарушений. В связи с этим время использования препаратов было ограничено 6 месяцами, что в дальнейшем все равно приводило к рецидиву болезни: миоматозные узлы возвращались к исходным размерам и продолжали расти дальше, а клинические симптомы аденомиоза восстанавливались [4, 5].

Таким образом, разработка рациональных комплексных подходов к лечению миомы матки до сих пор является актуальной и изучаемой проблемой. Органосохраняющее лечение у молодых больных миомой матки обуславливает применение комбинированных лечебных



мероприятий, включающих активную гормонотерапию, органосохраняющие оперативные методики и продолженную поддерживающую гормонокоррекцию не менее 1 года. Анализ публикаций на эту тему показал фрагментарность и неоднозначность работ, посвященных комплексному подходу к лечению миом с применением коротких предоперационных курсов агонистов ГнРГ. Ряд исследований свидетельствовал о необоснованности предоперационной гормонотерапии [6], а работы, выполненные в более поздние сроки, в которых использовались депонированные формы агонистов ГнРГ, продемонстрировали состоятельность этого метода [7].

Противники предоперационной гормонотерапии не могут игнорировать факты успешного применения агонистов ГнРГ – уменьшение размеров узлов, снижение кровотока, что позволяет выполнить операцию менее травматично. Но они убеждены, что при таком подходе можно пропустить мелкие узлы, уменьшенные вследствие гормонотерапии, которые в дальнейшем будут прогрессировать. Однако дизайн лечения, включающий после короткого курса агонистов ГнРГ эмболизацию маточных артерий (ЭМА) с последующей консервативной миомэктомией, должен повысить эффективность лечения. Эта методика позволяет уменьшить размеры узлов в 3 и более раз еще до проведения операции.

Патоморфологический анализ показал, что узлы практически не имеют активного пролиферативного потенциала, а соответствуют по строению обычной лейомиоме, при этом аденоматозные изменения существенно регрессировали, что позволило хорошо структурировать ткань матки на операции.

Терапевтическое действие активных синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона основано на способности связываться с чувствительными рецепторами гипофиза, что вызывает торможение эндогенной секреции гонадотропинов и, как следствие, половых стероидов – основных

факторов пролиферации. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к замедлению роста и обратному развитию гормонозависимых пролиферативных заболеваний, таких как миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз [6]. В настоящее время синтезировано более 2 тысяч а-ГнРГ. В России зарегистрированы следующие а-ГнРГ: Золадекс (гозерелина ацетат), Декапептил (трипторелин), нафарелин и бусерелин, Люкрин-депо (лейпрорелина ацетат).

Мы провели оценку эффективности применения гозерелина (Золадекс), содержащего 3,6 мг депо-формы, в лечении 43 больных миомой матки. Препарат обладает доказанной активностью в лечении миомы матки [7, 8]. Десенситизация рецепторов приводит к снижению концентрации эстрадиола до уровня, соответствующего овариэктомии или постменопаузе [8].

Цель исследования: изучить влияние комбинированного лечения больных миомой матки, а также оценить необходимость предоперационной гормонотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 43 больные миомой матки репродуктивного возраста, от 24 до 41 года, средний возраст составил $34 \pm 2,2$ года. Длительность заболевания – от 1 до 7 лет, в среднем около 3 лет. Изучение анамнеза показало, что все женщины не могли самостоятельно забеременеть. Ведущими жалобами больных были нарушения менструального цикла – 18 (41,9%) пациенток, болевой синдром различной интенсивности, связанный с менструальным циклом, – 25 (58,1%) больных. У 15 (34,9%) пациенток миома матки сочеталась с гиперпластическими процессами эндометрия или аденомиозом, выявленными при раздельном диагностическом выскабливании эндометрия и эндоцервикса при гистероскопии. Размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали 7–12 неделям беременности, в основном с интерстициальным расположением узлов.

После проведенного обследования всем пациенткам предложено полугодовое комбинированное лечение. Первый этап – гормонотерапия препаратом Золадекс (гозерелина ацетат) в режиме: 3,6 мг/м² 1 раз в 28 дней, 3–4 цикла. Второй этап – эмболизация маточных артерий и через 10–14 дней – операция: консервативная миомэктомия в различных модификациях. Третий этап – гормонотерапия препаратом Золадекс (гозерелина ацетат) 3,6 мг/м² 1 раз в 28 дней, 3–4 цикла. Четвертый этап – низкодозированная комбинированная гормонотерапия одним из монофазных эстрогенгестагенных препаратов: этинилэстрадиол 30 мкг/сут + диеногест 2 мг/сут или этинилэстрадиол 20–30 мкг/сут + дроспиренон 3 мг/сут в течение 8–12 месяцев.

После первых двух месяцев лечения аменорея наблюдалась у 28 (65,1%) пациенток, у остальных со-

Органосохраняющее лечение у молодых больных миомой матки обуславливает применение комбинированных лечебных мероприятий, включающих активную гормонотерапию, органосохраняющие оперативные методики и продолженную поддерживающую гормонокоррекцию не менее 1 года.

хранялись кровяные выделения в виде невыраженных метроррагий. Таким образом, клинические данные показали, что Золадекс, подобно другим аналогам ГнРГ, достоверно блокирует гипофизарно-яичниковую систему и предупреждает появление новых функциональных рецепторов для синтеза и секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Из-за воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи уже во время первых курсов лечения у 6 (13,9%) больных отмечались гипоэстро-

генные эффекты, вегетососудистые расстройства. Больные также жаловались на сухость влагалища, снижение либидо. Вегетативные расстройства купировались при назначении гомеопатических (Климактоплан, Климадинон) и витаминных препаратов (BION3). У пациенток с соматической патологией изменений массы тела, неконтролируемого повышения артериального давления, признаков андрогенизации или задержки жидкости не отмечено, что демонстрирует преимущество агонистов ГнРГ перед прогестинами и антигонадотропинами. Местных реакций на введение препарата нами также не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с применением препарата гозерелина ацетата, консервативной миомэктомии и пролонгированного приема комбинированных оральных контрацептивов.

Второй хирургический этап выполнялся на 15–21-й день после 3-й или 4-й инъекции Золадекса. ЭМА выполнялась после обзорной ангиографии матки, которая позволяла определить уровень эмболизации. Консервативная миомэктомия была выполнена без вскрытия полости матки у 34 (79,1%) больных, с вхождением в полость матки – у 9 (20,9%). Послеоперационные осложнения выявлены у 5 (11,5%) больных.

Третий этап протекал без особенностей, однако отмечалось увеличение числа больных с клиническими проявлениями гипострогении. После окончания терапии Золадексом больных переводили на поддерживающую низкодозированную эстроген-гестагенную терапию од-

ним из эстроген-гестагенных препаратов – Жанин, Джес или Ярина, что позволило восстановить менструальноподобную реакцию у 38 (88,9%) пациенток уже через 2 месяца. У 6 (11,1%) пациенток цикл нормализовался через 4–5 месяцев. Мы оценили состояние эндо- и миометрия при УЗТ с применением конвексного датчика частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное исследование) и частотой 5–8 МГц (трансвагинальное исследование). Через 8–10 месяцев на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов проводили ультразвуковое исследование области малого таза в продольной, поперечной и косонаправленной проекциях. При осмотре в режиме «серой шкалы» оценивались размеры матки, наличие, величина, структура и локализация визуализируемых узлов, состояние полости матки, шейки и придатков матки. Особенности васкуляризации, с детальным изучением зоны операции, оценивались с помощью цветового доплеровского картирования и ЭД [11]. По данным обследования, в целом лечение признано эффективным у 49 (90,7%) больных, у 4 (7,4%) пациенток были вновь выявлены миоматозные узлы от 0,7 до 1,3 см в диаметре, скорее всего, не визуализируемые при ранних исследованиях. У одной пациентки определялись все ультразвуковые признаки аденомиоза матки. В последующий год наблюдения беременность наступила в 29 (53,7%) случаях наблюдений.

Обсуждение. Основываясь на данных литературы, можно заключить, что наилучшим терапевтическим сочетанием для лечения миомы матки в молодом возрасте являются агонисты ГнРГ и низкодозированные КОК, протективный эффект которых заключается в снижении риска рецидива миомы матки путем блокады прогестероновых рецепторов [12]. По данным Королевского колледжа врачей общей практики, относительный риск миомы матки у женщин, принимающих КОК, значительно ниже ($OR = 0,4$), чем у пациенток, никогда не исполь-

зовавших этот метод контрацепции. Оксфордское исследование Ассоциации планирования семьи с участием 535 женщин с миомой матки показало, что риск развития и роста миомы матки снижается при длительном приеме КОК, что, вероятнее всего, связано с гестагенным компонентом препаратов [13]. Многие препараты третьего и четвертого поколений группы КОК оказывают блокирующее действие на рецепторы прогестерона, что значительно тормозит пролиферативные процессы [14]. Целый ряд авторов указывают на самый важный прогностический аспект в лечении – правильную оценку пролиферативной активности. Без полноценного морфологического анализа узлов это сделать затруднительно [15], поэтому процент диагностических ошибок остается достаточно высоким. Для снижения частоты рецидивирования целесообразно применять комбинированные методы лечения с обязательным хирургическим вмешательством, поскольку при выраженных патологических нарушениях в матке только гормональная терапия, по-видимому, оказывается недостаточной и, как следствие, часто неэффективной. Полученные нами результаты лечения позволили сделать следующие выводы: применение гозерелина ацетата на дооперационном этапе привело к стабилизации пролиферативных процессов в матке и уменьшению размеров узлов, что обеспечило техническую возможность вылущивания миоматозных узлов с образованием минимальных рубцов на матке. Кроме того, короткие курсы гозерелина ацетата не вызывали развития стойкой аменореи, побочные эффекты хорошо компенсировались и не привели к снижению трудоспособности. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с применением препарата гозерелина ацетата, консервативной миомэктомии и пролонгированного приема комбинированных оральных контрацептивов. ◻

Золадекс®

гозерелин **3.6 мг**

позволяет женщине сохранить матку и реализовать ее репродуктивную функцию

- ✓ *достоверное уменьшение размеров матки и миоматозных узлов^{2,3,4,5}*
- ✓ *значительное снижение выраженности симптомов миомы матки¹*



Золадекс® — полноценное будущее

1. Краснопольский В.И. и соавт. Опубликованные в рецензир. журналах исследования №3, 1998.

2. Nito-Villar et al., Gynecol Laparosc 2004; 1(18): 462-467.

3. Benedetti G. et al., Fertil Steril 1996; 66:223-229.

4. Kulkarni A.J.M. et al., Br J Obst Gynaecol 1996; 103: 29-32.

5. Gertis J. et al., Hormone Research 1996; 65: 458-464.

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс»: 125284 Москва, ул. Белоярская, д.3, стр.1. Тел: +7495 7095699, факс: +7495 7995698, www.astrazeneca.ru.

Реклама

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
поиск, парки - в единичном графике

Zel 197-03-11



Клайра с естественным эстрадиолом: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАЦЕПЦИИ

Продолжающиеся разработки инновационных препаратов в области комбинированных оральных контрацептивов (КОК) привели к появлению препаратов с новыми компонентами и дозовыми режимами. Примером тому служит препарат Клайра, выход которого на российский рынок произвел очередной переворот в области пероральной контрацепции. Этот препарат, включающий комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста в уникальном дозовом режиме, является первым представителем нового класса препаратов, содержащих эстрадиол – гормон, идентичный эстрогену, образуемому в женском организме. Столь успешная комбинация эстрадиола с диеногестом, содержащаяся в Клайре, создавалась в течение последних 30 лет. Конечной целью научной разработки являлось повышение профиля безопасности препарата. Для того чтобы российские акушеры-гинекологи могли как можно подробнее обсудить инновационные особенности уникального контрацептива, компания «Байер» организовала тематический симпозиум – «Первые общественные слушания “Инновации в контрацепции: КОК без этинилэстрадиола”». Слушания прошли в рамках Международного конгресса «Ранние сроки беременности. Контрацепция».

«Первые общественные слушания “Инновации в контрацепции: КОК без этинилэстрадиола”»

Безопасность КОК – главный критерий выбора

Как отметил в своем выступлении профессор В.Е. РАДЗИНСКИЙ (зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н.), несмотря на широкий выбор и возможности современных контрацептивов, аборт по-прежнему



Профессор В.Е. Радзинский

25% молодых женщин делают аборт. Впоследствии у каждой четвертой развивается хронический эндометрит. Стоит ли потом удивляться, откуда у них невынашивание беременности.

остаются основным методом регулирования рождаемости в России. До настоящего времени соотношение количества родов к числу аборт практически составляет один к одному – на каждые 1,7 млн родов приходится 1,1 млн аборт. Причем 90 тыс. аборт делают молодые женщины в возрасте до 19 лет. И это – на фоне снижения на 7% репродуктивного потенциала страны и при наличии индекса депопуляции в 2,5 раза выше, чем в Западной Европе. «По официальным данным, 25% молодых женщин репродуктивного возраста делают аборт. Впоследствии у каждой четвертой развивается хронический эндометрит. Стоит ли потом удивлять-

ся, откуда у них невынашивание беременности. Что касается заболеваний беременных, ситуация с годами не улучшается. В лучшем случае она остается стабильной в отношении самых неблагоприятных для беременности болезней мочеполовой системы и системы кровообращения», – отметил Виктор Евсеевич.

Протективное влияние современных гормональных контрацептивов на репродуктивное здоровье общеизвестно: ОК предупреждают непланируемую беременность и ее осложнения, снижая акушерскую заболеваемость и смертность; регулируют менструальный цикл; купируют дисменорею; оказывают терапевтическое воздействие при синдроме поликистозных яичников, акне, предменструальном синдроме, анемии; снижают частоту госпитализаций и оперативных вмешательств по поводу кист яичников, апоплексии яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза, маточных кровотечений; снижают частоту рака эндометрия, яичников; сохраняют овариальный резерв. Не вызывает сомнений то, что планирование беременности с использованием рациональной контрацепции – это резерв улучшения репродуктивного здоровья женщины. «А теперь появился принципиально новый препарат с эстрогеном, идентичным натуральному, который мы ждали уже давно. Нам нужны новые препараты для того, чтобы расширить возможности контрацепции, уменьшить число побочных реакций и индивидуализировать подход к пациенту», – подчеркнула в начале своего выступления профессор В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ (зам. директора по науке ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», председатель Российского общества по контрацепции, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н.). Профессор познакомила участников симпозиума с результатами панъевропейского исследования по использованию контрацепции, в котором были опрошены 25590 женщин из разных стран, в том числе 6367 россиянок, в режиме on-line.

Оказалось, что 60% российских женщин репродуктивного возраста когда-либо использовали контрацептивные препараты, 30% из них – комбинированные оральные контрацептивы. Однако в настоящее время только 16% этих женщин применяют гормональные контрацептивы и только 9% – КОК. Основная причина отказа от контрацепции – неуверенность в ее безопасности (57%).

Маркетинговое исследование, проведенное в 2011 г. с целью выяснить отношение к гормональной контрацепции врачей и пациентов, показало следующие результаты: врачи высоко оценивают преимущество гормональной контрацепции, считая основной проблемой выбор наиболее безопасного и приемлемого препарата; для пациенток главным в КОК являются безопасность и хорошая переносимость. «Основное преимущество препаратов,

Симпозиум компании «Байер»

содержащих эстрадиол, в том, что они почти не оказывают системного эффекта, очень хорошо переносятся больными, прекрасно сбалансированы и являются достаточно приемлемыми по цене», – пояснила Вера Николаевна Прилепская в заключение.



Профессор В.Н. Прилепская

Врачи высоко оценивают преимущества гормональной контрацепции, считая основной проблемой выбор наиболее безопасного и приемлемого препарата; для пациенток главным являются безопасность и хорошая переносимость орального контрацептива.

Для того чтобы выяснить, какие требования предъявляют к современным комбинированным контрацептивам участники симпозиума, было проведено интерактивное голосование. Результаты, которые озвучил профессор В.Е. Радзинский, продемонстрировали: 64% врачей выбрали минимальную дозу эстрогена и гестагена, 55% – умеренное антигонадотропное действие, 91% – низкий риск изменения окислительного метаболизма, 71% – индекс Перля < 1,0, 74% – повышение плотности костной ткани, 97% специалистов проголосовали за уменьшение болей при менструации и снижение объема и продолжительности менструальной кровопотери, и практически все участники (98%) проголосовали за то, чтобы КОК не оказывал влияния или снижал массу тела.

Препарат Клайра и его инновационные особенности

По мнению профессора М.Б. ХАМОШИНОЙ (кафедра акушерства, гинекологии с курсом перинатологии РУДН, д. м. н.), создание препарата Клайра, обеспечивающего организм естественным эстрадиолом, можно считать настоящим открытием. По сути, это новый метод контрацепции. Разработка препарата Клайра – результат тщательных научных исследований. Путь к нему был долгим. Эволюция гормональной контрацепции, начавшаяся в 1960-е гг. с момента появления ОК, шла по пути снижения дозы и разработки веществ с высокой селективностью, которые позволяют благодаря новым сочетаниям и режимам применения добиться повышения не только противозачаточной эффективности, но и безопасности.

Камнем преткновения стала попытка достичь адекватного контроля цикла. Поиск возможности действительно эффективного контроля цикла был достаточно сложным, поскольку снижение дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) возможно только до определенного предела. «То же самое можно сказать и о монофазном режиме, когда сочетание эстрадиол/гестаген позволяло уменьшить влияние на гемостаз, снизить частоту и риск побочных эффектов, но все равно не давало идеального контроля. Какой выход? Было перепробовано множество вариантов – повышали дозу эстрогена, понижали дозу эстрогена или заменяли этинилэстрадиол на эстрадиол (Э2), изменяли режим, добавляли конкретный прогестаген, а точнее – диеногест. В ходе научных изысканий, длившихся более 30 лет, все монофазные схемы потерпели фиаско из-за слабого контроля кровотечения. В конце концов была разработана комбинация эстрадиола валерата (Э2В) и диеногеста в динамическом режиме дозирования, обеспечивающая надежную контрацепцию и хороший контроль цикла. Так появился новый препарат Клайра с эстрадиолом, идентичным натуральному», – пояснила Марина Борисовна Хамошина. Препарат может занять достойное место среди инновационных контрацептивов.

Далее докладчик более подробно остановилась на фармакологических особенностях компонентов Клайра – эстрадиола валерата и диеногеста. Эстрадиола валерат быстро всасывается в слизистой кишечника и практически полностью подвергается гидролизу до эстрадиола и валериановой кислоты.

В результате гидролиза мы получаем молекулу эстрадиола, идентичную той, которая циркулирует в периферической крови. Сравнительный анализ биологического воздействия эстрадиола валерата с этинилэстрадиолом показал, что воздействие 2 мг



«Первые общественные слушания “Инновации в контрацепции: КОК без этинилэстрадиола”»

Э2В на процесс овуляции, пролиферацию эндометрия и созревание клеток эпителия слизистой оболочки влагалища сопоставимо с 20 мкг ЭЭ, при этом влияние на синтез белков в печени менее выражено.



Профессор М.Б. Хамошина

Создание препарата Клайра, обеспечивающего организм естественным эстрадиолом, можно считать настоящим открытием.

Диеногест относится к прогестагенам последнего поколения. Он активирует только прогестероновые рецепторы, не имеет андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия и метаболически нейтрален благодаря отсутствию этинильного радикала. Гибридная молекула диеногеста сочетает в себе свойства 19-нортестостерона и производных прогестерона, благодаря чему он обладает более высокой способностью вызывать секреторную трансформацию эндометрия и выраженным антипролиферативным действием на эндометрий.

Завершая выступление, профессор М.Б. Хамошина подчеркнула, что новый препарат Клайра является единственным на сегодняшний день контрацептивом, содержащим комбинацию Э2В и диеногест в уникальном динамичном режиме дозирования, с высокой доказанной эффективностью, который уже зарегистрирован более чем в 20 странах мира.

Доказанные возможности препарата Клайра

Профессор Е.Н. АНДРЕЕВА (зав. отделением эндокринной гинекологии ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий», д. м. н.) акцентировала внимание участников симпозиума на клинических возможностях и преимуществах препарата Клайра с точки зрения доказательной медицины. В первую очередь она представила данные исследований профиля кровотечений при применении препарата Клайра, в которых он сравнивался с комбинированным препаратом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела (ЛНГ), у женщин 18–50 лет. Согласно результатам сводного анализа слепого рандомизированного исследования за 13 циклов, средняя продолжительность кровотечений отмены на цикл при применении Клайры значительно уменьшалась и составила 4,3 дня. Интенсивность кровотечений отмены была ниже у статистически значимо большего количества женщин, принимавших Клайру, и она имела легкий или слабый характер. Отсутствие кровотечений наблюдалось у 19% женщин по сравнению с 7% тех, кто принимал ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг. Отмечалось также и сокращение длительности кровотечений между циклами. «Можно сделать вывод, что Клайра обеспечивает стабильный менструальный цикл



Профессор Е.Н. Андреева

На сегодняшний день доказано, что Клайра обладает прекрасным профилем переносимости.

Симпозиум компании «Байер»

и уменьшение длительности и обильности менструальноподобного кровотечения», – отметила Елена Николаевна Андреева.

Препарат Клайра оказывает минимальное влияние на метаболизм липидов и углеводный обмен. Данные европейского исследования показали, что средняя масса тела на фоне применения препарата Клайра в течение 7 циклов остается неизменной. Клайра оказывает минимальное воздействие и на гемостатическую систему крови. Сравнительные исследования препарата Клайра и ЭЭ/ЛНГ подтвердили наличие лишь незначительных изменений гемостатических и метаболических характеристик. Но даже если Клайра и препарат сравнения вызывали небольшие изменения, в основном в пределах нормального диапазона, то влияние Клайры на различные параметры обмена веществ и гемостаза было меньшим. Однако чтобы определить, приведет ли это к лучшим клиническим результатам, необходимы дальнейшие исследования.

На сегодняшний момент доказано, что Клайра обладает прекрасным профилем переносимости: согласно объединенному анализу данных, препарат вызывает минимальное количество дискомфорта в молочной железе (4,9%), очень низкий процент маточных кровотечений (4,9%) и головной боли (3,1%). «Впрочем, все эти нежелательные явления не выходят за рамки тех, что уже описаны в наших стандартах ведения женщин, которые используют оральную контрацепцию, например, 4-го издания 2009 г.», – уточнила докладчик. Применение препарата Клайра характеризуется высокой приверженностью пациентов.

Доказательством тому служат данные открытого многоцентрового исследования с участием 1377 женщин в возрасте 18–50 лет, которые принимали препарат Клайра в течение 20 циклов. Вот его результаты: 1074 из 1377 женщин (78%) продолжали прием Клайры после 20 циклов использования; 79,5% женщин выразили высокую удовлетворенность в результате примене-

ния препарата; общий уровень приемлемости Клайры в исследовании был очень высоким и составил 97,1%. В целом препарат Клайра ассоциируется у женщин с положительным влиянием на эмоциональное и физическое здоровье.

Таким образом, препарат Клайра, отличающийся тремя важными характеристиками – наличием в составе эстрадиола валерата, идентичного натуральному эстрадиолу, и диеногеста с выраженным направленным действием на эндометрий, динамичным режимом дозирования, – обладает хорошим профилем безопасности. «Я буду рекомендовать препарат Клайра тем женщинам, которые избегали использования КОК и вообще гормональных средств, тем женщинам, которым категорически не рекомендован КОК с легким

Клайра, благодаря хорошему профилю безопасности, способен изменить в лучшую сторону ситуацию с применением КОК российскими женщинами.

андрогенным действием гестагена, женщинам после 40 лет и старше, в том числе женщинам после аборта. Хочу заметить, что успех нашей с вами работы зависит от трех факторов: это появление новых препаратов (фармакологическая индустрия), информированность врачей, чем мы сегодня и занимаемся, и, наконец, самый важный – информированность пациенток. Только объединив усилия специалистов фармкомпаний и врачей, мы получим желаемый результат и будем двигаться дальше», – подчеркнула профессор Е.Н. Андреева, завершая выступление. ❁

Дискуссия

В последующем за выступлениями «мозговом штурме», проведенном профессором В.Е. Радзинским, было определено отношение участников слушаний к уникальному контрацептиву. Зал единодушно решил, что появление препарата Клайра является настоящим прорывом в области контрацепции и одной из фармакологических инноваций. Более того, значительное большинство присутствовавших врачей выразили твердую уверенность в том, что Клайра, благодаря хорошему профилю безопасности, способен изменить в лучшую сторону ситуацию с применением КОК российскими женщинами.



**18–21 октября
2011 года**



**Российская ассоциация
специалистов
ультразвуковой
диагностики в медицине**

г. Москва
Крокус Конгресс Центр

Организаторы Съезда

- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Тематика Съезда

Тема 1. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии

Тема 2. Ультразвуковая диагностика в кардиологии

Тема 3. Ультразвуковая диагностика в ангиологии

Тема 4. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии

Тема 5. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии

Тема 6. Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных и молочных желез

Тема 7. Ультразвуковая диагностика в педиатрии

Тема 8. Ультразвуковая диагностика при травмах и заболеваниях опорно-двигательной системы и мягких тканей

Тема 9. Ультразвуковая диагностика в неврологии, офтальмологии и другие направления ультразвуковой диагностики

Тема 10. Инвазивные вмешательства под контролем ультразвука

Тема 11. Организационные вопросы ультразвуковой диагностики



VI Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

Контактная информация

- По вопросам научной программы
Кутепова Ирина Витальевна
e-mail: us.congress2011@yandex.ru
тел.: +7 (495) 518-63-93
- По вопросам размещения в гостинице
Ковалева Наталья
e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 114)
- По вопросам участия в выставке
Даутова Вероника
e-mail: veronika@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
- По вопросам регистрации участников и приема тезисов
Алтаева Очирма
e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 115)

МЭ МЕДИ Экспо



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

www.mediexpo.ru



Литература

Г.Б. ДИККЕ

Можно ли прерывать замершую беременность медикаментозным способом?

1. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // *Акушерство и гинекология*. 2001. № 3. С. 19–23.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 304 с.
3. Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Осипов А.В., Стожарова С.И. Вирусная инфекция в генезе неразвивающейся беременности в I триместре беременности // *Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы родовспоможения и репродуктивное здоровье женщин»*. СПб., 2008. С. 77–84.
4. Майскова И.Ю., Димитрова В.И. Восстановительная терапия после перенесенной неразвивающейся беременности // *РМЖ*. 2008. Т. 16. № 29. С. 1940–1942.
5. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. В.И. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Status Praesens, 2009. 480 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М., 2002.
7. Недоризанюк М.А. Гемостатические сдвиги при неразвивающейся беременности, их коррекция комплексным антиоксидантом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009. 27 с.
8. Бокарев И.Н. Проблема постоянного и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Как их понимать? // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000. № 2. С. 9–11.
9. Бышевский А.Ш., Недоризанюк М.А. и др. Изменение гемостаза при неразвивающейся беременности, их коррекция селмевитом // *Мед. наука и образование Урала*. 2007. № 4. С. 9–12.
10. Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Галушко М.Г., Забара Е.В., Зверева И.В., Недоризанюк А.Ю., Рудзевич М.А., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М. Гемостаз при неразвивающейся беременности, влияние антиоксиданта селмевита // *Успехи современного естествознания*. 2008. № 5. С. 83–83.
11. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больших с индуцированной гепарином тромбоцитопенией // *Терапевтический архив*. 1999. Т. 71. № 7. С. 72–76.
12. Полякова В.А., Карпова И.А. и др. Неспецифическая коррекция изменений гемостаза при заболеваниях, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов // *Мед. наука и образование Урала*. 2005. № 5. С. 56–58.
13. Карпова И.А., Винокурова Е.А., Недоризанюк М.А. Изменение гемостаза при малых акушерско-гинекологических операциях // *Мед. наука и образование Урала*. 2007. № 4. С. 30–33.
14. Полякова В.А. и др. Гемостаз и антиоксидантная активность плазмы крови при неразвивающейся беременности на фоне приема витаминов-антиоксидантов // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М., 2007. С. 201–202.
15. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Полякова В.А., Шаповалов П.Я., Забара Е.В., Зверева И.В., Карпова И.А., Недоризанюк М.А., Рудзевич А.Ю., Шаповалова Е.М. Неспецифическая коррекция изменений гемостаза при заболеваниях, протекающих с гиперкоагуляцией // *Фундаментальные исследования*. 2008. № 2. С. 29–30.
16. Шаповалов П.Я., Сулкарнаева Г.А., Зороастрова Н.Н. и др. Связь между влиянием витаминов на гемостаз и их антиоксидантной активностью // *Мед. наука и образование Урала*. 2005. № 5. С. 90–91.
17. Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Неразвивающаяся беременность // *Гинекология*. 2006. Т. 8. № 3. С. 4–7.
18. *World Health Organization (WHO). Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. Geneva: WHO, 2003.
19. El-Refaey H., Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol: a comparison between two dose regimens of misoprostol and their effect on blood pressure // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994. Vol. 101. № 9. P. 792–796.
20. Kahn J.G., Becker B.J., MacIsaac L., Amory J.K., Neuhaus J., Olkin I., Creinin M.D. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis // *Contraception*. 2000. Vol. 61. № 1. P. 29–40.
21. Ch. Fiala. Improving medical abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analog. Stockholm, 2005.
22. Frank P.I., Kay C.R., Scott L.M., Hannaford P.C., Haran D. Pregnancy following induced abortion: maternal morbidity, congenital abnormalities and neonatal death. Royal College of General Practitioners/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Joint Study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987. Vol. 94. № 9. P. 836–842.

С.А. ЛЕВАКОВ, Е.В. КОЖУРИНА, А.Г. КЕДРОВА, Н.С. ВАНКЕ **Профилактика и лечение анемического синдрома у беременных**

1. Клетки крови и костного мозга / Под ред. Г.И. Козинца. М.: МИА, 2004. С. 107–112.
2. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: МИА, 2004. С. 108–116.
3. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина, 2001. С. 29–34.
4. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. С. 390–410.
5. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1995. С. 34–37.
6. Волков В.С., Кириленко Н.П. Железодефицитные состояния // *Кардиология*. 1991. Т. 31. № 6. С. 64–67.
7. Гороховская Г.Н., Пономаренко О.П., Парфенова Е.С. Состояние сердечно-сосудистой системы при железодефицитных анемиях // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 1998. № 2. С. 34–37.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. М., 1999. С. 25–27.



**А.В. САБУРОВ, А.Д. НИКИФОРЦЕВА, Д.Е. ЦЫРЛИН,
Ю.В. ЮРКЕВИЧ**
**Методологические аспекты рациональной терапии
препаратами ФСГ в протоколах контролируемой
яичниковой гиперстимуляции**

1. *Oehninger S.* Ovulation induction in IVF // *Minerva Ginecol.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 137–156.
2. *Zarek S.M., Muasher S.J.* Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 8. P. 2449–2455.
3. *Loutradis D., Vomvolaki E., Drakakis P.* Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 374–378.
4. *Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzi T.B., Tarlatzis B.C.* Evidence-based management of poor ovarian response // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1205. P. 199–206.
5. *Jing Z., Yanping L.* Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2435.e13–5.
6. *Levy G., Lucidi R.S.* Thrombophilia and ovarian hyperstimulation syndrome: a case report // *Hawaii Med. J.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 97–98.
7. *Man B.L., Hui A.C.* Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome // *Hong Kong Med. J.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 155–156.
8. *Chan W.S.* The “ART” of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 21. № 3. P. 207–218.
9. *Delvigne A., Rozenberg S.* Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 559–577.
10. *Vlahos N.F., Gregoriou O.* Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1092. P. 247–264.
11. *Gera P.S., Tatpati L.L., Allemand M.C., Wentworth M.A., Coddington C.C.* Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 1. P. 173–178.
12. *Michaelson-Cohen R., Altarescu G., Beller U., Reens R., Halevy-Shalem T., Eldar-Geva T.* Does elevated human chorionic gonadotropin alone trigger spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome? // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 5. P. 1869–1874.
13. *Aboulghar M.A., Mansour R.T.* Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 275–289.
14. *Goldsmann M.P., Pedram A., Dominguez C.E., Ciuffardi I., Levin E., Asch R.H.* Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 63. № 2. P. 268–272.
15. *Tollan A., Holst N., Forsdahl F., Fadnes H.O., Oian P., Maltau J.M.* Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. № 2. P. 554–558.
16. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.* Ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 5. Suppl. P. S188–S193.
17. *Pellicer A., Miró F., Sampaio M., Gómez E., Bonilla-Musoles F.M.* In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20-desmolase deficiency // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 55. № 5. P. 970–975.
18. *Soares S.R., Gómez R., Simón C., García-Velasco J.A., Pellicer A.* Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 321–333.
19. *Rizk B., Aboulghar M., Smitz J., Ron-El R.* The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 1997. Vol. 3. № 3. P. 255–266.
20. *Manno M., Tomei F.* Renin-angiotensin system activation during severe OHSS: cause or effect? // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. № 2. P. 488.
21. *McClure N., Healy D.L., Rogers P.A., Sullivan J., Beaton L., Haning R.V. Jr., Connolly D.T., Robertson D.M.* Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome // *Lancet.* 1994. Vol. 344. № 8917. P. 235–236.
22. *Gómez R., Simón C., Remohí J., Pellicer A.* Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 68. № 6. P. 2164–2171.
23. *Wang T.H., Horng S.G., Chang C.L., Wu H.M., Tsai Y.J., Wang H.S., Soong Y.K.* Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 7. P. 3300–3308.
24. *Nardo L.G., Cheema P., Gelbaya T.A., Horne G., Fitzgerald C.T., Pease E.H., Brison D.R., Lieberman B.A.* The optimal length of “coasting protocol” in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization // *Hum. Fertil. (Camb.).* 2006. Vol. 9. № 3. P. 175–180.
25. *D’Angelo A., Amso N.* “Coasting” (with holding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 3. CD002811.
26. *Huddleston H.G., Racowsky C., Jackson K.V., Fox J.H., Ginsburg E.S.* Coasting vs cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 4. P. 1259–1262.
27. *Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.* Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 5. P. 640–649.
28. *Bellver J., Muñoz E.A., Ballesteros A., Soares S.R., Bosch E., Simón C., Pellicer A., Remohí J.* Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 11. P. 2283–2288.
29. *Ando H., Furugori K., Shibata D., Harata T., Murata Y., Mizutani S.* Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 1219–1222.
30. *Ata B., Yakin K., Alatas C., Urman B.* Dual renin-angiotensin blockade and total embryo cryopreservation is not a risk-free strategy in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 3. P. 531–536.



Литература

31. Gomez R., Gonzalez-Izquierdo M., Zimmermann R.C., Novella-Maestre E., Alonso-Muriel I., Sanchez-Criado J., Remohi J., Simon C., Pellicer A. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147. № 11. P. 5400–5411.
32. Carizza C., Abdelmassih V., Abdelmassih S., Ravizzini P., Salgueiro L., Salgueiro P.T., Jine L.T., Nagy P., Abdelmassih R. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study // *Reprod. Biomed. Online*. 2008. Vol. 17. № 6. P. 751–755.
33. Várnagy A., Bódis J., Márfai Z., Wilhelm F., Busznyák C., Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 93. № 7. P. 2281–2284.
34. Quintana R., Kocow L., Marconi G., Young E., Yovanovich C., Paz D.A. Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by meloxicam decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 90. № 4. Suppl. P. 1511–1516.
35. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. Vol. 86. № 6. P. 2607–2618.
36. Bodri D., Guillen J.J., Galindo A., Mataro D., Pujol A., Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study // *Fertil. Steril*. 2009. Vol. 91. № 2. P. 365–371.
37. Galindo A., Bodri D., Guillén J.J., Colodrón M., Vernaev V., Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial // *Gynecol. Endocrinol*. 2009. Vol. 25. № 1. P. 60–66.
38. Lanzendorf S.E. Developmental potential of in vitro- and in vivo-matured human oocytes collected from stimulated and unstimulated ovaries // *Fertil. Steril*. 2006. Vol. 85. № 4. P. 836–837.
39. Suikkari A.M. In-vitro maturation: its role in fertility treatment // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 20. № 3. P. 242–248.
40. Son W.Y., Chung J.T., Demirtas E., Holzer H., Sylvestre C., Buckett W., Chian R.C., Tan S.L. Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vivo matured oocytes retrieved // *Reprod. Biomed. Online*. 2008. Vol. 17. № 1. P. 59–67.
41. Son W.Y., Chung J.T., Chian R.C., Herrero B., Demirtas E., Elizur S., Gidoni Y., Sylvestre C., Dean N., Tan S.L. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVM cycles // *Hum. Reprod*. 2008. Vol. 23. № 9. P. 2010–2016.
42. Ozdegirmenci O., Dilbaz S., Cinar O., Aydin S., Beydilli G., Cakir L., Guven E.S., Akyol M., Haberal A. Can serum oestradiol be a predictor of quality of oocytes and embryos, maturation of oocytes and pregnancy rate in ICSI cycles? // *Gynecol. Endocrinol*. 2011. Vol. 27. № 4. P. 279–285.
43. Libório A.B., Mendoza T.R., Esmeraldo R.M., Oliveira M.L., Nogueira Paes F.J., Silva Junior G.B., Daher E.F. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: Long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin // *Int. Immunopharmacol*. 2011. Aug. 9. [Epub. ahead of print].
44. Farley Ordovensky Staniec J., Webb N.J. Utilization of infertility services: how much does money matter? // *Health Serv. Res*. 2007. Vol. 42. № 3. Suppl. 1. P. 971–989.
45. Koivurova S., Hartikainen A.L., Gissler M., Hemminki E., Klemetti R., Järvelin M.R. Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods // *Hum. Reprod*. 2004. Vol. 19. № 12. P. 2798–2805.
46. Neumann P.J., Gharib S.D., Weinstein M.C. The cost of a successful delivery with in vitro fertilization // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 331. № 4. P. 239–243.

В.А. ПОТАПОВ

Опыт использования гигиенического средства Гинофит в коррекции кислотности влагалища у женщин репродуктивного возраста с отрицательным посткоитальным тестом

1. Михалевич С.И. Преодоление бесплодия: диагностика, клиника и лечение. Минск: Белорусская наука, 2002. 191 с.
2. Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы. М.: Медицинская литература, 2009. 256 с.
3. Пишеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М.: Медицина, 1991. 320 с.

Т.А. МАКАРЕНКО, И.Н. ПРОТАСОВА

Дифференцированный подход к выбору антибактериальной терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Борщева Е.В. Этиотропное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 8. № 3. С. 68–72.
2. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Молоткова Е.Д., Степанов В.В., Бахаев В.В., Будаев А.И. Принципы диагностики и рациональной антибиотикотерапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 47–55.
3. Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопопова Л.В. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 32–36.
4. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология. 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс, 2006. 304 с.
5. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 405 с.
6. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 2007. 160 с.
7. Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов // *Акушерство и гинекология*. 2007. № 4. С. 65–68.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Полимаг, 2002. 190 с.
9. Fung-Tomc J.C., Minassian B., Kolek B., Huczko E., Aleksunes L., Stickle T., Washo T., Gradelski E., Valera L., Bonner D.P. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756 // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000. Vol. 44. № 12. P. 3351–3356.
10. Jones R.N., Deshpande L.M., Erwin M.E., Barrett M.S., Beach M.L.



Литература

- Anti-gonococcal activity of gemifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains and a comparison of agar dilution and Etest methods // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 45. Suppl. 1. P. 67–70.
11. *Hamasuna R., Jensen J.S., Osada Y.* Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. № 11. P. 4938–4939.
 12. *Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C.* Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.
 13. *MacGowan A.P., Bowker K.E., Holt H.A., Wootton M., Reeves D.S.* Bay 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone: comparative in-vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. Vol. 40. № 4. P. 503–509.
 14. *Stass H., Kubitzka D., Aydeniz B., Wallwiener D., Halabi A., Gleiter C.* Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 102. № 2. P. 132–136.
 15. *Stass H., Dalhoff A., Kubitzka D., Schühly U.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. Vol. 42. № 8. P. 2060–2065.
 16. *Stein G.E., Schooley S., Tyrrell K.L., Citron D.M., Nicolau D.P., Goldstein E.J.* Serum bactericidal activities of moxifloxacin and levofloxacin against aerobic and anaerobic intra-abdominal pathogens // *Anaerobe.* 2008. Vol. 14. № 1. P. 8–12.
 17. *Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M., Vojtko C., McDonald E.J., Fernandes P.B.* Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988. Vol. 32. № 11. P. 1710–1719.
 18. *Donati M., Pollini G.M., Sparacino M., Fortugno M.T., Laghi E., Cevenini R.* Comparative in vitro activity of garenoxacin against *Chlamydia* spp. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. Vol. 50. № 3. P. 407–410.
 19. *Pascual A., García I., Ballesta S., Perea E.J.* Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. Vol. 43. № 1. P. 12–15.
 4. *Pangal A., Costăchescu G., Aldea M.J.* Endometrial hyperplasia, diagnosis. Clinical, paraclinical exam and management // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010. Vol. 114. № 2. P. 445–449.
 5. *Бочкарева Н.В.* Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2007. 40 с.
 6. *Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М.* Предрак и начальный рак эндометрия. М.: МИА, 2005. 136 с.
 7. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
 8. *Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
 9. *Лубнин Д.М., Тихомиров А.Л.* Принципы лечения миомы матки: от агонистов ГнРГ до эмболизации маточных артерий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005. Т. 4. № 4. С. 76–82.
 10. *Михельсон А.Ф., Романовская А.Г.* Дифференцированный подход к применению бусерелина у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия // *Фундаментальные исследования.* 2007. № 12. С. 25.
 11. *Панкратов В.В., Бахтияров К.Р., Клиндухов И.А.* Комбинированное лечение больных предраком эндометрия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2004. Т. 3. № 4. С. 23–26.
 12. *Уланкина О.Г., Саркисов С.Э., Хужокова И.Н.* Гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в перименопаузальном периоде // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2009. № 2. С. 69–72.
 13. *Diagnostic Immunopathology / Ed. by R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey.* New York: Raven Press, 1995.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН
Прогнозирование и профилактика рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА, Н.А. ЛИТВИНОВА, Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ
Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия

1. *Бугрова Т.И., Черевинник Ж.В.* Использование бусерелина в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* 2004. № 1. С. 15–16.
2. *Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Кучукова М.Ю.* Диагностика и лечение полипов эндометрия // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2009. Т. 8. № 1. С. 102–106.
3. *Мустафаева А.С.* Оптимизация тактики ведения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Алматы, 2010. 24 с.

1. *Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г.* Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // *Проблемы репродукции.* 2007. № 1. С. 21–25.
2. *Аишафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
3. *Антонова И.Б.* Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
4. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с.
5. *Гуриев Т.Д.* Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005. 294 с.*
6. *Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Ежова Л.С.,*



Литература

- Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. 2010. № 4. С. 7–12.
7. Карселадзе А.И. Современные тенденции и перспективы развития гинекологической онкоморфологии // Акушерство и гинекология. 2006. № 1. Прил. С. 47–51.
 8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
 9. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011. 468 с.
 10. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г., Антонева И.И., Хаджимба А.С., Нахушев З.Х. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 4. С. 496–501.
 11. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичской гиперплазии эндометрия // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 1. С. 52–59.
 12. Пашков В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 48 с.
 13. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. № 4. С. 38–42.
 14. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Особенности процессов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в клинико-морфологических вариантах миомы матки у больных молодого возраста // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 4.
 15. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
 16. Sakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. (Elite Ed). 2009. Vol. 1. P. 429–443.
 17. Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D., Chen W.S., Guzman G., Yang X., Di Cristofano A., Pandolfi P.P., Hay N. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten[±] mice // Genes Dev. 2006. Vol. 20. P. 1569–1574.
 18. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer // Nat. Med. 2005. Vol. 11. № 1. P. 63–70.
 19. Grünwald V., DeGraffenried L., Russel D., Friedrichs W.E., Ray R.B., Hidalgo M. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells // Cancer Res. 2002. Vol. 62. № 21. P. 6141–6145.
 20. Rubatt J.M., Slomovitz B.M., Burke T.W., Broadus R.R. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99. № 2. P. 472–476.
 21. Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K. Endometrial cancer // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322. № 1. P. 53–61.
 22. Sivridis E., Giatromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57. № 8. P. 840–844.
 23. Angelow S., Ahlstrom R., Yu A.S. Biology of claudins // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 295. № 4. P. F867–F876.

**С.А. ЛЕВАКОВ, А.Г. КЕДРОВА, Е.В. КОЖУРИНА,
Н.С. ВАНКЕ**

**Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном
лечении молодых больных миомой матки**

1. Урманчеева А.Ф. Пути улучшения диагностики, лечения и постановки прогноза саркомы тела матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1994. С. 42–44.
2. Леваков С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
3. Wang Y., Matsuo H., Kurachi O., Maruo T. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 146. № 3. P. 447–456.
4. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. 2003. № 4. С. 110–118.
5. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. М.: МИА, 2002. 256 с.
6. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
7. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Проблемы репродукции. 2003. № 3. С. 27–31.
8. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. и др. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей. М., 2004. 12 с.
9. Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 136 с.
10. Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 39–42.
11. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. С. 298–300.
12. Мнацаканян Л.К., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Захарова Т.И. Ультразвуковая диагностика лейомиосарком матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 62–66.
13. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 346 с.
14. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., Stampfer M.J., Hunter D.J. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // Fertil. Steril. 1998. Vol. 70. № 3. P. 432–439.
15. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2003. 560 с.

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по акушерству и гинекологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города, воспользуйтесь нашим предложением или, **СКОРО**, виртуальным магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто – позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190 или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194 или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)
курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)
почтой (для регионов)

ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)
наличными курьеру (для регионов)
предоплата (оплата квитанции в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа •

Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____

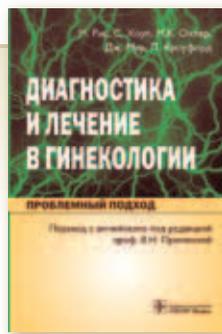


Цена 1200 рублей
(без учета доставки)

**Акушерство и гинекология.
Дифференциальная
диагностика от А до Я**

ГЭОТАР, 2010,
400 с., переплет

В руководстве подробно описаны патологические состояния, встречающиеся в практике акушера-гинеколога. Различные патологические состояния с характерными симптомами размещены в алфавитном порядке. Клинические признаки и симптомы проиллюстрированы цветными фотографиями, а порядок изложения вероятных диагнозов зависит от того, насколько они характерны для того или иного заболевания.



Цена 550 рублей
(без учета доставки)

**Диагностика и лечение
в гинекологии.
Проблемный подход**

ГЭОТАР, 2010,
320 с., обложка

Руководство охватывает широкий круг вопросов, касающихся нарушений менструального цикла и течения менопаузы, фертильности и контрацепции. Отдельные главы книги посвящены неотложным ситуациям в гинекологии, расстройствам сексуального характера, урогенитальным заболеваниям, профилактике и скрининговому обследованию у женщин, а также особенностям диагностики и лечения у них злокачественных новообразований. В руководстве рассматриваются как медикаментозные, так и хирургические методы лечения.



Цена 2100 рублей
(без учета доставки)

**Национальное руководство.
Гинекология + CD**

ГЭОТАР, 2010,
1072 с., переплет

В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали ведущие специалисты акушеры-гинекологи: сотрудники НЦАГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий, МГМСУ, РГМУ, НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН, ПМГМУ им. И.М. Сеченова, МОНИИАГ, РМАПО, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена и др.

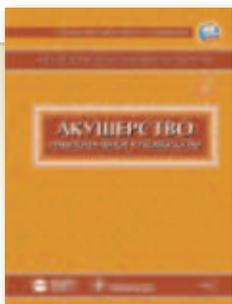


Цена 1350 рублей
(без учета доставки)

**Рациональная фармакотерапия
в акушерстве, гинекологии
и неонатологии. В 2 томах.
Том 1. Акушерство, неонатология.
2-е изд., испр. и доп.**

ГЭОТАР, 2010,
784 с., переплет

Во втором, исправленном и дополненном, издании руководства приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в акушерстве и неонатологии. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация.



Цена 2100 рублей
(без учета доставки)

**Национальное руководство.
Акушерство + CD**

ГЭОТАР, 2010,
1200 с., переплет

Книга содержит информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В национальном руководстве равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и хирургическим методам лечения, подробно представлены клинические рекомендации по всем основным синдромам и заболеваниям. В подготовке книги участвовали сотрудники Научного центра акушерства и гинекологии, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Российского государственного медицинского университета, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, Российского университета дружбы народов, Российской медицинской академии последипломного образования, Московского государственного медико-стоматологического университета.



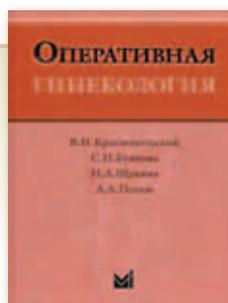
Цена 1350 рублей
(без учета доставки)

**Рациональная фармакотерапия
в акушерстве, гинекологии
и неонатологии. В 2 томах.
Том 2. Гинекология. 2-е изд., испр. и доп.**

ГЭОТАР, 2010,
736 с., переплет

Под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих

Во втором, исправленном и дополненном издании руководства приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая индивидуальный выбор лекарственного средства и схемы лечения. Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации. 1-е издание выходило под заглавием «Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии».

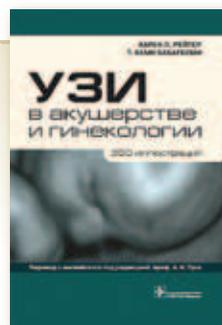


Оперативная гинекология

Медпресс-информ, 2010,
320 с., переплет

Книга посвящена хирургическому лечению различных гинекологических заболеваний. Представлена анатомия женских половых органов, передней брюшной стенки, тазового дна. Особое внимание уделено определению показаний к операции, принципам выбора доступа, объема хирургического вмешательства, классическим, инновационным хирургическим технологиям, профилактике послеоперационных осложнений.

Цена 1400 рублей
(без учета доставки)



УЗИ в акушерстве и гинекологии

Рейтер К.Л., Бабагбем Т.К. Перевод с англ. /
Под ред. А.И. Гуса
ГЭОТАР, 2011, 304 с., переплет

Руководство посвящено ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии и для сравнения включает изображения, полученные при трехмерном УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Издание содержит 350 высококачественных, прекрасно подготовленных УЗ-изображений, характерных для всевозможных патологических состояний, с которыми сталкиваются врачи-гинекологи в повседневной практике. Особое значение придается дифференциальной диагностике.

Цена 1700 рублей
(без учета доставки)



Неотложные состояния в акушерстве (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др.
ГЭОТАР, 2011, 784 с., переплет

Руководство посвящено одной из основных и актуальных проблем практического акушерства и перинатологии, неотложным состояниям в акушерской практике и связанной с ними антенатальной охране плода. В книге описаны методы диагностики в акушерстве, физиология и патология гемостаза во время беременности, плацентарная недостаточность и патологии околоплодной среды. Подробно рассмотрены экстрагенитальная патология и ее влияние на течение беременности, особенности анестезии в акушерстве. Отдельные главы посвящены преэклампсии (эклампсии) — интенсивной терапии, роли кесарева сечения в перинатальном акушерстве, кровотечениям во время беременности, в родах и послеродовом периоде, эмболическим осложнениям и гнойно-септическим заболеваниям в акушерстве.

Цена 900 рублей
(без учета доставки)



Руководство по контрацепции

Под ред. В.Н. Прилепской
Медпресс-информ, 2010,
448 с., переплет

В настоящем руководстве по контрацепции представлены все аспекты современных методов предохранения от беременности. В разделе о гормональных методах контрацепции особое внимание уделено рилизинг-системам, которые для некоторых категорий женщин могут стать альтернативными методами предохранения от беременности, а также применению контрацептивных гормонов для лечения и профилактики гинекологических заболеваний. В руководстве также представлены особенности контрацепции в различные периоды жизни женщины и при некоторых эндокринных заболеваниях. Отдельная глава посвящена вопросам мужской контрацепции. Внимание читателей обращено на особенности обследования и наблюдения до и в процессе контрацепции, а также на методику и организацию консультирования пациенток.

Цена 850 рублей
(без учета доставки)

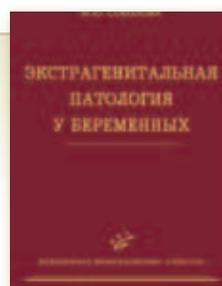


Методы исследования, пособия и типичные операции в акушерстве и гинекологии

Колгушкина Т.Н.
МИА, 2010, 272 с., обложка

В книге подробно описаны специальные и дополнительные методы исследования, применяемые в акушерстве и гинекологии. В разделе «Акушерство» содержатся конкретные практические рекомендации по диагностике беременности, течению родов, акушерскому пособию и ведению после родов периода. Описаны отдельные виды акушерской патологии, техника типичных оперативных вмешательств в акушерстве. В разделе «Гинекология» приводятся лечебные и диагностические приемы, техника их выполнения. Отдельное внимание уделено типичным гинекологическим операциям. Большое количество иллюстраций наглядно сопровождает текст.

Цена 350 рублей
(без учета доставки)



Экстрагенитальная патология у беременных: Руководство для врачей

Соколова М.Ю.
МИА, 2011, 336 с., переплет

В руководстве рассматриваются вопросы, связанные с современными принципами диагностики, особенностями клинического течения, лечения и профилактики наиболее распространенных в акушерской практике заболеваний внутренних органов.

Представлены сведения по неотложным состояниям и стандартам оказания медицинской помощи беременным, относящимся к категории высокого риска, а также особенностям применения лекарственных препаратов в разные сроки гестационного периода и лактации. Даны квалифицированные рекомендации по сохранению здоровья матери и ее будущего ребенка.

Цена 600 рублей
(без учета доставки)

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера (после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ!!!! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» ОБЯЗАТЕЛЬНО указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум-Медиа»

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

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-АГ от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)





«Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение возрастных проблем женского здоровья»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Дата проведения: **27 октября 2011 года**

Место проведения: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2,
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, конференц-зал (корпус 15)

Начало регистрации: **9:00**

Начало конференции: **10:00**

Проводится выставочная экспозиция «Медэкспо».

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения
Московской области
ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Факультет усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Группа компаний «Медфорум»

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:

Журнал «Эффективная
фармакотерапия.
Эндокринология»



Журнал «Эффективная
фармакотерапия.
Гинекология»



Журнал «Вестник
семейной медицины»



Журнал «Hi+Med»



В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

Влияние депрессии на общее состояние здоровья женщины в постменопаузальном периоде
Проблемы климактерия и менопаузы и их коррекция
Синдром недержания мочи в постменопаузальном периоде
Хрупкое равновесие между факторами риска и потенциальной пользой гормональной терапии в постменопаузальном периоде
Остеопороз и остеопоротические переломы
Проблемы выявления и профилактики остеопороза в работе врача общей практики. Остеоскрининг
Внекостные эффекты кальция и витамина D₃
Рентгеновская денситометрия
Эндопротезирование при остеопорозе
Атеросклероз у женщины

Участие в конференции бесплатное. **Всем слушателям конференции будет вручен СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА.**

Для участников конференции организован кофе-брейк.

Дополнительная информация по телефону: **(495) 234-07-34**

Клайра

Контрацепция в гармонии с женской природой

- содержит эстрадиол, идентичный натуральному
- диеногест максимально приближен к природному прогестерону
- режим дозирования соответствует естественному менструальному циклу



Реклама

Краткая инструкция по применению

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

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

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

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

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

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

Подробная информация содержится в инструкции по применению.



Bayer HealthCare

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WH.04.2011.0051