

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

11
2014*акушерство и
гинекология №1*

Клинические исследования

Сравнение эффективности натуральных эстрогенов и фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома

Как предупредить акушерские осложнения у беременных с хронической почечной недостаточностью?

Лекции для врачей

Современные методы диагностики заболеваний молочных желез у женщин

Медицинский форум

Проблема вагинальных инфекций как следствие нарушений микробиома влагалища

Искусственное прерывание беременности: международные рекомендации и российские реалии



Гинофлор Э

Инновационный препарат для восстановления нормального биоценоза влагалища



- Жизнеспособные лактобактерии для восстановления микрофлоры влагалища и микродоза эстриола для создания условий для жизнедеятельности лактобактерий
- Снижает частоту возникновения рецидива влагалищных инфекций после противомикробной терапии в 1,5 раза¹



Гинофлор Э применяется для восстановления нормальной микрофлоры влагалища:

- Бактериальный вагиноз
- Неспецифический вульвовагинит
- Урогенитальные инфекции и заболевания, передаваемые половым путем
- Атрофический вагинит

1. Lauritzen, C., Graf, F. and Mucha, M. (1984) Wiederherstellung des physiologischen Vaginalmilieus mit D-ferlein-Keimen und Oestriol. Der Frauenarzt 4, 5-8.
Производитель: "Мединова Лтд.", Швейцария для ООО "Инвар", Россия
тел.: (495) 534-6002, www.invar.ru

Эффективная
фармакотерапия. 11/2014.
Акушерство
и гинекология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»:

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты С. ЕВСТАФЬЕВА, А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 20 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.efhj.ru.

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).**

Содержание

Клинические исследования

И.Г. НИКОЛЬСКАЯ, Е.И. ПРОКОПЕНКО, А.В. ВАТАЗИН, С.В. НОВИКОВА,
А.В. МИКАЕЛЯН, Н.Е. БУДНИКОВА, В.М. ГУРЬЕВА, Т.С. БУДЫКИНА,
И.И. БОЧАРОВА, М.С. КРУПСКАЯ

Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности:
осложнения и исходы

4

С.Э. АРАКЕЛОВ, Е.В. ДМИТРИЕВА, И.М. ОРДИЯНЦ

Особенности состояния здоровья и качества жизни женщин, получающих
заместительную гормональную терапию в постменопаузе

16

П. КЕЛЛИ, Дж. МакПАРТЛИН, М. ГОГГИНЗ, Д.Г. ВАЙР, Дж.М. СКОТТ

Неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке: исследования
непосредственных эффектов вещества у людей, употребляющих обогащенные
продукты питания и добавки

22

Лекции для врачей

Ч.Н. МУСТАФИН, И.В. КУЗНЕЦОВА

Современная диагностика заболеваний молочных желез

32

Медицинский форум

III Конференция с международным участием

«Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

Микробиом влагалища и вагинальные инфекции:

современный взгляд на проблему

40

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Септические абортс предотвратимы

46

XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

V Съезд акушеров-гинекологов России

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Баллонная тампонада Жуковского в профилактике

и лечении послеродовых кровотечений

54

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

N.Yu. ARBATSKAYA, V.Ye. BALAN,

O.A. GROMOVA, S.A. LEVAKOV,

I.O. MAKAROV, I.B. MANUKHIN,

L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,

T.V. OVSYANNIKOVA, O.A. SAPRYKINA,

I.S. SIDOROVA, N.A. TATAROVA,

Ye.V. UVAROVA, N.V. VARTAPETOVA

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

Ye. KONEVA

kakoneva@yandex.ru

Contents

Clinical trials

I.G. NIKOLSKAYA, Ye.I. PROKOPENKO, A.V. VATAZIN, S.V. NOVIKOVA,
A.V. MIKAYELYAN, N.Ye. BUDNIKOVA, V.M. GURYEVA, T.S. BUDYKINA,
I.I. BOCHAROVA, M.S. KRUPSKAYA
Pregnancy management in women with chronic kidney disease: complications
and outcomes 4

S.E. ARAKELOV, Ye.V. DMITRIYEVA, I.M. ORDİYANTS
Health status and quality of life of postmenopausal women
on hormone replacement therapy 16

P. KELLY, J. McPARTLIN, M. GOGGINS, D.G. WEIR, J.M. SCOTT
Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming
fortified food and supplements 22

Clinical lecture

Ch.N. MUSTAFIN, I.V. KUZNETSOVA
Current methods of diagnosis of breast diseases 32

Medical forum

*III Conference with International Participation 'Infections and Infections Control
in Obstetrics and Gynecology'*
Satellite Symposium sponsored by Invar
Current view on vaginal microbiom and vaginal infections 40

Satellite Symposium sponsored by Pentkroft Pharma
Septic abortions are preventable 46

*XIV Russian National Scientific Forum Mother and Child
V Congress of Obstetricians and Gynecologist of Russia*
Satellite Symposium sponsored by Pentkroft Pharma
Zhukovsky intrauterine balloon tamponade for the prevention
and management of postpartum hemorrhages 54

14-15
марта 2014
Москва

RUS  **SSCO**

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

ВЕСЕННЯЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO РАК ШЕЙКИ МАТКИ

В ПРОГРАММЕ:

- ✦ скрининг рака шейки матки
- ✦ правильный выбор хирургического лечения
- ✦ место лучевой терапии
- ✦ лекарственное лечение
- ✦ наилучшие методы диагностики и оценки лечения
- ✦ паллиативная помощь

Место проведения:

Москва, ул. Моховая, 15/1, стр.1, гостиница «Националь»,
конференц-зал «Петровский»

Докладчики:

российские и зарубежные
специалисты

Организаторы:

Общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO)
Ассоциация онкологов России

www.rosoncoweb.ru

¹Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

²Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы

И.Г. Никольская¹, Е.И. Прокопенко², А.В. Ватазин², С.В. Новикова¹,
А.В. Микаелян¹, Н.Е. Будникова², В.М. Гурьева¹, Т.С. Будыкина¹,
И.И. Бочарова¹, М.С. Крупская¹

Адрес для переписки: Ирина Георгиевна Никольская, guzmoniiag@gmail.com

Представлены результаты исследования осложнений и исходов беременности женщин, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) III стадии и хронической почечной недостаточностью (ХПН). Проанализированы изменения уровня креатинина, суточной протеинурии, гемоглобина и артериального давления в разные сроки гестации и после родов. Установлено, что наиболее частыми акушерскими осложнениями у беременных с ХПН являются присоединение преэклампсии (гестоза) и развитие фетоплацентарной недостаточности, которые требуют преждевременного родоразрешения этих пациенток. У женщин с ХБП III стадии при стабильной функции почек, в отсутствие тяжелой артериальной гипертензии и обострения заболевания почек на момент наступления беременности, вероятность благоприятного исхода беременности повышается при интенсивном совместном наблюдении пациенток акушером-гинекологом и нефрологом на стадии планирования и на протяжении всей беременности, а также при условии профилактики преэклампсии начиная с ранних сроков беременности.

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, ранняя профилактика акушерских осложнений, исходы

Введение

В XXI веке мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – широкой распространенностью хронических болезней сердца, легких, почек, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Борьба с хроническими заболеваниями имеет не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение ввиду крайне негативного влияния этих заболеваний на здоровье населения и колоссальных затрат на лечение сопутствующих осложнений [1]. Интерес к хронической болезни почек (ХБП) значительно вырос в начале XXI века, когда были опубликованы данные крупных эпидемиологических исследований, выявляющих высокую частоту нарушений функции почек в популяции и неспособность диализных служб по всему миру справиться с потоком пациентов, находящихся на терминальной стадии почечной недостаточности. В 2002 г. Комитет «Инициатива



по качеству лечения и исходам заболеваний почек» Национального почечного фонда США (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation, KDOQI-KNF) разработал концепцию ХБП и предложил устанавливать диагноз ХБП на основании следующих критериев [2]:

- любые клинические или лабораторные маркеры повреждения почек, включая изменение состава мочи и крови, подтвержденные с интервалом не менее 3 месяцев (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, микроальбуминурия и др.);
- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно, во время прижизненного морфологического исследования или с помощью визуализирующих методов обследования (ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, магнитно-резонансная томография);
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин (при расчете на стандарт площади поверхности тела человека 1,73 м²) в течение 3 месяцев и более, в отсутствие других признаков повреждения почек;
- трансплантация почки в анамнезе, вне зависимости от СКФ, наличия или отсутствия маркеров повреждения почечной ткани.

KDOQI в 2002 г. также разработана расширенная классификация стадий ХБП, которая в настоящее время является международной. Согласно данной классификации выделяют 5 стадий заболевания. Начиная со II стадии ХБП у пациентов уже могут проявляться начальные признаки снижения функции почек, усиливающиеся по мере прогрессирования вызвавшего ее заболевания. При III и IV стадиях ХБП (СКФ менее 60 мл/мин, но более 15 мл/мин) у пациентов имеется хроническая почечная недостаточность (ХПН), которую еще можно лечить консервативно, не прибегая к проведению заместительной терапии.

Пациенты с V стадией ХБП (терминальная стадия ХПН, СКФ менее 15 мл/мин) нуждаются в проведении заместительной терапии.

Беременность и ХБП

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохранной их функции (ХБП I стадии) сопровождается повышенной по сравнению с показателем в общей популяции частотой акушерских и перинатальных осложнений, в том числе преждевременных родов; зачастую эти осложнения обуславливают увеличение числа случаев родоразрешения путем кесарева сечения и потребности новорожденных в интенсивной терапии [3]. С ухудшением функции почек растет частота этих осложнений, то есть стадия ХБП наряду с артериальной гипертензией и протеинурией более 1 г/сут является фактором риска неблагоприятного исхода для матери и новорожденного [4–6].

Следует отметить, что еще в середине XX века беременность у пациенток со сниженной функцией почек была практически бесперспективной. С течением времени исходы беременности у женщин с ХБП и ХПН улучшались. Так, если в 1950 г. на долю перинатальной смертности в группе пациенток с уровнем креатинина в сыворотке 1,5–3,0 мг/дл (132,5–265 мкмоль/л) приходилось 58%, а при уровне креатинина более 3,0 мг/дл (более 265 мкмоль/л) – 100%, то к 1980 г. данный показатель снизился до 10 и 53% соответственно [7]. По обобщенным данным 1985–2007 гг., у женщин с уровнем креатинина в сыворотке 125–180 мкмоль/л перинатальная смертность была равна 5%, частота стойкой потери почечной функции в послеродовом периоде более чем на 25% от исходной и развития терминальной стадии ХПН через 1 год после родов составила соответственно 20 и 2%. При уровне креатинина более 180 мкмоль/л эти показатели достигали 10, 50 и 35% соответственно [8]. Таким образом, вероятность благоприятного исхода беременности даже

при уровне креатинина в сыворотке крови 125–180 мкмоль/л (ХБП III стадии) достаточно велика.

Эти и другие данные легли в основу действующего приказа Минздравсоцразвития России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», согласно которому основанием для прерывания беременности служит ХПН любой этиологии с уровнем креатинина в крови до беременности более 200 мкмоль/л или с прогрессирующим нарастанием уровня креатинина в крови до этого показателя в любой срок беременности [9].

При ухудшении функции почек значимой проблемой у больных с ХБП является более высокая по сравнению со здоровыми женщинами частота присоединения преэклампсии (гестоза), характеризующейся чаще всего появлением/нарастанием артериальной гипертензии, протеинурии, отеков. Чем выше уровень креатинина, тем больше вероятность развития преэклампсии: при уровне креатинина до беременности менее 125 мкмоль/л преэклампсия развивалась у 20% беременных, при 125–180 мкмоль/л – у 40%, при уровне более 180 мкмоль/л – у 60%, а у пациенток на гемодиализе она наблюдалась в 75% случаев [8]. В этих условиях важную роль приобретает профилактика преэклампсии у беременных с ХПН. Тяжелая преэклампсия способна спровоцировать такие угрожающие жизни осложнения, как эклампсия, острая почечная недостаточность, инсульт, полиорганная недостаточность, которые являются одними из основных причин материнской смертности. Патогенез этого осложнения в настоящее время остается не совсем ясным, однако известно, что недостаточная инвазия трофобласта в ранние сроки беременности приводит к неполноценной гестационной перестройке сосудов миометрия и ишемии плаценты. Развиваются массивное поражение эндотелия, артериальная гипертензия, поражение почек, фе-

топлацентарная недостаточность, в тяжелых случаях – полиорганная недостаточность [10].

Для профилактики преэклампсии проводят терапию анти-тромбоцитарными препаратами. Во многих случаях эффективной является комбинация ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и дипиридамола, особенно у женщин с заболеваниями почек [11]. Крупный систематический обзор (42 исследования, включающих более 32 000 женщин с высоким риском развития преэклампсии) продемонстрировал, что прием антитромбоцитарных препаратов (низкие дозы аспирина или дипиридамола) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения указанными выше препаратами умеренно снижает риск развития преэклампсии (на 15%), преждевременных родов до 37 недель беременности (на 8%) и смерти новорожденных (на 14%) [12].

С целью улучшения исходов беременности при высоком риске развития преэклампсии применяются прямые антикоагулянты. Прочно заняв место в акушерско-гинекологической практике гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный). Известно, что у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе применение гепарина в сочетании с аспирином в качестве профилактики преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода и неблагоприятного исхода беременности более эффективно, чем применение с этой целью только аспирина [13–15]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что у женщин с антифосфолипидным синдромом комбинация гепарина и аспирина также превосходила по эффективности прием только аспирина (оценивалась частота рождения живых детей) [16].

Действие гепарина не ограничивается антикоагулянтным эффектом; он прямо или опосредованно через гепарансульфат, протеогликаны или гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста (epidermal growth factor – эпидермальный

фактор роста) участвует в адгезии бластоцисты к эндометрию и последующей инвазии [17]. Важно, что у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии использование низкомолекулярного гепарина начиная с I триместра и на протяжении всей беременности существенно снижало частоту ранних и поздних потерь плода [18]. Некоторые авторы препаратами выбора среди антикоагулянтных средств во время беременности называют именно низкомолекулярные гепарины [19, 20].

У пациенток с генетически обусловленной тромбофилией гепарин не только снижает частоту спонтанных аборт, но и уменьшает риск задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов и преэклампсии. У большинства больных генетическая тромбофилия, не являясь причиной патологии почек, способствует развитию сочетания тромботической микроангиопатии и существующих гистологических изменений, вероятно, в результате дополнительной локальной активации внутрисосудистого свертывания крови как следствия активного иммунновоспалительного процесса в почках [21]. Сочетание тромботической микроангиопатии и хронического гломерулонефрита, независимо от морфологического варианта последнего, может способствовать прогрессированию патологии почек, индуцируя быстрое развитие нефросклероза вследствие ишемического повреждения ткани почки, присоединившегося к иммунному воспалению. Полученные в настоящее время сведения дают основание шире понимать связь тромбофилии с сосудистыми и метаболическими заболеваниями почек. Эти исследования имеют серьезные перспективы ввиду роли тромбофилии в развитии сосудистой патологии сердца и головного мозга. Доказано, что носительство генотипа 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и но-

сительство 4 и более «протромбогенных» аллелей ухудшают «почечную выживаемость» у больных с патологией почек, ассоциированной с тромбофилией [21]. У больных с хроническим гломерулонефритом наличие мультигенной тромбофилии повышает риск развития неблагоприятного «почечного исхода», особенно при сочетании носительства генотипа 4G/4G гена PAI-1 с аллелем T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (metylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR). Гены PAI-1 и MTHFR обладают синергизмом в отношении риска прогрессирующего ухудшения функции почек при различных почечных заболеваниях [21].

Учитывая данные исследования, в протокол профилактики преэклампсии и ухудшения функции почек у беременных с ХПН включили использование гепарина и дипиридамола. Механизм протективного воздействия гепарина при беременности не ограничивается, по-видимому, прямым антикоагулянтным эффектом. Одним из важнейших патогенетических звеньев преэклампсии является снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и повышение уровня его растворимых рецепторов (sFlt1). Применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности повышает уровень циркуляции VEGF и sFlt1, но уровень VEGF увеличивается в большей степени [22]. *In vitro* показано, что нефракционированный и низкомолекулярный гепарин усиливает ангиогенез в среде, кондиционированной клетками человеческой плаценты, что косвенно подтверждает роль неантикоагулянтного эффекта гепарина в профилактике преэклампсии [23].

Цель исследования

Изучить осложнения и исходы беременности, влияние беременности на состояние функции почек у женщин с ХПН и методы профилактики преэклампсии у таких пациенток.



Материал и методы

В исследование были включены 13 беременных женщин, наблюдавшихся в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) в период с 2009 по 2012 г. с нефропатиями различного генеза и ХПН (снижение СКФ < 60 мл/мин). Все пациентки приняли решение о сохранении беременности после того, как они были проинформированы о высоком риске осложнений беременности при ХПН для матери и для плода. Средний возраст пациенток составил 29 (21–36 лет) лет. Заболеваниями, послужившими причинами развития ХПН, были хронический гломерулонефрит (n = 5), врожденные аномалии развития мочеполовой системы с вторичным пиелонефритом (n = 3), первичный хронический пиелонефрит (n = 1), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (n = 1) и люпус-нефрит (n = 1). Две женщины были реципиентками почечного аллотрансплантата: у одной из них причиной терминальной стадии ХПН был хронический гломерулонефрит, у другой – хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Ни у кого из пациенток на тот момент не отмечалось обострения заболевания почек или тяжелой артериальной гипертонии. У 3 из 13 пациенток длительность ХБП неизвестна, поскольку заболевание почек выявлено во время беременности, а остальные 10 страдали ХБП длительно: медиана продолжительности ХБП составила 22,5 (8–28) года.

Все пациентки, включенные в исследование, к моменту наступления беременности имели III стадию ХБП: медиана СКФ до беременности составила 51 мл/мин (интерквартильный размах 34,5–59 мл/мин).

Благополучным исходом беременности у женщин с ХПН было решено считать рождение ребенка без аномалий развития и выживание его в постнатальном периоде без значимого ухудшения функции почек у матери после родов (отсутствие стойкого сни-

жения СКФ или снижение СКФ менее 25% от исходного уровня). Неблагоприятным исходом для новорожденного считалась антенатальная или интранатальная гибель или его смерть в младенческом возрасте (в течение первого года жизни), а для матери – стойкое снижение СКФ после родов на 25% и более от СКФ до беременности и/или необходимость начала терапии, замещающей функцию почек, в течение года после родов. Выявление ХБП и определение ее стадий производилось в соответствии с концепцией Национального почечного фонда США «Инициатива по улучшению исходов при всех заболеваниях почек» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [18, 24, 25]. Диагноз «острое повреждение почек» устанавливался при повышении уровня креатинина в сыворотке на $\geq 0,3$ мг/дл (≥ 265 мкмоль/л) в течение 48 часов, или в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем, или при снижении объема мочи до менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов [13].

Диагноз преэклампсии устанавливался при появлении (или нарастании тяжести) артериальной гипертонии в сочетании с протеинурией более 300 мг/сут после 20-й недели гестации. У женщин с исходной протеинурией преэклампсия диагностировалась при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением или усугублением артериальной гипертонии. Ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии считалось дополнительным признаком, свидетельствующим в пользу преэклампсии. Анемия беременных диагностировалась при снижении уровня гемоглобина 105–91 г/л (легкой степени), 90–71 г/л (средней степени), 70 г/л и ниже (тяжелой степени). На этапе прегравидарной подготовки или с I триместра беременности все пациентки принимали гестагенсодержащие препараты – дидрогестерон или микронизированный прогестерон – для профилактики первич-

ной фетоплацентарной недостаточности. При планировании беременности препараты назначались во вторую фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до 20-й недели гестации с постепенной их отменой в течение 7 дней. Дидрогестерон назначали по следующей схеме: перорально по 10 мг 2 р/сут, микронизированный прогестерон до 12-й недели гестации применялся вагинально 200 мг/сут, после 12-й недели – перорально по 300 мг/сут. Учитывая прогестероновую составляющую указанных препаратов, в период лечения особое внимание уделялось профилактике инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и выявлению бактериурии. Поскольку эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция является одним из патогенетических факторов развития/прогрессирования как преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, так и ХПН, все беременные получали своевременную антикоагулянтную терапию. С этапа прегравидарной подготовки или с ранних сроков беременности (в отсутствие такой подготовки) пациентам ежедневно вводили низкомолекулярный гепарин 1–2 р/сут или они получали ингаляции гепарина через небулайзер по 12 500–25 000 ед. 2 р/сут с интервалом 12 часов. Дозы препаратов корректировались в соответствии с показателями гемостазиограммы. Антикоагулянты отменялись не позднее чем за 12 часов до родов. Терапия гепарином возобновлялась в первые сутки послеродового периода (не ранее чем через 6 часов после родов) и продолжалась в течение 5–6 недель. Ингаляционный способ введения нефракционированного гепарина является более приемлемым для длительного амбулаторного применения (нет необходимости жесткого коагуляционного контроля, стоимость нефракционированного гепарина более низкая) и характеризуется значительно меньшим числом гемостазиологических и инъекци-

онных осложнений [26, 27]. Кроме того, все пациентки принимали дипиридамолом, начиная с 25 мг 3 р/сут с постепенным увеличением дозы до 75 мг 3 р/сут.

Для коррекции фетоплацентарной недостаточности беременным назначали фосфолипиды по 5 мл (250 мг) внутривенно в течение 10 дней с переходом на пероральный прием по 300–600 мг 3 р/сут, раствор гемодеривата депротенинизированной крови телят по 4–5 мл (160–200 мг) в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно капельно через день, курс лечения – 10 инфузий, с последующим пероральным приемом этого препарата по 1 драже (200 мг) 3 р/сут в течение 2 недель. У беременных

с высокой суточной потерей белка в комплекс лечения фетоплацентарной недостаточности входили растворы аминокислот, оказывающие метаболическое действие, по 400 мл внутривенно капельно через день, длительность лечения зависела от выраженности страдания плода. При фетоплацентарной недостаточности в сочетании с повышенной сократительной активностью матки назначались бета-адреномиметики: гексопренилин по 0,25–0,5 мг 4–6 р/сут внутрь или внутривенно капельно в дозе 5 мг в 400 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия со скоростью 10–30 капель в минуту. При угрозе преждевременных родов, преэклампсии всем пациенткам в течение 2 суток проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в дозе 8 мг/сут внутримышечно.

Лечение анемии во время беременности проводилось сульфатом железа в сочетании с фолиевой кислотой, аскорбиновой кислотой и витамином В₁₂ по 1–2 капсулы 3 р/сут длительно (препарат Феро-Фольгамма, 1 капсула которого содержит 37 мг железа, 10 мкг цианокобаламина, 5 мг фолиевой кислоты и 100 мг аскорбиновой кислоты), а также глюконатом дигидратом железа в комбинации с медью и марганцем по 2–4 ампулы в сутки в зависимости от показателей гемоглобина (препарат Тотема, 1 ампула которого содержит 50 мг железа, 0,7 мг меди и 1,33 мг марганца). При развитии в послеродовом периоде тяжелой анемии добавлялось введение стимулирующих эритропоэз препаратов длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, 1–2 введения по 75–100 мкг подкожно).

В плановом порядке с целью коррекции артериального давления применялись дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин), в некоторых случаях они назначались в комплексе с селективными бета-адреноблокаторами (бисопролол, небиволол). Для лечения пре-

эклампсии в обязательном порядке использовалась также классическая магниевая терапия под контролем уровня магния в сыворотке крови. Стандартную суточную дозу сульфата магния уменьшали в 2–4 раза в соответствии со снижением СКФ для предупреждения гипермагниемии.

Результаты

У всех пациенток беременность была одноплодной. 4 из 13 пациенток планировали беременность, наблюдаясь и консультируясь у акушера-гинеколога и нефролога. Остальные женщины обратились к акушеру-гинекологу по факту беременности, а затем были направлены к нефрологу в различные сроки гестации. Медиана сроков беременности при первой явке пациенток составила 8 недель (интерквартильный размах 4–13 недель), при обращении к специалисту МОНИИАГ – 11 недель (интерквартильный размах 4–33 недели), при обращении к нефрологу – 12 недель (интерквартильный размах 7–34 недели). Обращает на себя внимание позднее обращение 4 беременных к нефрологу (17, 19, 21 и 34-я недели гестации), когда было уже сложно повлиять на исход беременности.

Из 13 пациенток 3 были первобеременными, у остальных беременность была повторной: от второй до седьмой. У 5 из 10 повторнобеременных в анамнезе была одна успешная беременность. У 5 из 13 беременных был отягощен акушерский анамнез: у 4 – самопроизвольными выкидышами, у 1 – преждевременными родами на сроке 24 недели. Кроме того, еще у одной женщины ребенок умер на 7-е сутки после экстренного кесарева сечения по поводу острой гипоксии плода, а у другой в анамнезе имела место антенатальная гибель плода в 38 недель гестации. С целью выявления генетической формы тромбофилии были обследованы 12 беременных. У 10 из 12 обследованных выявлены мутации генов свертывающей системы: у 6 из 10 больных обнаруже-

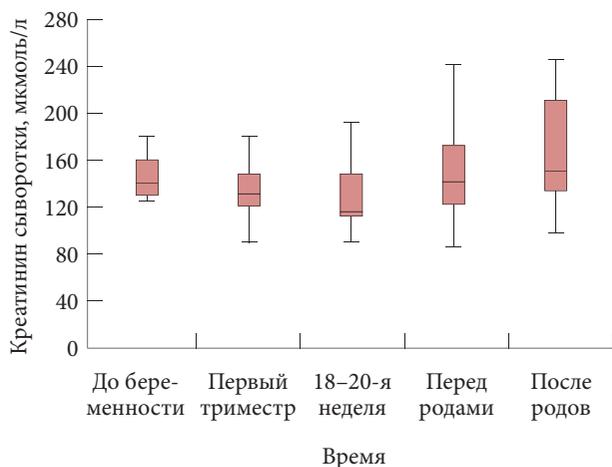


Рис. 1. Динамика уровня креатинина в сыворотке во время беременности и после родов у пациенток с ХПН

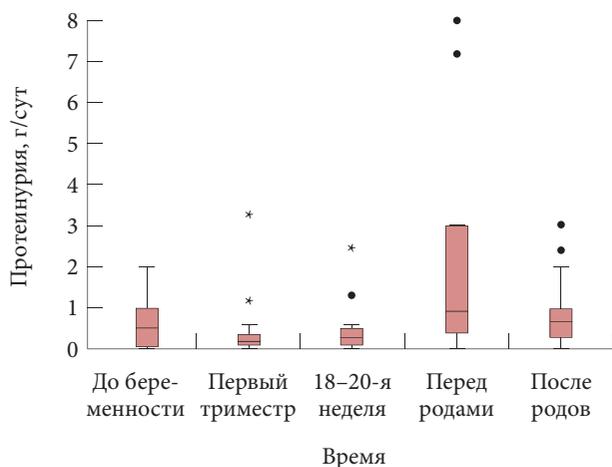


Рис. 2. Динамика суточной протеинурии во время беременности и после родов у пациенток с ХПН



на мутация только в одном гене, а остальные 4 пациентки имели мультигенную генетическую форму тромбофилии. Гомозиготные мутации были выявлены у 4 пациенток. У большинства женщин мутантные аллели обнаруживались в генах MTHFR (n = 8) и PAI-1 (n = 6).

В таблице 1 представлены показатели функции почек, активности заболевания и «нефрологические» исходы беременности у обследованных больных.

Изучены изменения уровня креатинина, суточной протеинурии, гемоглобина и артериального давления в динамике у обследуемых пациенток в разные сроки гестации и после родов. Во время беременности у всех пациенток отмечена характерная, свойственная и здоровым беременным женщинам, динамика уровня креатинина в сыворотке, но в более высоком диапазоне значений (рис. 1). Так, если до беременности медиана уровня креатинина в сыворотке составила 138 мкмоль/л (интерквартильный размах 125–180 мкмоль/л), то в I триместре отмечалось статистически незначимое снижение этого показателя до 131 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–199 мкмоль/л). Минимальное значение медианы уровня креатинина в сыворотке наблюдалось в 18–20 недель гестации – 116 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–209 мкмоль/л). Описанные изменения уровня креатинина были обусловлены возрастанием почечного плазмотока и СКФ, отмечаемым уже в ранние сроки беременности [28]. К моменту родов произошло статистически значимое повышение уровня креатинина по сравнению с таковым в сроки гестации 18–20 недель: медиана составила 143 мкмоль/л (интерквартильный размах 86–241 мкмоль/л; p = 0,002), что можно объяснить как присоединением преэклампсии у отдельных беременных, так и физиологическим снижением СКФ к моменту родов [28]. В послеродовом периоде в целом также отмечен рост уровня креатини-

на в сыворотке крови – медиана 150 мкмоль/л (интерквартильный размах 98–245 мкмоль/л), но данный показатель достоверно не отличался от уровня креатинина непосредственно перед родами и до беременности.

У большинства пациенток до беременности суточная потеря белка не превышала 1 г: у 7 больных протеинурия составляла менее 0,3 г/сут, а у 4 – 0,3–1 г/сут. Потеря белка с мочой более 1 г/сут до беременности наблюдалась лишь у 2 больных (медиана 0,5 г/сут; интерквартильный размах 0–2 г/сут); и величина потери снижалась, хотя и статистически недостоверно, до медианы 0,19 г/сут (интерквартильный размах 0–3,3 г/сут) в I триместре, а к 18–20 неделям незначительно увеличивалась до значения медианы 0,3 г/сут (интерквартильный размах 0–2,48 г/сут) (рис. 2). Перед родами протеинурия резко возрастала – медиана этого показателя составила 0,92 г/сут (интерквартильный размах 0–8; p = 0,003) по сравнению с протеинурией в 18–20 недель гестации, что можно объяснить развитием у многих больных преэклампсии. После родов протеинурия уменьшилась – медиана ее составила 0,67 г/сут (интерквартильный размах 0–3 г/сут), что достоверно ниже, чем перед родами (p = 0,026).

В нашем исследовании хроническая артериальная гипертония до беременности отмечалась у 3 из 13 больных (табл. 1). Осуществлялся динамический контроль за уровнем артериального давления, 8 из 13 беременных нуждались в гипотензивных препаратах, которые назначались с учетом тератогенности. Пациентки с хронической артериальной гипертонией, находящиеся на гипотензивной терапии до беременности, продолжили прием антигипертензивных препаратов во время беременности, а 5 – начали прием *de novo* в различные сроки гестации. На фоне медикаментозной коррекции артериальное давление находилось в пределах нормы.

Таблица 1. Показатели функции почек, активности их заболевания и «нефрологические» исходы беременности у пациенток с ХПН

Показатель	Число пациенток, абс.
Наличие артериальной гипертонии до беременности	3
Необходимость приема препаратов, снижающих артериальное давление, во время беременности	8
Протеинурия до беременности:	
▪ менее 0,3 г/сут	7
▪ 0,3–1,0 г/сут	4
▪ более 1 г/сут	2
Рост суточной протеинурии в 3 раза и выше во второй половине беременности	7
СКФ до беременности 45–59 мл/мин	10
СКФ до беременности 30–44 мл/мин	3
Мочевая инфекция до беременности	6
Мочевая инфекция во время беременности	7
Анемия до беременности	4
Анемия во время беременности:	10
▪ легкая	1
▪ средней тяжести	9
▪ тяжелая	0
Анемия после родов:	13
▪ легкая	4
▪ средней тяжести	5
▪ тяжелая	4
Обострение хронического гломерулонефрита во время беременности	2
Острое повреждение почек у матери в перинатальном периоде	3
Необходимость лечения гемодиализом острого повреждения почек	0
Стойкое снижение СКФ после родов: > 25%, но < 50% от исходного уровня	3
Снижение СКФ после родов на 50% и более от исходного уровня	0
Переход в следующую стадию ХБП после родов	1
Необходимость начала регулярного лечения гемодиализом в течение 12 месяцев после родов	0
Благоприятный «нефрологический» исход беременности для матери	10

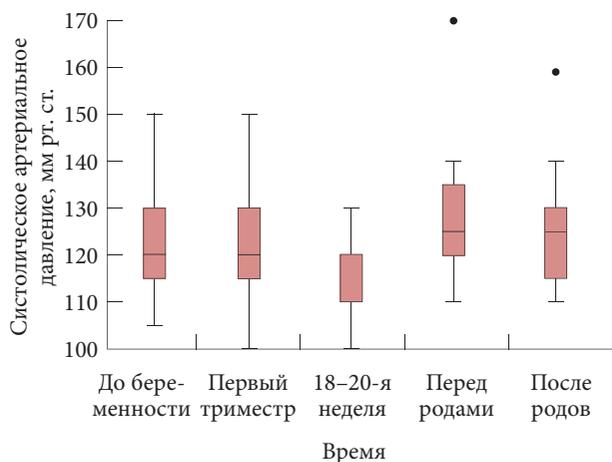


Рис. 3. Динамика систолического артериального давления во время беременности и после родов у пациенток с ХПН

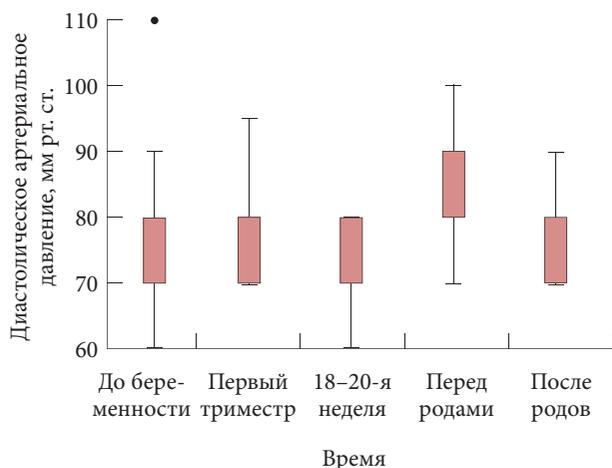


Рис. 4. Динамика диастолического артериального давления во время беременности и после родов у пациенток с ХПН

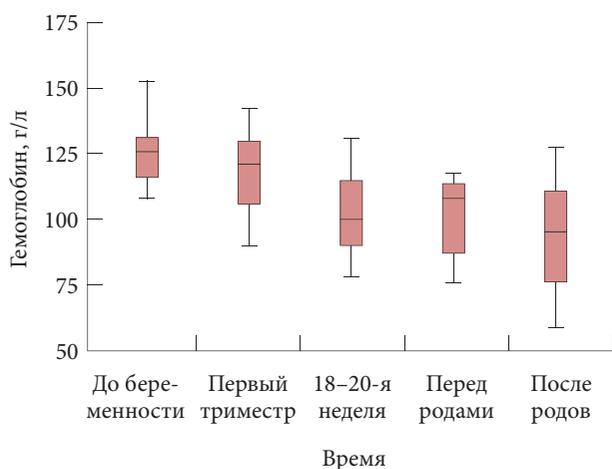


Рис. 5. Динамика уровня гемоглобина во время беременности и после родов у пациенток с ХПН

До наступления беременности медиана систолического артериального давления у женщин составляла 120 мм рт. ст. (от 105 до 150 мм рт. ст.), а в I триместре и на сроке 18–20 недель гестации она практически не изменялась (рис. 3). К моменту родов систолическое артериальное давление достоверно повысилось (медиана 125 мм рт. ст.; интерквартильный размах 110–170; $p=0,01$ при сравнении с уровнем артериального давления в 18–20 недель) и сохранилось таковым в раннем послеродовом периоде. Медиана диастолического артериального давления (рис. 4) была равна 80 мм рт. ст. в течение всего периода наблюдения, однако в динамике исследования в группе пациенток также наблюдалось значимое повышение диастолического артериального давления перед родами по сравнению с 18–20-й неделями беременности, $p=0,01$. Диастолическое артериальное давление значительно снижалось после родоразрешения. Основной причиной повышения артериального давления перед родами, судя по всему, было присоединение преэклампсии.

Анемия однозначно оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности родов и послеродового периода, а также на состояние плода. У пациенток с ХБП анемия дополнительно способствует ишемии почек, усугубляя этим вероятность ухудшения их функций. Почти у трети больных с ХПН во время беременности имел место неблагоприятный фон – анемия до беременности (табл. 1). Во время беременности частота развития анемии нарастала, а после родов она наблюдалась у всех пациенток. Случаев тяжелой анемии во время беременности не было, а в послеродовом периоде анемия тяжелой степени развилась у 4 из 13 больных, несмотря на то что кровопотеря в родах не превышала физиологической нормы. Динамика уровня гемоглобина, представленная на рисунке 5, наглядно демонстрирует статистически значимые колебания этого показателя в зависимости от сроков гес-

тации. Так, если до беременности медиана уровня гемоглобина составляла 125,5 г/л (интерквартильный размах 108–153 г/л), то уже в I триместре беременности она значительно снижалась до 121 г/л (интерквартильный размах 90–142 г/л; $p=0,026$). К сроку гестации 18–20 недель происходило дальнейшее статистически достоверное по сравнению с I триместром снижение уровня гемоглобина – медиана 100 г/л (интерквартильный размах 78–131; $p=0,003$). К моменту родов за счет активного лечения анемии медиана уровня гемоглобина незначимо возросла до 108 г/л (интерквартильный размах 76–117 г/л), а после родов регистрировалось наиболее низкое значение этого показателя – 95 г/л (интерквартильный размах 59–127 г/л).

До беременности диагноз хронической ИМП был установлен у 6 из 13 больных, в том числе у 1 из 2 пациенток с трансплантированной почкой (хронический пиелонефрит почечного трансплантата). Мочевая инфекция во время беременности (на 15–29-й неделях гестации), требующая антибактериальной терапии, развилась у 7 женщин. Обращало на себя внимание скачкообразное повышение уровня креатинина в сыворотке крови в среднем на 15–20% от исходного (162–184 мкмоль/л) у всех 7 больных, коррелирующее со снижением у них СКФ в отсутствие клинических проявлений ИМП. Это требовало проведения дифференциального диагноза между ИМП, обострением другой имеющейся нефрологической патологии, например гломерулонефрита, присоединением/утяжелением преэклампсии. На фоне лечения ИМП уровень креатинина крови снижался и возвращался к исходному, увеличивалась СКФ, что доказывало необходимость и эффективность антибактериальной терапии и подчеркивало значимость даже бактериурии низкой степени (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) для снижения азотовыделительной функции почек у этого контингента пациенток.



Гестационное обострение хронического гломерулонефрита наблюдалось у 2 из 6 пациенток, одна из которых страдала IgA-нефропатией, а вторая – люпус-нефритом, что являлось показанием к назначению им глюкокортикоидов. Иммуносупрессивную терапию во время беременности получали 4 пациентки (2 женщины с обострением гломерулонефрита и 2 женщины с наличием почечного трансплантата).

У пациенток с ХПН выявлена высокая частота развития акушерских осложнений (табл. 2). У 8 наблюдалась угроза прерывания беременности в различные сроки гестации; наиболее часто это осложнение встречалось в I триместре беременности (n=6). Во II триместре угроза прерывания беременности наблюдалась у 4 больных, как и угроза преждевременных родов (n=4). У 3 из 8 пациенток данное осложнение возникало неоднократно в разные сроки гестации – у каждой из них диагностировано от 3 до 5 эпизодов угрозы прерывания беременности. У 7 беременных с ХПН диагностирована фетоплацентарная недостаточность.

Несмотря на профилактику преэклампсии у всех наблюдавшихся нами беременных, это осложнение развилось у 10 из 13. Но тяжелая преэклампсия наблюдалась лишь у 2 из 10 больных, у остальных 8 диагностирована преэклампсия легкой и средней степени тяжести (менее 11 баллов по шкале оценки гестоза по Г.М. Савельевой). У большинства беременных преэклампсия развивалась в поздние сроки беременности, в период, когда прогноз для ребенка при досрочном родоразрешении в основном благоприятен, – медиана развития преэклампсии составила 35,5 недель (27–38 недель). В случае присоединения преэклампсии легкой и средней степени тяжести в условиях специализированного акушерского стационара на фоне комплексного лечения нам удавалось пролонгировать беременность; вследствие этого меди-

ана сроков родов составила 37 недель (интерквартильный размах 25–38 недель). Преждевременные роды в целом наблюдались у 6 женщин, до 34-й недели гестации – у 2. Оперативное родоразрешение потребовалось 9 пациенткам. Срочные самопроизвольные роды на фоне длительной перидуральной анестезии произошли у 4 пациенток, 2 из которых были реципиентками почечного трансплантата.

Благополучный акушерский исход наблюдался у 12 пациенток. В одном случае зарегистрирована неонатальная смерть (на 12-й день жизни погибла глубоко недоношенная девочка, родившаяся с массой 670 г на 25-й неделе беременности у пациентки с тяжелой преэклампсией).

Недоношенными родились 4 детей (в сроке гестации 25, 30, 33 и 36 недель беременности). В общей группе средняя масса новорожденных составила $2368,4 \pm 784,3$ г (медиана – 2680 г; квартили: 670 г; 3610 г). Если не учитывать массу тела глубоко недоношенной девочки, у остальных 12 детей медиана этого показателя была 2705 г (квартили: 1220 г; 3610 г). Нарушения массоростовых параметров (задержка внутриутробного роста плода, гипотрофия) констатированы у 7 из 13 новорожденных.

Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 7,5 балла (квартили: 4; 8 баллов), на 5-й минуте – 8 баллов (квартили: 6; 9 баллов), что в целом является неплохим показателем. Реанимационное лечение проводилось 3 недоношенным новорожденным с респираторным дистресс-синдромом. Перинатальное поражение центральной нервной системы ишемически-гипоксического генеза констатировано у 5 детей. В переводе в другие лечебные учреждения нуждались 54% новорожденных, остальные были выписаны домой. В настоящее время известно, что 11 из 12 выживших детей развиваются нормально, об одной девочке информация отсутствует (в связи с переездом родителей в другой регион страны).

Таблица 2. Особенности течения, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с ХПН

Показатель	Значение*
Угроза прерывания беременности в разные сроки, всего	8
Угроза прерывания беременности в I триместре	6
Угроза прерывания беременности во II триместре	4
Угроза преждевременных родов	4
Фетоплацентарная недостаточность	7
Преэклампсия (гестоз), всего	10
■ легкой и средней степени тяжести	8
■ тяжелая	2
Срок развития преэклампсии, недели гестации	35,5 (23; 38)
Оперативное родоразрешение	9
Преждевременные роды до 37 недель гестации	4
Преждевременные роды до 34 недель гестации	2
Срок родов, недель	37 (25; 38)
Масса детей при рождении, г	2680 (670; 3610)
Нарушения массоростовых параметров новорожденных (задержка внутриутробного роста, гипотрофия)	7
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	7,5 (4; 8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	8 (6; 9)
Респираторный дистресс-синдром у ребенка	3
Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза	5
Необходимость длительной госпитализации и/или перевода новорожденных в другие лечебные учреждения	7
Неонатальная смерть	1
Благоприятный исход беременности для ребенка	12

* Данные представлены в виде абсолютного числа больных либо в виде медианы (1-й и 3-й квартили).

Острое повреждение почек перед родами, в родах и раннем послеродовом периоде развилось у 3 из 13 пациенток с ХПН (табл. 1), в том числе у обеих женщин с тяжелой, рано развившейся преэклампсией (на 23-й и 29-й неделях беременности), и у одной больной с преэк-

лампсией средней степени тяжести в сроке гестации 33 недель. Ни одной пациентке с острым повреждением почек не потребовалась терапия, замещающая функцию почек. У этих 3 больных в послеродовом периоде отмечено дальнейшее стойкое снижение СКФ – более чем на 25%, но менее чем на 50% от СКФ до беременности, хотя только одна из них перешла в следующую (IV) стадию ХБП (после родов у нее наблюдалось стойкое снижение СКФ до 28–29 мл/мин). Ни у одной из пациенток не возникла необходимость начать регулярное лечение гемодиализом в течение 12 месяцев после родов. Таким образом, благоприятный «нефрологический» исход беременности можно констатировать у 10 из 13 больных. У одной из 3 пациенток с неблагоприятным «нефрологическим» исходом (снижение СКФ более 25% после родов по сравнению со значением до беременности) отмечался и неблагоприятный акушерский исход (поздняя неонатальная смерть на 12-е сутки жизни глубоко недоношенного ребенка).

Обсуждение результатов

Таким образом, в данном исследовании особенностей течения и исходов беременности при ХПН, включавшем 13 женщин с ХБП III стадии, получены следующие результаты: благоприятный акушерский исход – у 12 пациенток, благоприятный «нефрологический» исход – у 10. Антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных (в первые 7 дней жизни) смертей в исследовании не было. В неонатальном периоде погиб 1 ребенок.

По данным G. Piscoli и соавт. [3], описавших исходы беременности у женщин с ХБП различных стадий, у 17 пациенток с ХБП III стадии (средняя СКФ 50,3 мл/мин) число случаев преждевременных родов до 37 недель гестации составило 82%, до 34 недель – 41%, средний гестационный возраст плода на момент родов составил $34,5 \pm 2,3$ недель, средняя масса тела новорожденных –

$2180,6 \pm 572,9$ г, 47% детей нуждались в реанимационной терапии. Конечно, сравнивать результаты различных исследований можно с известной долей осторожности. Согласно результатам данного исследования, средний гестационный срок родов составил $35,9 \pm 3,6$ недель (медиана 37 недель), средняя масса тела новорожденных – $2368,4 \pm 784,3$ г (медиана 2680 г), необходимость в реанимационном пособии возникла только у 3 недоношенных новорожденных.

В данном исследовании у беременных пациенток с ХПН отмечалась высокая частота развития преэклампсии – у 10 из 13, но тяжелые формы были зарегистрированы только у 2 беременных с этим осложнением. Предложена гипотеза, объясняющая предрасположенность к развитию преэклампсии пациенток с ХБП: наличие общего патогенетического звена этих двух состояний – дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных факторов [29]. С развитием тяжелых форм преэклампсии у ряда пациенток связано и стойкое снижение функции почек после родов. По нашему мнению, наиболее эффективной мерой улучшения исхода беременности, профилактики преэклампсии у женщин с ХБП или, по крайней мере, отдаления сроков развития и снижения тяжести этого осложнения является применение гестагенов в I–II триместрах беременности, а также использование гепарина в сочетании с антитромбоцитарными препаратами на протяжении всего срока гестации. Терапия гепарином частично предупреждает и дальнейшее ухудшение функции почек во время беременности и в послеродовом периоде. У пациенток с ХБП и подтвержденной генетической тромбофилией и/или антифосфолипидным синдромом целесообразно назначать гепарин до наступления беременности, на этапе планирования, а продолжать гепаринотерапию во время гестации и после родов желательно у всех больных не менее 1,5 месяцев.

Прогнозировать с высокой долей вероятности развитие тяжелой преэклампсии, неблагоприятного «нефрологического» или акушерского исхода у конкретных пациенток было практически невозможно. Напротив, у наших больных с существенным снижением функции почек, сохранявшимся после родов, исходный фон был относительно благоприятным: до беременности ни у одной из 3 пациенток не было артериальной гипертонии или «большой» протеинурии; СКФ у всех превышала 50 мл/мин (от 54 до 59 мл/мин). У 2 больных суточная протеинурия была следовой, а у третьей пациентки колебалась от 0,7 до 1,25 г/сут. Акушерский анамнез у этих женщин также не был отягощенным. Разумеется, опрометчиво делать какие-либо выводы на основании анализа столь малого числа наблюдений, однако обращает внимание наличие генетической тромбофилии у всех больных с неблагоприятным «нефрологическим» исходом. Более того, у больной с наиболее тяжелой ранней преэклампсией и выраженным стойким снижением функции почек после родов, ребенок которой умер на 12-е сутки постнатального периода, были обнаружены 2 гомозиготные и 4 гетерозиготные мутации генов системы гемостаза, в том числе гомозиготное носительство генотипа 4G/4G гена PAI-1 с аллелями T гена MTHFR. По-видимому, сочетание ХБП и генетической тромбофилии оказывает наиболее неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, а также на «нефрологический» прогноз после родов.

Развитие тяжелой послеродовой анемии при умеренной кровопотере у пациенток с ХПН обусловлено нарушением компенсаторных возможностей организма, прежде всего дефицитом эндогенного эритропоэтина. Вот почему при лечении тяжелой анемии после родов у женщин с ХПН актуально введение препаратов эритропоэтина наряду с продолжением лечения препаратами железа, предпочтительно – сти-



мулирующими эритропоз препаратами пролонгированного действия, так как в амбулаторных условиях необходимость частого введения короткодействующих препаратов эритропозина пациенткам с грудными детьми связана с большими организационными трудностями.

При ведении беременности у пациенток с ХБП целесообразно придерживаться следующих рекомендаций:

1. Пациентки должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога и нефролога во время планирования беременности, при необходимости консультироваться у других специалистов (ревматолог, уролог, гематолог и др.). После наступления беременности женщины должны наблюдаться совместно акушером-гинекологом, имеющим опыт ведения беременных с заболеваниями почек, и специалистом-нефрологом по индивидуальному плану.
2. При планировании беременности следует отменить препараты, запрещенные во время беременности, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины (основные средства нефропротекции).
3. Уже с этапа планирования беременности необходима профилактика акушерских осложнений (преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности)

путем применения антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами и гестагенами.

4. Не следует вводить жесткие ограничения на потребление жидкости и поваренной соли, ни в коем случае не снижать количество белка в пище, тщательно контролировать артериальную гипертонию, при необходимости проводить ее медикаментозную коррекцию, проводить профилактику и терапию анемии.

5. Необходимо внимательнее, чем у здоровых беременных, контролировать уровень креатинина в сыворотке, мочевой кислоты, суточной протеинурии, СКФ, коагулограммы, проводить ультразвуковое исследование почек, оценку показателей состояния плода, мониторинг бессимптомной бактериурии. Алгоритм данных исследований составляется индивидуально для каждой пациентки, исходя из особенностей ее нефрологического заболевания, а также осложнений настоящей беременности.

6. При появлении симптомов фетоплацентарной недостаточности, пиелонефрита, подозрении на развитие преэклампсии или обострения основного заболевания необходимы срочная госпитализация беременных в акушерский стационар и лечение данных осложнений по существующим протоколам.

7. После родоразрешения пациентки должны находиться под

амбулаторным наблюдением у нефролога. В случае обострения основного заболевания, при прогрессирующем снижении функции почек после родов обязательен перевод пациентки в нефрологическое отделение.

Выводы

1. У женщин с ХБП III стадии при стабильной функции почек, в отсутствие тяжелой артериальной гипертонии и/или обострения заболевания почек на момент наступления беременности, вероятность благоприятного исхода беременности достаточно велика.

2. Наиболее часто выявляемыми акушерскими осложнениями у беременных с ХПН являются присоединение преэклампсии (гестоза) и развитие фетоплацентарной недостаточности, которые требуют преждевременного родоразрешения.

3. Вероятность стойкого снижения функции почек у беременных данного контингента повышается в случае раннего присоединения преэклампсии (гестоза) и коррелирует с ее тяжестью. Вероятность благоприятного акушерского и «нефрологического» исхода повышается при планировании беременности, интенсивном совместном ведении беременных акушером-гинекологом и нефрологом, а также профилактики преэклампсии с ранних сроков беременности. ❖

Литература

1. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Бобкова М.Ю. и др. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации // Клиническая нефрология. 2010. № 3. С. 29–38.
2. Никольская И.Г., Новикова С.В., Баранова И.В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 21–30.
3. Piccoli G.B., Fassio F., Attini R. et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. Suppl. 3. P. 111–118.
4. Ahmad A., Samuelsen S. Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies // BJOG. 2012. Vol. 119. № 12. P. 1521–1528.
5. Bakker R., Steegers E.A., Hofman A. et al. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study // Am. J. Epidemiol. 2011. Vol. 174. № 7. P. 797–806.
6. Piccoli G.B., Attini R., Vasario E. et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 5. P. 844–855.
7. Davison J.M., Lindheimer M.D. Chronic renal disease // Clin. Obstet. Gynecol. 1984. Vol. 27. № 4. P. 891–901.
8. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7637. P. 211–215.
9. Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. Беременность у беременных с хронической почечной недостаточностью: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии //

- Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 6. С. 21–28.
10. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности // РМЖ. 2008. № 1. С. 1–5.
 11. Рогов В.А., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Ацетилсалициловая кислота и Курантил в профилактике осложнений беременности при гломерулонефрите и гипертонической болезни // Терапевтический архив. 1993. № 6. С. 65–68.
 12. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J. et al. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. CD000492.
 13. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 106. № 6. P. 1053–1061.
 14. Sergio F., Maria Clara D., Gabriella F. et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone // Hypertens Pregnancy. 2006. Vol. 25. № 2. P. 115–127.
 15. Urban G., Vergani P., Tironi R. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy // Int. J. Fertil. Womens Med. 2007. Vol. 52. № 2–3. P. 59–67.
 16. Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A. et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression // Rheumatology Oxford. 2010. Vol. 49. № 2. P. 281–288.
 17. Fiedler K., Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction // Eur. J. Med. Res. 2004. Vol. 9. № 4. P. 207–214.
 18. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int. Suppl. 2012. Vol. 2. № 1. P. 1–126.
 19. Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology // J. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 28. № 3. P. 280–284.
 20. Brenner B. Enoxaparin use in pregnancy: state of the art // Womens Health (Lond. Engl.). 2007. Vol. 3. № 1. P. 9–14.
 21. Боброва Л.А. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
 22. Yagel S. Angiogenesis in gestational vascular complications // Thromb. Res. 2011. Vol. 127. Suppl. 3. P. 64–66.
 23. Sobel M.L., Kingdom J., Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1375–1383.
 24. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 67. № 6. P. 2089–2100.
 25. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. № 2. Suppl. 1. P. 1–266.
 26. Федорова М.В., Ефимов В.С., Петрухин В.А. и др. Использование ингаляций гепарина в акушерской практике // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1996. № 1. 69–73.
 27. Шалина Р.И., Ефимов В.С., Гришин В.Л. и др. Коррекция гемокоагуляции как способ предупреждения преэклампсии у беременных // Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: тезисы докладов III Всероссийской конференции. М., 1997. С. 167–168.
 28. Руководство по нефрологии / под ред. Р.В. Шрайера. Пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
 29. Cornelis T., Odutayo A., Keunen J. et al. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia // Semin. Nephrol. 2011. Vol. 31. № 1. P. 4–14.

Pregnancy management in women with chronic kidney disease: complications and outcomes

I.G. Nikolskaya¹, Ye.I. Prokopenko², A.V. Vatazin², S.V. Novikova¹, A.V. Mikayelyan¹, N.Ye. Budnikova², V.M. Guryeva¹, T.S. Budykina¹, I.I. Bocharova¹, M.S. Krupskaya¹

¹ Moscow Regional Scientific Institute of Obstetrics and Gynecology

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Irina Georgiyevna Nikolskaya, guzmoniiag@gmail.com

Pregnancy complications and outcomes were studied in women with stage III chronic kidney disease (CKD) and chronic kidney failure (CKF). Dynamics of serum creatinine, daily proteinuria, hemoglobin levels and blood pressure was estimated during pregnancy and post partum. In CKF patients, pre-eclampsia (gestosis) and placental insufficiency were the most frequent obstetric complications requiring preterm delivery. In women with stage III CKD, factors improving pregnancy outcomes were stable background kidney disease/kidney function, absence of severe arterial hypertension at the time of pregnancy initiation, close obstetrician and nephrologist supervision during pregnancy planning and throughout the course of pregnancy, early prevention of pre-eclampsia.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, chronic kidney failure, early prevention of obstetric complications, outcomes

ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®

ПОВЫШАЕТ ГЕМОГЛОБИН

Железа сульфат

Аскорбиновая кислота

Цианокобаламин

Фолиевая кислота



Реклама



- ✓ Самая высокая скорость прироста гемоглобина
- ✓ Эффективное лечение коротким курсом 3–4 недели
- ✓ Сохранение достигнутого уровня гемоглобина в течение месяца после лечения



Особенности состояния здоровья и качества жизни женщин, получающих заместительную гормональную терапию в постменопаузе

С.Э. Аракелов, Е.В. Дмитриева, И.М. Ордянц

Адрес для переписки: Ирина Михайловна Ордянц, ordiyanc@mail.ru

Авторы изучили возможность улучшения качества жизни женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе с помощью использования натуральных эстрогенов и фитоэстрогенов. Проведена оценка влияния заместительной гормональной терапии и применения фитоэстрогенов на полиморфизм проявлений климактерического синдрома, показатели качества жизни женщины и эстрогензависимые органы и системы. По результатам комплексного обследования показано, что эффективность заместительной гормональной терапии и фитоэстрогенов в постменопаузе зависела от проявлений климактерического синдрома и степени его выраженности.

Ключевые слова: постменопауза, климактерический синдром, заместительная гормональная терапия, фитоэстрогены

Актуальность проблемы

В настоящее время является актуальной демографическая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин. По данным ВОЗ, к 2015 г. 46% женского населения мира будет состоять из женщин старше 45 лет. С возрастанием продолжительности жизни особое медико-социальное и научно-практическое значение приобрели разнообразные аспекты, которые определяют как качество жизни женщины, так и значимость проблем этой группы населения для общества в целом.

К сожалению, в нашей стране данная возрастная группа получает недостаточно внимания гинекологов, а патологические симптомы, связанные с наступлением климактерия, часто являются поводом для обращения женщин к врачам других специальностей. Вместе с тем рассмотрение особенностей развития отдельных клинических проявлений климактерического синдрома достаточно отчетливо свидетельствует о патогенетической обособленности различных видов лечения, в том числе заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и/или ее альтернатив (фитоэстрогены).

По данным экспертов ВОЗ, число женщин, принимающих ЗГТ, в развитых странах Европы и в США увеличилось с 34 до 63%. Что касается частоты использования ЗГТ в России, то данный показатель не превышает 3% [1]. Статистические данные о частоте применения альтернативных средств отсутствуют, ибо большинство фитоэстрогенных препаратов отпускается в аптеках без рецепта.

В многогранной проблеме постменопаузального синдрома имеется довольно много спорных или пока еще не получивших адекватного решения вопросов. К их числу можно прежде всего отнести проблему профилактики климактерического синдрома, определение оптимальных сроков начала и продолжительности ЗГТ с целью как профилактики, так и лечения симптомов, связанных с менопаузой [2, 3]. До настоящего времени среди многих врачей популярна точка зрения о невмешательстве в естественный биологический процесс старения. Нередко отмечается осторожное или негативное отношение к ЗГТ, особенно назначаемой с профилактической целью.

Важно обеспечить возможность выявления женщин группы риска и сделать доступными широким



слоям населения необходимые для этого методы исследования. Значительные затруднения вызывает определение тактики врача при поздних проявлениях постменопаузального синдрома, особенно у женщин старше 60 лет, отягощенных множественными метаболическими нарушениями и разнообразной соматической патологией.

Цель исследования

Улучшить качество жизни женщин в постменопаузе на основании разработки и внедрения научно обоснованных методов профилактики и лечения климактерического синдрома.

Материалы и методы

В соответствии с целью и задачами нами был определен контингент участников исследования. Критериями включения в исследование были наличие патологического течения климактерического синдрома, естественная менопауза не менее одного года. Критериями исключения стали маточное кровотечение, наличие рака эндометрия и молочных желез, острый тромбофлебит, тяжелые формы сахарного диабета, почечная и печеночная недостаточность, хирургическая менопауза. Всего в исследование было включено 96 женщин в возрасте от 45 до 58 лет с патологическим течением климактерического синдрома (длительность постменопаузы составила от 1 до 6 лет). Пациенткам были разъяснены особенности каждого вида лечения, после чего они были разделены на две группы в зависимости от желания получать ту или иную терапию. Пациенткам I группы (n = 42) были назначены фитоэстрогены, пациенткам II группы (n = 54) – заместительная гормональная терапия. Источником фитоэстрогенов служила биологически активная добавка Альтерга Плюс (в дозировке 1 капсула в сутки), разработанная кафедрой нутрициологии Российского университета дружбы народов, разрешенная к при-

менению в РФ (регистрационный номер в Федеральном реестре – 77.99.23.3.У.4710.4.05 от 28.04.2005). Одна капсула Альтерга Плюс содержит экстракт дудника китайского (100 мг); экстракт корня клопогона кистевидного (100 мг), корень диоскореи японской (100 мг), соевые изофлавоноиды (15 мг).

В качестве ЗГТ применялся препарат Фемостон 1/5 (17-бета-эстрадиол 1 мг; дидрогестерон 5 мг). Выбор препарата был обусловлен комбинацией натуральных эстрогенов и аналога прогестерона – дидрогестерона, не обладающего андрогенной, минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Препарат зарегистрирован Фармакологическим комитетом Минздрава России и разрешен для клинического применения (РК-ЛС-5 № 010044).

Для оценки общего состояния обследованных женщин и выяснения полиморфизма проявлений климактерического синдрома проводился анализ степени выраженности симптомов по так называемому менопаузальному индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой. В его основу положены три группы симптомов-комплексов: нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные.

Для объективной оценки всех этих расстройств отдельные симптомы, входящие в состав симптомокомплексов и выявляемые при опросе и объективном исследовании больных, оценивались в баллах (от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности), суммировались и представлялись в виде модифицированного менопаузального индекса.

Для оценки качества жизни женщин постменопаузального возраста был использован вопросник «Качество жизни женщин», разработанный сотрудниками Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. При этом оценивались следующие показатели: физическая активность, психическое состояние, социальное, ролевое и сексуальное функционирование,

общая самооценка состояния здоровья и качества жизни. Оценку ощущений проводили по пятибалльной системе; больные отвечали на вопросы, исходя из следующих градаций: 1 – незначительное, иногда; 2 – незначительное, всегда; 3 – средней степени; 4 – повышенное; 5 – сильное.

Был также проведен комплекс инструментальных и лабораторных исследований, включающий биохимический анализ крови, коагулограмму, ультразвуковое исследование органов малого таза, маммографическое исследование, остеоденситометрию.

Результаты и их обсуждение

Анализ основных параметров клинического исследования показал, что средний возраст пациенток в I группе составил $52,1 \pm 2,71$ года, во II группе – $53,62 \pm 2,79$ года, средний возраст наступления менопаузы – $49,5 \pm 1,85$ года и $48,7 \pm 2,54$ года соответственно, средняя продолжительность постменопаузы – $3,65 \pm 2,34$ года и $4,11 \pm 1,58$ года соответственно, без достоверных различий. Проведенное клинико-статистическое исследование подтвердило сопоставимость групп по возрасту начала половой жизни и наступления менопаузы.

Несмотря на достаточно длительное течение климактерического синдрома у многих женщин, только половина из них получала какую-либо терапию по этому поводу. Так, ЗГТ проводилась у 4 пациенток, терапия фитоэстрогенами и/или гомеопатическими средствами – у 34, симптоматическое лечение – у 10. Следует отметить, что длительность лечения климактерического синдрома (в основном это касается фитоэстрогенов и гомеопатических средств) составляла лишь 2–6 месяцев, и в 66,7% случаев это лечение назначалось не врачом, а выбиралось женщиной самостоятельно, в основном по советам знакомых, после ознакомления с рекламой в печатных изданиях, на радио и телевидении. Обращает на себя внимание тот факт, что 15,6% женщин обрати-

лись за медицинской помощью через полгода после начала климактерического синдрома, 17,7% – через полтора года и 15,6% – лишь через 2 (!) года. Климактерический синдром у обследованных женщин протекал преимущественно со средней степенью выраженности (58,3%).

Нейровегетативные проявления климактерического синдрома (приливы, головная боль, вестибулопатии, нарушение сна) у пациенток I группы были преимущественно легкой и умеренной степени, в то время как во II группе – умеренной и тяжелой степени. Жалобы на потливость и приливы жара предъявляли 33 (78,6%) пациентки I группы и 53 (98,1%) II группы. Необходимо отметить, что у каждой 5–6-й женщины из II группы частота приливов составила более 20 раз в сутки. Головные боли отмечала 31 женщина (73,8%) из I группы и 50 (92,6%) из II группы; вестибулопатии выявлены у 33 (78,5%) и 43 (79,6%) пациенток соответственно. Нарушения сна были зарегистрированы у 30 (71,4%) женщин из I группы и 40 (74,1%) – из II группы.

Психозомоциональные проявления климактерического синдрома (утомляемость, изменение настроения, ухудшение памяти, расстройство аппетита, снижение работоспособности) легкой и умеренной степени в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Нервозность и раздражительность были характерны для 39 (92,9%) пациенток I и 52 (96,3%) пациенток II группы, бессонница – 30 (71,4%) и 42 (77,8%) пациенток соответственно. Повышенную утомляемость отмечали 27 (64,3%) женщин в I группе и 36 (66,7%) – во II; изменения настроения – каждая вторая женщина без различий по группам (54,8% и 53,7% соответственно). Почти все женщины жаловались на ухудшение памяти в той или иной степени – 92,9% и 94,4% соответственно.

Обменно-эндокринные симптомы климактерического синдрома включали в себя ожирение, сахар-

ный диабет, доброкачественную дисплазию молочных желез, боли в мышцах и суставах. Жалобы на суставные боли предъявляли 36 (85,7%) женщин I группы и 47 (87%) во II. Расстройства аппетита отмечала почти каждая вторая женщина: 20 (47,6%) и 26 (48,1%) соответственно.

Урогенитальные расстройства у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе включали комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов в эстрогензависимых органах. Атрофический вагинит проявлялся сухостью и зудом во влагалище у 27 (64,3%) женщин в I группе и 36 (66,7%) – во II группе. Дизурическими явлениями страдали 27 (64,3%) и 34 (62,96%) женщин соответственно.

Преобладание нейровегетативных, обменно-эндокринных и психозомоциональных компонентов в группах оценивали по модифицированной шкале Куппермана. Климактерический синдром легкой степени тяжести выявлен у 12 (28,6%) женщин в I группе и у 7 (12,96%) – во II, средней тяжести – у 28 (66,7%) и у 39 (72,2%) обследованных соответственно, тяжелой степени – у 2 (4,8%) и у 7 (12,96%) соответственно. Показатель модифицированного менопаузального индекса в среднем составил $45,5 \pm 1,2$ балла в I группе и $46,8 \pm 2,3$ – во II группе. На фоне проводимой терапии у женщин I и II групп наблюдения имело место достоверное снижение общего модифицированного менопаузального индекса. Через 6 месяцев лечения выраженность нейровегетативных нарушений уменьшилась примерно одинаково в обеих группах: с $23,3 \pm 6,86$ балла до $16,21 \pm 5,85$ балла в I группе; с $30,1 \pm 6,74$ балла до $21,2 \pm 7,84$ балла – во II; метаболических нарушений – с $7,05 \pm 2,22$ балла до $6,14 \pm 2,24$ балла в I группе; с $7,95 \pm 2,11$ балла до $6,19 \pm 2,13$ балла – во II. К 12-му месяцу лечения выраженность нейровегетативных нарушений уменьшилась в I группе до $14,39 \pm 5,46$ балла, во II – до $18,49 \pm 6,87$; метаболических нару-

шений: в I группе до $5,09 \pm 1,91$ балла; во II – до $5,32 \pm 2,39$ балла. Психозомоциональные нарушения претерпевали большие изменения в группе ЗГТ. Так, если в I группе до лечения модифицированный менопаузальный индекс составил $7,65 \pm 1,92$ балла, через 6 месяцев – $5,98 \pm 1,97$ балла, через 12 месяцев – $5,91 \pm 1,75$ балла, то во II группе – $9,36 \pm 1,12$ балла; $6,22 \pm 1,07$ балла; $5,51 \pm 1,17$ балла соответственно. Необходимо отметить тот факт, что в среднем начало обратного развития нейровегетативных симптомов при использовании натуральных эстрогенов наблюдалось в течение первых двух недель применения препарата, тогда как при использовании фитоэстрогенов – после 3–4-й недели применения.

При определении динамики выраженности отдельных симптомов климактерического синдрома в процессе лечения установлено, что натуральные эстрогены и фитоэстрогены оказались одинаково эффективны в отношении вестибулопатии и потливости. Было отмечено снижение выраженности указанных проявлений в целом в 2 раза в обеих группах. Однако в отношении потливости у пациенток, оценивших ее в 2 и 3 балла, фитоэстрогены оказались менее эффективны, чем препарат ЗГТ. Приливы на фоне приема фитоэстрогенов продолжали сохраняться у 24 женщин (57,1%), то есть терапия оказалась эффективна лишь у каждой второй женщины, при этом выраженность приливов в единичных случаях продолжала оставаться высокой. Тогда как в группе на фоне ЗГТ приливы отмечали 11 (20,4%) женщин, которые оценивали их выраженность в 1 балл.

Другими наиболее частыми проявлениями нейровегетативного синдрома у наблюдаемых женщин были нарушения сна, которые на фоне фитоэстрогенов исчезли у трети пациенток I группы и у каждой второй женщины из II группы.

На фоне применения фитоэстрогенов частота жалоб на подь-



емы артериального давления выше 150/90 мм рт. ст. снизилась с 64,3% (n = 27) до 47,6% (n = 20), а артериальное давление не поднималось выше 160/100 мм рт. ст. у каждой второй женщины. Среди пациенток II группы наблюдения частота жалоб на артериальное давление выше 150/90 мм рт. ст. уменьшилась с 51,9% (n = 28) до 33,3% (n = 18). Однако в отношении женщин, которые до терапии отмечали эпизоды повышения артериального давления более 160/100 мм рт. ст., динамики артериального давления на фоне ЗГТ не выявлено. Что касается такого осложнения климактерического синдрома, как сердцебиение в покое, применение фитоэстрогенов на него не повлияло, тогда как ЗГТ позволила устранить данное нарушение в половине случаев наблюдения. Необходимо отметить, что одинаково неэффективными фитоэстрогены и натуральные эстрогены оказались в отношении таких симптомов климактерического синдрома, как судороги, онемение конечностей и мышечно-суставные боли.

В результате проведенного лечения недержание мочи перестало доставлять неудобства половине обследованных женщин из I группы и каждой третьей женщине из II группы. Выраженная динамика после проведенной терапии наблюдалась в отношении атрофического вагинита, исчезновение сухости и зуда во влагалище отметила каждая вторая женщина из I группы наблюдения, в то время как во II группе выраженность симптомов атрофического вагинита уменьшилась в пять раз.

Примечательно, что климактерический синдром на фоне терапии как фитоэстрогенами, так и натуральными эстрогенами приобрел преимущественно легкое течение, однако ни в одном случае не было отмечено трансформации постменопаузы в сторону физиологической. Динамика выраженности модифицированного менопаузального индекса на фоне проведенной терапии представлена на рисунке.

Таким образом, выявлена следующая закономерность: эффект от терапии развивался в конце первой – начале второй недели лечения в группе ЗГТ и через две-четыре недели после начала лечения в группе фитоэстрогенов. Степень выраженности климактерического синдрома снижалась уже к концу 3-го месяца лечения; стабильный эффект был достигнут к 6 месяцам и максимальный – к 12 месяцам лечения.

В целом следует отметить высокую приемлемость терапии фитоэстрогенами. Пациентки с гораздо большей легкостью соглашались начать терапию фитоэстрогенами по сравнению с ЗГТ, но в то же время были менее пунктуальны в приеме препарата, чем женщины группы ЗГТ. Примечательно, что женщины, у которых эффект от применения фитоэстрогенов был частичным, не пожелали перейти на ЗГТ для полного купирования симптомов климактерического синдрома и продолжили прием фитоэстрогенов.

Были отмечены следующие побочные эффекты лечения. В I группе: изжога – у 1 пациентки (2,4%), тошнота – у 2 (4,8%), незначительное нагрубание молочных желез – у 1 (2,4%). Во II группе: нагрубание молочных желез – у 7 пациенток (12,96%), возобновление приливов во второй фазе цикла – у 3 (5,6%), задержка жидкости, отеки – у одной (1,9%). Не было зафиксировано статистически достоверного изменения массы тела и индекса массы тела на фоне проводимой терапии в обеих группах (увеличение массы тела на 1 кг за год в I группе и на 0,5 кг во II группе). При оценке влияния фитоэстрогенов на показатели биохимического анализа крови достоверных изменений не выявлено. Наблюдалась тенденция к снижению уровня мочевины, креатинина, ферментов печени (аланин- и аспартатаминотрансферазы) и глюкозы, однако разница была статистически недостоверной. При этом число женщин с повышенным уровнем глюкозы в крови снизилось в 2 раза. Было также зафиксировано

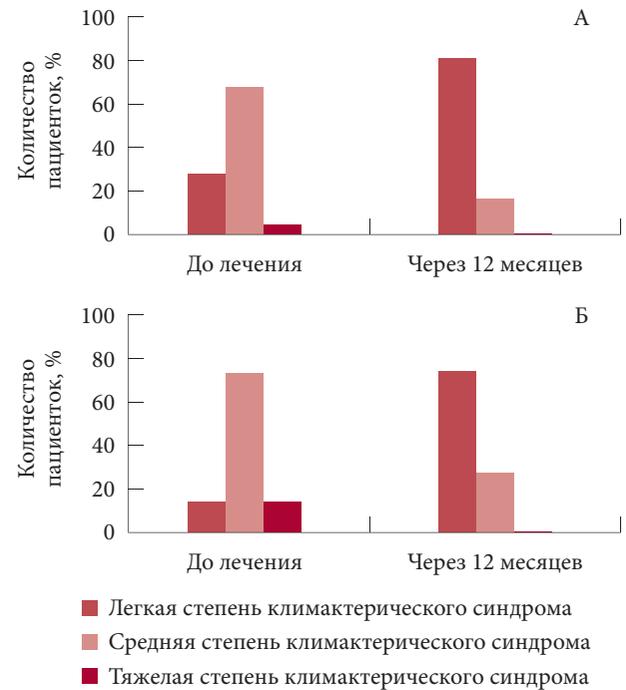


Рисунок. Динамика тяжести климактерического синдрома, оцененная с помощью модифицированного менопаузального индекса, на фоне терапии фитоэстрогенами (А) и заместительной гормональной терапии (Б)

некоторое повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и общего белка крови, однако изменения были недостоверными. В группе ЗГТ отмечена тенденция к повышению уровня глюкозы и креатинина, однако разница до и после лечения была статистически недостоверной. Наблюдалось статистически недостоверное снижение уровней общего белка, мочевины, аланин- и аспартатаминотрансферазы, триглицеридов, а снижение уровня общего холестерина было статистически достоверным ($p < 0,05$) при приеме ЗГТ. При оценке показателей коагулограммы на фоне приема фитоэстрогенов была отмечена тенденция к снижению коагуляционного потенциала крови в виде удлинения тромбинового времени и активированного частично тромбoplastинового времени, снижения уровня растворимых комплексов мономеров фибрина, а также увеличение концентрации главного антикоагулянта – анти-тромбина III, однако все измене-

ния не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

В группе ЗГТ отмечена схожая тенденция в виде удлинения тромбинового времени, снижения уровня растворимых комплексов мономеров фибрина, фибриногена и протромбинового индекса. В то же время отмечено снижение концентрации анти-тромбина III и активированного частичного тромбопластинового времени. Выявленные изменения также не были статистически достоверными ($p > 0,05$). Отсутствие повышения свертываемости крови на фоне обоих видов терапии представляется существенным, учитывая возрастную склонность к гиперкоагуляции. Увеличение содержания антитромбина III на фоне приема фитоэстрогенов повышает их приемлемость у женщин с повышенным риском тромботических осложнений.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза обращали особое внимание на изменение толщины эндометрия. М-эхо в течение всего периода наблюдения не превышало показателей нормы. Не выявлено достоверного влияния ни фитоэстрогенов, ни ЗГТ на величину М-эхо, которая составила в I группе $5,31 \pm 2,02$ мм и во II – $5,2 \pm 1,87$ мм соответственно.

При оценке влияния фитоэстрогенов и ЗГТ на состояние молочных желез в течение 12 месяцев не отмечено появления новых случаев или усугубления признаков уже имеющейся фиброзно-кистозной болезни под влиянием фитоэстрогенов. Назначение ЗГТ в постменопаузе поддерживало нормальное соотношение структурных компонентов молочной железы, не оказывая отрицательного влияния на их состояние. Стабильным состоянием в течение года терапии было в 83,5% наблюдений, в 14,9% случаев степень выраженности фиброзно-кистозной болезни уменьшилась.

Данные денситометрии свидетельствуют о том, что на фоне приема как натуральных эстрогенов, так и фитоэстрогенов отмечалась дальнейшая потеря костной массы, динамика показателей не имела достоверных различий по сравнению с исходными данными. Вместе с тем в обеих группах не наблюдалось увеличения числа женщин с остеопорозом. Весьма важным является то, что в процессе наблюдения в течение года не было выявлено гиперпластических изменений эндометрия. С точки зрения онкологической настороженности существенно то, что использование ЗГТ не оказы-

вало влияния на изменения в эндометрии.

Заключение

Проведенное нами исследование еще раз продемонстрировало, что диагностика ранних изменений эстрогензависимых органов в постменопаузе достаточно сложна. Только комплексное обследование, включающее анализ клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и лучевых методов исследования с последующим морфологическим подтверждением состояния эндометрия, обеспечивает достоверную постановку диагноза, выбор тактики лечения.

Наличие определенной хронологической последовательности в изменении эстрогензависимых органов у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе дает основание полагать, что именно дифференцированный выбор использования эстрогенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов или альтернативного назначения фитоэстрогенов позволит купировать нейровегетативные, вазомоторные и психоэмоциональные нарушения и тем самым оказать благоприятное влияние на качество жизни женщины. ♀

Литература

1. Балан В.Е., Зайдиева Я.З. Применение фитоэстрогенов для лечения гипоэстрогенных состояний // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8. № 3. С. 56–61.
2. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 2. С. 42–47.
3. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный взгляд на заместительную гормональную терапию // Репродуктивна ендокринологія. 2012. № 2. С. 35–39

Health status and quality of life of postmenopausal women on hormone replacement therapy

S.E. Arakelov, Ye.V. Dmitriyeva, I.M. Ordiyants

Peoples' Friendship University of Russia, Obstetrics and Gynecology Department with the course of Perinatology

Contact person: Irina Mikhaylovna Ordiyants, ordiyantc@mail.ru

The article addresses the effects of natural estrogens and phytoestrogens on quality of life in women with postmenopausal syndrome. Effects of hormone replacement therapy and phytoestrogens on the variety of menopausal symptoms, quality of life and estrogen-dependent organs and systems were estimated. Effectiveness of hormone replacement therapy and phytoestrogens depended on the nature of symptoms, severity of menopausal syndrome.

Key words: postmenopause, menopausal symptoms, hormone replacement therapy, phytoestrogens

23 апреля 2014 года



**Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы акушерства.
Хроническая болезнь почек»**

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА:

- Беременность при хронической болезни почек. Перспектива создания клинического протокола
- Хроническая почечная недостаточность и беременность
- «Ранняя» и «своевременная» преэклампсия: взгляд нефролога
- Тактика ведения беременных с системной красной волчанкой и васкулитами
- Особенности ведения беременности и исходы у женщин с трансплантированной почкой
- Оценка доплерометрических параметров кровотока и феррокинетических показателей на фоне ведения осложненной беременности

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ:

Краснопольский Владислав Иванович – директор ГБУЗ МОНИИАГ, академик РАН, профессор

Логутова Лидия Сергеевна – заместитель директора по науке, д.м.н., профессор

Новикова Светлана Викторовна – руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МОНИИАГ, д.м.н., профессор

Никольская Ирина Георгиевна – ученый секретарь ГБУЗ МОНИИАГ, к.м.н.

Козловская Наталья Львовна – кафедра нефрологии и гемодиализа ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор

Захарова Елена Викторовна – заведующая 24-м отделением нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина, доцент кафедры нефрологии МГМСУ, к.м.н.

Прокопенко Елена Ивановна – заведующая учебной частью, профессор кафедры эфферентной медицины и нефрологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ: Москва, ул. Покровка, д. 22А, МОНИИАГ, конференц-зал.

Участие для врачей бесплатное

**По организационным вопросам обращаться: +7 (495) 234 07 34 добавочный 184;
+7 (495) 624 91 05; regconf@webmed.ru; sv_novikova@list.ru**



¹Тринити колледж,
Дублин, Ирландия

² Университет
Джонса Хопкинса,
школа медицины,
Балтимор, США

Неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке: исследования непосредственных эффектов вещества у людей, употребляющих обогащенные продукты питания и добавки*

П. Келли¹, Дж. МакПартлин¹, М. Гоггинз², Д.Г. Вайр¹, Дж.М. Скотт¹

Адрес для переписки: Joseph McPartlin, JMCPRTLN@TCD.ie

Известно, что прием фолиевой кислоты до и после зачатия снижает частоту дефектов нервной трубки. Стратегия обогащения основных продуктов питания фолиевой кислотой подразумевает возможность воздействия неметаболизированной фолиевой кислоты на организм людей на протяжении всей жизни. Главный риск повышения уровня фолиевой кислоты в крови заключается в маскировке диагноза дефицита кобаламина при пернициозной анемии, в результате чего неврологическое заболевание может прогрессировать. Другие риски не изучены в полной мере. Например, влияние *in vivo* хронического воздействия синтетической формы витамина на клетки взрослого человека и клетки плода никогда не исследовалось на общепопуляционном уровне. В статье представлены результаты исследования динамики концентрации неметаболизированной фолиевой кислоты в сыворотке у молодых и пожилых добровольцев в ответ на употребление ими обогащенных этим витамином продуктов питания. Участники исследования в рамках 5-дневной схемы употребления обогащенных готовых зерновых продуктов и обогащенного хлеба в дополнение к своему обычному питанию получали пороговую дозу 266 мкг фолиевой кислоты с каждым приемом пищи, обеспечивающую появление в сыворотке неизменной фолиевой кислоты. Добровольцы, которые получали фолиевую кислоту в виде изотонического раствора, молока или белого хлеба, также употребляли пороговую дозу > 200 мкг. Исходя из моделей потребления продуктов питания в США, маловероятно, что обогащение муки на уровне 1,4 мг/кг приведет к наличию фолиевой кислоты в сыворотке, если предположить, что продукты будут употребляться в течение всего дня. Однако повышение уровня содержания витамина может привести через много лет к повторному появлению фолиевой кислоты в сыворотке, особенно у людей из нецелевых групп, употребляющих обогащенные продукты питания в больших количествах. «Безопасный уровень потребления», составляющий 1 мг/сут фолатов, установленный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, также может приводить к появлению фолиевой кислоты в сыворотке. Кроме того, повторное появление фолиевой кислоты в сыворотке, вероятно, будет определяться у многих женщин, принимающих рекомендованные 400 мкг/сут фолиевой кислоты для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода.

Ключевые слова: обогащение продуктов питания, добавки, фолиевая кислота, сыворотка, безопасность, порог метаболизма, дефекты нервной трубки

* Опубликовано в Am. J. Clin. Nutr. 1997. Vol. 65. № 6. P. 1790–1795.



Введение

В нескольких исследованиях была установлена связь между дополнительным приемом фолатов и снижением частоты дефектов нервной трубки, что обусловило появление новых международных рекомендаций, в которых нормы потребления фолатов женщинами детородного возраста были увеличены [1]. Были предложены следующие стратегии по обеспечению женщин фолатами в период до зачатия и в период беременности:

- дополнительный прием фолатов в форме таблеток;
- пропаганда включения в обычный рацион питания продуктов, богатых фолатами, например, бобовых, зеленых овощей, фруктов и обогащенных готовых зерновых продуктов;
- обогащение основных продуктов питания фолиевой кислотой, предписанное на государственном уровне или предпринимаемое без соответствующих рекомендаций на уровне отрасли.

Клинический опыт показывает, что не все женщины репродуктивного возраста будут дополнительно употреблять 400 мкг/сут фолиевой кислоты для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода, в силу незнания пользы такого применения или забывчивости. Возможность придерживаться разнообразного питания и включение в рацион продуктов, богатых фолатами, также есть не у всех женщин, в частности, у женщин из группы риска (с низким доходом и уровнем образования). В этой связи обогащение фолиевой кислотой основных продуктов питания признается методом, который с наибольшей вероятностью позволит обеспечить поступление рекомендованного количества фолатов. Однако и у этой стратегии есть спорные моменты. Во-первых, обеспечить женщин рекомендуемым суточным количеством фолиевой кислоты возможно только при условии обогащения продуктов достаточно высокими дозами витамина. Во-вторых, остаются вопросы безопасности и рацио-

нальности повсеместного использования обогащенных фолатами продуктов, поскольку возникает риск получения витамина в избыточном количестве лицами из целевых групп.

Показано, что высокие пероральные дозы фолиевой кислоты минуют обычный механизм всасывания фолатов. Это приводит к появлению в сыворотке как 5-метилтетрагидрофолата – обычной циркулирующей формы витамина, так и фолиевой кислоты [2, 3]. Проблема токсичности в контексте программ обогащения, вероятно, связана с воздействием окисленной, неметаболизированной формы витамина, которая присутствует у людей, употребляющих обогащенные продукты в больших количествах в течение жизни. С биохимической точки зрения наличие неметаболизированной фолиевой кислоты в кровотоке препятствует эффективной диагностике дефицита кобаламина – пернициозной анемии. К тому же хроническое воздействие синтетической, чужеродной для организма человека формы витамина на клетки плода, а также и на клетки взрослого человека может быть потенциально вредным [4]. Наконец, заметный успех химиотерапии с использованием антифолатов, которые ограничивают доступность фолатов для опухолевых клеток, должен вызывать беспокойство в отношении тех усилий, которые предпринимаются для повышения потребления фолатов населением.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было предложено обогащать фолиевой кислотой зерновые продукты (1,4 мг/кг муки), что, по оценкам, позволит обеспечить дополнительное потребление 100 мкг/сут этого витамина. Однако люди, употребляющие зерновые продукты в значительном количестве, вероятно, будут получать более высокое количество фолиевой кислоты [5]. Одновременно FDA установило безопасное верхнее

предельное значение для фолиевой кислоты, составляющее 1000 мкг/сут, признав таким образом, что эффекты длительного воздействия повышенных концентраций этого вещества на ткани организма не подвергались оценке [6]. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) и Рабочая группа по фолиевой кислоте (Prevention Folic Acid Working Group) [7] предложили повысить уровень обогащения до 3,5 мг (и даже 7,0 мг) на кг муки, чтобы максимально увеличить количество женщин, гарантированно получающих рекомендованные 400 мкг витамина в день.

Учитывая вышесказанное, нами было проведено исследование с целью определить пороговую дозу обогащения фолиевой кислотой для ряда продуктов питания, превышение которой после приема пищи приводило бы к обнаружению неметаболизированной фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Участники исследования были представлены двумя возрастными категориями. Одна группа состояла из здоровых добровольцев в возрасте 18–42 лет ($26,04 \pm 5,67$ лет; 5 мужчин, 18 женщин), набранных из числа студентов университета и персонала лаборатории. В другую группу входили пожилые здоровые добровольцы в возрасте 63–82 лет ($70,47 \pm 5,36$ лет; 5 мужчин, 25 женщин), наблюдающиеся в гериатрическом отделении длительного пребывания (больница Св. Джеймса, Дублин). Все добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании, прошли клиническое и лабораторное обследование. Исследование было разрешено этическим комитетом больницы.

Протоколы экспериментов

Эксперимент 1: всасывание фолиевой кислоты из обогащенных готовых зерновых продуктов и хлеба у людей (возраст 18–42 лет), при-

держивающихся обычного рациона питания.

Цель эксперимента заключалась в определении пороговой дозы фолиевой кислоты, принимающейся внутрь, при превышении которой в сыворотке крови определялась неметаболизированная фолиевая кислота.

14 здоровых добровольцев в возрасте 18–42 лет должны были включать в свой рацион обогащенные фолиевой кислотой готовые зерновые продукты и хлеб в течение 5 дней. До начала исследования у участников брали образец крови для определения уровня фолатов в эритроцитах и концентрации фолатов и фолиевой кислоты в сыворотке. Затем участников разделили на семь пар, каждой из которых давали фолиевую кислоту в виде обогащенного готового зернового продукта и хлеба с общим суточным потреблением 90, 400, 800, 900, 1000, 1100 и 1200 мкг.

За самый низкий уровень фолиевой кислоты было принято количество витамина, содержащееся, согласно упаковке, в одной порции кукурузных хлопьев («Келлоггс», Манчестер, Великобритания). Общее суточное количество фолиевой кислоты было распределено между одной порцией кукурузных хлопьев (25 г) и двумя порциями (2 × 30 г) белого хлеба. Хлеб (имеющийся в продаже как белый хлеб из теста на молоке) обогащали путем добавления нескольких мкл свежеприготовленного раствора фолиевой кислоты (10 г/л) в 10 точек, находящихся на одинаковом расстоянии на отдельных ломтиках хлеба, с помощью микропипетки в количествах от 266 до 800 мкг на два кусочка (2 × 30 г). Затем хлеб заворачивали в фольгу, хранили в замороженном виде, накануне потребления его оттаивали при комнатной температуре.

Увеличивали содержание фолиевой кислоты (всего 133–400 мкг, табл. 1) в кукурузных хлопьях с помощью того же метода, который применяли для хлеба. Порции кукурузных хлопьев до использования хранили при комнатной

температуре в виде герметично запечатанных порций в темном месте.

Каждому участнику ежедневно вечером выдавали суточный рацион обогащенной фолиевой кислотой пищи, которую он должен был употребить на следующий день по такой схеме: в 08:00 – кукурузные хлопья, 13:00 – хлеб и 18:00 – хлеб. Обогащенная пища добавлялась к обычному рациону питания в течение 4 дней. В остальном рацион питания был привычным, за исключением запрета на употребление в течение этого периода других пищевых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой (каждому участнику выдавали полный перечень обогащенных продуктов, представленных на рынке Ирландии, включая готовые зерновые продукты и определенные марки молока и хлеба). В последнее утро исследования через 2,25 ч после приема последней порции обогащенных кукурузных хлопьев у добровольцев брали образцы крови.

Эксперимент 2: всасывание фолиевой кислоты, растворенной в изотоническом растворе, у лиц в возрасте 22–40 лет.

По предварительно полученным данным, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) фолиевой кислоты в сыворотке у здоровых добровольцев после приема пероральной дозы, растворенной в изотоническом растворе (Диоралит компании Rhone Poulenc Rorer), составляло 80 минут. С учетом этих данных были отобраны 6 добровольцев (в возрасте 22–40 лет), каждый из которых должен был принять одну дозу фолиевой кислоты в растворе Диоралит (50 мл) в трех дозировках: 400, 300 и 200 мкг с 2-недельным перерывом. Добровольцев просили воздерживаться во время исследования от употребления продуктов, обогащенных фолатами. Образцы крови брали натощак и проводили анализ на общее содержание фолатов и фолиевой кислоты в сыворотке до каждого приема препарата и по достижении T_{max} после. Затем в исследова-

ние включили еще 5 добровольцев (в возрасте 21–35 лет), и они повторили схему приема с дозой 200 мкг.

Эксперимент 3: всасывание фолиевой кислоты из хлеба у пожилых людей.

В ходе эксперимента стремились определить дозу фолиевой кислоты в обогащенном хлебе, при которой неметаболизированный витамин будет появляться в кровотоке у здоровых пожилых людей.

Имеющийся в продаже белый хлеб из теста на молоке обогащали фолиевой кислотой в количестве от 150 до 600 мкг на два ломтика (2 × 30 г) по методике, описанной выше. В этот эксперимент включили 30 пациентов гериатрического отделения длительного пребывания (63–82 лет). У них заранее взяли образцы крови, определили уровень фолатов в эритроцитах и концентрации фолатов и фолиевой кислоты в сыворотке. Пациенты предварительно принимали таблетки фолиевой кислоты 400 мкг/сут в течение 18 дней. После чего каждый участник получал постоянную дозу фолиевой кислоты, употребляя обогащенные ломтики хлеба в течение 3 дней подряд в 08:30 и 18:00, наряду с едой, не содержащей фолиевую кислоту, состоящей из чая и дополнительных тостов (30 г) со сливочным маслом. Остальные продукты питания в течение дня не должны были содержать фолиевую кислоту на протяжении всего эксперимента. Утром последнего дня исследования у участников брали образцы сыворотки и эритроцитов натощак для анализа на содержание фолатов. Далее они получали свою стандартную суточную дозу фолиевой кислоты в хлебе (2 × 30 г), через 2,25 ч после этого у них брали второй образец крови для определения содержания фолиевой кислоты в сыворотке.

Эксперимент 4: всасывание фолиевой кислоты из молока у пожилых участников исследования.

16 пожилых пациентов (63–80 лет) были включены в эксперимент для определения концентраций фоли-



евои кислоты в сыворотке после длительного приема продуктов питания, обогащенных фолиевой кислотой. В свой привычный рацион питания участники включили и постоянно употребляли обогащенное фолиевой кислотой молоко (380 мкг/л) и готовые зерновые завтраки. По оценкам, эти участники получали фолиевую кислоту в суточной дозе от 172 до 190 мкг в дополнение к потреблению фолатов из обычной пищи. Для анализа концентраций фолатов в эритроцитах брали образец крови натощак после ночного воздержания от приема пищи. Каждому участнику эксперимента давали имеющееся в продаже нежирное молоко (200 мл), обогащенное фолиевой кислотой (200 мкг), которое выпивалось вместе с едой, не содержащей фолиевую кислоту и состоящей из чая и тостов из белого хлеба (60 г) со сливочным маслом и вареньем. Второй образец крови брали через 2,25 ч. Аликвоты сыворотки, взятой до и после исследования, оценивали на предмет содержания фолиевой кислоты и общего содержания фолатов.

Анализ образцов

Образцы крови брали у добровольцев до и после применения фолиевой кислоты или продуктов, обогащенных фолиевой кислотой. После самопроизвольного сворачивания крови отделяли сыворотку и хранили ее при температуре -20 °С. Сыворотку исследовали на предмет общего содержания фолатов, используя метод с *Lactobacillus casei* [8]. Концентрации фолиевой кислоты в сыворотке определяли с помощью процедуры, включавшей депротеинизацию образца сыворотки с перхлоратом перед фракционированием фолиевой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и анализа хроматографических фракций с использованием *Lactobacillus casei* [3]. Образцы для определения фолатов в эритроцитах готовили путем разведения 1:10 цельной крови аскорбиновой кислотой (1% м/о) и анализировали с использованием *Lactobacillus casei*.

Статистический анализ

Был выполнен анализ результатов исследования с использованием

методов описательной статистики, t-критериев (парных и непарных), двухфакторного дисперсионного анализа (Analysis of Variance, ANOVA) и апостериорного анализа Шеффе (post hoc Scheffé) с помощью статистической программы DATA DESK для Макинтош, версия 4.1 («Дата Декрипшинс Инк.» (Data Descriptions Inc.), Итака, Нью-Йорк).

Результаты

Эксперимент 1

На момент начала эксперимента у всех участников уровень фолатов в эритроцитах находился в диапазоне нормальных значений (> 150 мкг/л) (табл. 1). У всех добровольцев после включения в рацион обогащенных фолиевой кислотой готовых зерновых продуктов и хлеба отмечалось значительное повышение общего содержания фолатов в сыворотке. Неметаболизированную фолиевую кислоту выявили в образце сыворотки после приема пищи у участников эксперимента, получавших 800 мкг/сут фолатов и выше (перед забором крови они употребляли пищу,

Таблица 1. Содержание фолиевой кислоты и общее содержание фолатов в сыворотке у людей, принимавших фолиевую кислоту и придерживающихся обычного рациона питания

Участник исследования	Уровень фолатов в эритроцитах, мкг/л	Пероральное потребление фолиевой кислоты, мкг/сут			Общее количество фолатов, мкг/л		Фолиевая кислота, после приема пищи, мкг/л
		Кукурузные хлопья	Хлеб	Всего	Натощак	После приема пищи*	
1	195	90	000	90	10,75	11,50	0,00
2	156	90	000	90	8,75	15,00	0,00
3	162	133	266	400	4,75	9,00	0,00
4	158	133	266	400	7,25	16,00	0,00
5	164	266	533	800	7,50	19,75	3,66
6	167	266	533	800	15,50	19,50	1,10
7	164	300	600	900	9,00	18,50	1,53
8	153	300	600	900	6,00	19,25	3,25
9	306	333	666	1000	19,00	28,50	11,45
10	162	333	666	1000	8,00	27,50	4,36
11	327	366	733	1100	12,50	22,50	2,94
12	195	366	733	1100	–	17,50	1,00
13	195	400	800	1200	4,75	24,00	8,77
14	160	400	800	1200	14,00	19,25	4,06

* Различия статистически значимы по сравнению с общим содержанием фолатов натощак, $p < 0,0001$ (применен парный t-критерий).

Таблица 2. Изменения содержания фолиевой кислоты в сыворотке и общего содержания фолатов в сыворотке у участников эксперимента, перорально принимавших фолиевую кислоту в изотоническом растворе

Участник	Общее содержание фолатов, мкг/л		Фолиевая кислота, мкг/л	
	Натощак	После приема пищи*	Натощак	После приема пищи**
<i>Фолиевая кислота, перорально, 400 мкг</i>				
1	23,40	45,60	0,00	1,98
2	9,40	28,00	0,00	1,00
3	17,80	28,00	0,00	0,00
4	16,80	36,00	0,00	1,19
5	18,80	40,00	0,00	4,62
6	9,00	21,40	0,00	0,00
<i>Фолиевая кислота, перорально, 300 мкг</i>				
1	15,00	19,25	0,00	1,55
2	7,80	21,80	0,00	0,00
3	14,80	25,00	0,00	0,00
4	17,60	26,80	0,00	1,00
5	34,60	40,20	0,00	1,30
6	18,80	25,60	0,00	0,00
<i>Фолиевая кислота, перорально, 200 мкг</i>				
1	14,00	24,00	0,00	0,00
2	12,60	27,25	0,00	0,00
3	9,80	35,00	0,00	0,00
4	19,00	31,25	0,00	0,00
5	32,40	36,75	0,00	0,00
6	21,40	28,00	0,00	0,00
7*	6,60	13,60	0,00	0,00
8	9,00	12,00	0,00	0,00
9	6,40	17,80	0,00	0,00
10	5,00	18,00	0,00	0,00
11	10,20	15,20	0,00	0,00

* Различия статистически значимы по сравнению с общим содержанием фолатов натощак, $p = 0,067$ (применен двухфакторный дисперсионный анализ).

** Различия статистически значимы по сравнению с концентрацией фолиевой кислоты натощак, $p = 0,059$ (применен двухфакторный дисперсионный анализ).

* 7–11 – дополнительные участники эксперимента.

содержащую 266 мкг и более фолиевой кислоты).

Эксперимент 2

Неизменная фолиевая кислота была обнаружена в сыворотке у 4 из 6 участников эксперимента, получавших дозу 400 мкг, у 3 из 6, получавших дозу 300 мкг, и ни у одного из тех, кто получал дозу 200 мкг (табл. 2). Из 5 дополнительных участников эксперимента, получавших дозу 200 мкг, ни у одного не была выявлена неметаболизированная фолиевая кис-

лота в сыворотке. Двухфакторный дисперсионный анализ с использованием в качестве независимых переменных участника и группы показал различие между группами по частоте определения неметаболизированной фолиевой кислоты, которое практически достигало уровня значимости ($p = 0,059$). По результатам двухфакторного дисперсионного анализа было отмечено также незначительное различие между группами по такому показателю как общее содержание фолатов в сыворотке.

Апостериорный анализ (Шеффе) показал, что эффект был связан с различием между группами, получавшими 200 и 400 мкг витамина в сутки ($p = 0,06$).

Эксперимент 3

Фолиевая кислота в сыворотке участников эксперимента, получавших ≤ 200 мкг/сут фолиевой кислоты вместе с хлебом, не была обнаружена (табл. 3). Фолиевая кислота в сыворотке была определена у 3 из 5 участников эксперимента, которые получали



300 мкг/сут, у 4 из 6 участников эксперимента, получавших дозу 400 мкг/сут, и у всех участников эксперимента, получавших дозу 500 или 600 мкг/сут. Двухфакторный дисперсионный анализ с использованием в качестве независимых переменных участника и группы показал значимое различие между группами по реакции неметаболизированной фолиевой кислоты ($p=0,0015$). По результатам апостериорного анализа (Шеффе), различия в воздействиях были значимыми только между схемами приема доз 600 и 200 мкг/сут ($p=0,011$). Двухфакторный дисперсионный анализ определения в сыворотке суммарного фолата показал, что никакого значимого различия между группами воздействий не было.

Эксперимент 4

После приема молока, обогащенного фолиевой кислотой, отмечалось значительное повышение общего содержания фолатов в сыворотке (табл. 4). Однако ни у одного из участников эксперимента фолиевая кислота в сыворотке не была обнаружена.

Обсуждение

Обогащение продуктов питания фолиевой кислотой приветствовалось в качестве эффективной меры по снижению частоты дефектов нервной трубки, а также профилактики болезней артерий [9]. Предложенный FDA подход к обогащению продуктов питания фолиевой кислотой, направленный на то, чтобы в среднем обеспечивать дополнительное поступление фолиевой кислоты в количестве 100 мкг/сут, на сегодняшний день является самым взвешенным в отношении эффективности и безопасности [6]. Вопросы безопасности программ обогащения продуктов в основном вызваны присутствием метаболитически не измененной фолиевой кислоты в кровотоке при пероральном применении этой синтетической формы витамина. С.Е. Jr. Butterworth и Т. Tamura [10], С. J. Dickinson [11] и другие уче-

Таблица 3. Концентрации фолатов в крови у 30 пожилых участников эксперимента до и после перорального приема фолиевой кислоты с хлебом

Участник	Уровень фолатов в эритроцитах, мкг/л	Общее содержание фолатов, мкг/л		Фолиевая кислота, мкг/л	
		Натошак	После приема пищи	Натошак	После приема пищи*
<i>Фолиевая кислота, перорально, 150 мкг/сут</i>					
1	825	21,00	17,00	0,00	0,00
2	375	13,00	21,50	0,00	0,00
3	330	20,00	23,00	0,00	0,00
4	302	9,50	11,00	0,00	0,00
5	560	21,00	20,50	0,00	0,00
6	421	31,50	40,00	0,00	0,00
<i>Фолиевая кислота, перорально, 200 мкг/сут</i>					
7	621	18,00	19,50	0,00	0,00
8	583	24,00	22,50	0,00	0,00
9	397	17,50	21,00	0,00	0,00
10	783	37,80	41,00	0,00	0,00
11	309	17,00	13,50	0,00	0,00
12	476	35,00	35,00	0,00	0,00
13	605	32,50	45,00	0,00	0,00
<i>Фолиевая кислота, перорально, 300 мкг/сут</i>					
14	820	53,50	49,50	0,00	1,09
15	594	31,50	40,00	0,00	0,00
16	315	17,50	18,00	0,00	1,96
17	382	19,00	19,00	0,00	1,08
18	200	11,50	12,00	0,00	0,00
<i>Фолиевая кислота, перорально, 400 мкг/сут</i>					
19	1234	46,50	45,50	0,00	5,75
20	925	36,50	39,00	0,00	4,62
21	482	75,00	75,00	0,00	0,00
22	155	10,50	15,50	0,00	2,06
23	545	23,00	29,00	0,00	0,00
24	345	34,50	37,50	0,00	2,15
<i>Фолиевая кислота, перорально, 500 мкг/сут</i>					
25	468	28,50	28,50	0,00	1,62
26	186	17,50	22,50	0,00	1,42
27	120	16,00	26,25	0,00	1,13
<i>Фолиевая кислота, перорально, 600 мкг/сут</i>					
28	265	17,50	19,00	0,00	1,03
29	394	25,50	30,00	0,00	4,76
30	537	51,50	49,50	0,00	7,22

* Различия статистически значимы по сравнению со значениями, полученными натошак, $p=0,0015$ (применен двухфакторный дисперсионный анализ). Апостериорный анализ (Шеффе) показал, что в зависимости от количества воздействующего вещества различия были значимыми только между группами, получавшими 600 и 200 мкг ($p=0,011$) и 600 и 150 мкг ($p=0,011$).

гинекология

Таблица 4. Содержание фолиевой кислоты и общее содержание фолатов в сыворотке участников эксперимента до и после приема 200 мкг фолиевой кислоты с молоком

Участник	Общее содержание фолатов, мкг/л			Фолиевая кислота, мкг/л	
	Уровень фолатов в эритроцитах	Натощак	После приема пищи*	Натощак	После приема пищи
1	315	10,40	12,80	0,00	0,00
2	382	4,60	14,80	0,00	0,00
3	200	2,85	4,80	0,00	0,00
4	152	3,25	4,00	0,00	0,00
5	545	15,20	16,40	0,00	0,00
6	345	8,20	10,80	0,00	0,00
7	468	9,60	14,00	0,00	0,00
8	186	2,70	3,40	0,00	0,00
9	120	2,70	11,60	0,00	0,00
10	265	–	–	0,00	0,00
11	394	10,80	15,20	0,00	0,00
12	537	–	–	0,00	0,00
13	385	7,20	10,80	0,00	0,00
14	348	5,60	6,80	0,00	0,00
15	235	1,20	2,50	0,00	0,00
16	572	7,80	11,60	0,00	0,00

* Различия статистически значимы по сравнению с общим содержанием фолатов натощак, $p=0,0014$ (применен парный t-критерий).

ные, проанализировав аспекты безопасности и токсичности, пришли к выводу о том, что фолиевая кислота безопасна в большинстве случаев, даже при применении ее в количествах, превышающих физиологическую норму. Например, клинические схемы лечения, включающие использование противоэпилептических препаратов или антифолатов у онкологических больных, не приводят к существенному снижению эффективности препаратов при одновременном применении фолиевой кислоты [12–14]. Однако в других клинических ситуациях необходимо проявлять осторожность, анализируя возможности влияния на эффективность антифолатной терапии. Заметный успех антифолатных препаратов в последние годы должен вызывать беспокойство в отношении тех усилий, которые предпринимаются для повышения уровня потребления фолатов населением. Очень мало информации о воз-

можном отрицательном влиянии фолиевой кислоты во время химиотерапии антифолатными препаратами при онкологических заболеваниях. Одним из основных вариантов приобретенной устойчивости опухолей к терапии метотрексатом является амплификация экспрессии фермента дигидрофолатредуктазы [15], субстратом которого является фолиевая кислота. Кроме того, еще предстоит получить эпидемиологические доказательства рисков, связанных с потенциальным хроническим воздействием синтетического вещества, то есть фолиевой кислоты, на ткани плода в результате обогащения фолиевой кислотой продуктов питания. Самый обсуждаемый риск, связанный со стратегией обогащения продуктов питания фолатами, – это маскировка неврологических осложнений дефицита кобаламина у пациентов с пернициозной анемией [11]. С физиологической и биохимической точек зрения

риск пернициозной анемии возникает не из-за отсутствия природных фолатов, а из-за нарушения поступления фолиевой кислоты в ткани. Кишечный транспорт фолатов происходит в тонкой кишке в основном в ходе насыщенного рН-зависимого процесса [16] с кинетическими значениями уравнения Михаэлиса – Ментен для транспорта, которые подходят для процессов с нормальными количествами эндогенных пищевых фолатов. Перед тем как попасть в систему крови, фолиевая кислота подвергается восстановлению и метилированию до 5-метилтетрагидрофолата. Эта циркулирующая форма витамина является метаболически неактивной до тех пор, пока она не деметилируется в тетрагидрофолат, в процессе чего в клетках из гомоцистеина образуется метионин. После этого тетрагидрофолат может использоваться как кофактор для биосинтеза предшественников ДНК. Деметилирование 5-метил-



тетрагидрофолата катализируется ферментом метионинсинтазой, которой требуется кобаламин в качестве кофактора. Учитывая известную специфичность субстрата фолилполиглутаматсинтетазы, маловероятно, что при дефиците кобаламина 5-метилтетрагидрофолат сможет удерживаться клеткой до удаления метильной группы метионинсинтазой, поскольку эта форма фолата плохо подходит для полиглутамилирования [17]. Следовательно, при дефиците кобаламина лечение 5-метилтетрагидрофолатом не будет приводить к регенерации костного мозга.

Тем не менее, как косвенно показали M. Lusock и соавт. [2] и P. Kelly и соавт. [3], при применении фолиевой кислоты в высоких дозах нормальный механизм всасывания дополняется ненасыщаемым механизмом транспортировки. В отличие от клеточного поглощения 5-метилтетрагидрофолата, фолиевая кислота включается в метаболически активные фолаты из тканей при проникновении в клетку посредством восстановления ферментом дигидрофолатредуктазой до тетрагидрофолата. Эта форма фолата легко подвергается полиглутамилированию и удерживается клеткой для биосинтеза предшественников ДНК. Таким образом, гематологический ответ вызывается не только при дефиците фолатов, но и при дефиците кобаламина, поскольку фермент метионинсинтаза не нужен для кофакторов фолатов, участвующих в биосинтезе пурина и пиримидина.

Несколько исследований *in vitro* выявили противоположные эффекты фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата при дефиците витамина B₁₂. Так, G. Tisman и V. Herbert [18] показали, что в клетках костного мозга здоровых людей поглощение 5-метилтетрагидрофолата в два раза превышало поглощение фолиевой кислоты. Однако в костном мозге у пациентов с пернициозной анемией поглощение 5-метилтетрагидрофолата было лишь незначительно выше, чем поглощение

фолиевой кислоты, при этом поглощение обоих веществ было пониженным. J. Metz и соавт. [19], K. Ganeshaguru и A.V. Hoffbrand [20], а также J. Zittoun и соавт. [21] установили, что фолиевая кислота частично корректировала нарушение подавления дезоксиуридина в костном мозге пациентов с дефицитом кобаламина, а 5-метилтетрагидрофолат в этом отношении был неэффективен.

Рефрактерность к фолиевой кислоте, в отличие от 5-метилтетрагидрофолата, при лечении неврологических последствий дефицита кобаламина, видимо, объясняется тем, что при непосредственной ассимиляции фолиевой кислоты клеткой происходит потеря дополнительной функции фолата, а именно его способности синтезировать метионин и, следовательно, S-аденозилметионин для реакций метилирования [22]. Способность фолата действовать в качестве донора метильных групп в этом случае нарушается в результате пониженной активности фермента метионинсинтазы, которая нуждается в кобаламине. Есть множество клинических данных о вредных неврологических последствиях лечения фолиевой кислотой пациентов с пернициозной анемией, накопленных за период до конца 1950-х гг., когда была выявлена взаимосвязь фолатов и кобаламина [11]. Сама по себе фолиевая кислота не является опасной, но она обладает способностью маскировать прогрессирование фонового неврологического заболевания.

В настоящем исследовании мы рассматривали появление фолиевой кислоты в сыворотке в ответ на поглощение фолиевой кислоты из продуктов питания. Раньше в качестве показателя биодоступности фолатов использовалось кратковременное повышение уровней фолатов в плазме [23]. По кривым «концентрация – время» можно получить ценные сравнительные данные по эффекту, например, конкретного исследуемого вещества или продукта питания [24, 25]. Однако недо-

статок построения таких кривых связан с тем, что для получения поддающейся измерению непосредственной концентрации в сыворотке нужны дозы фолиевой кислоты > 1 мг. Предшествующие исследования с применением 3 мг фолиевой кислоты показали, что T_{max} фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата составляет 1,3 ч при пероральном приеме фолиевой кислоты в виде физиологического раствора в сравнении с 2,25 ч при приеме фолиевой кислоты, содержащейся в хлебе [3]. В данном исследовании мы хотели определить присутствие или отсутствие неметаболизированной фолиевой кислоты в сыворотке в концентрациях, сравнимых с концентрациями нормального циркулирующего 5-метилтетрагидрофолата в ответ на дозы ≤ 1 мг. По этой причине концентрацию витамина определяли по одному образцу крови, который брали после приема пищи в соответствующий момент времени T_{max} после приема исследуемых продуктов питания.

К настоящему исследованию появления фолиевой кислоты в сыворотке в ответ на пероральный прием фолиевой кислоты применимы две оговорки. Первая – чтобы избежать проблемы термодеструкции фолиевой кислоты во время производства продуктов питания, фолиевую кислоту в виде раствора добавляли к пище и высушивали на воздухе после обработки. Неопределенное разложение фолиевой кислоты из-за обработки могло бы запутать результаты, особенно при применении более чем одного продукта питания. Вторая оговорка заключается в том, что уровни обогащения, которые применялись в нашем исследовании, были выше для кусочка хлеба, чем предусматривается FDA. Это было вызвано необходимостью определить концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке в ответ на непосредственный прием фолиевой кислоты в момент времени, максимально приближенный к T_{max}. Таким образом, обеспечивалась доставка фолиевой кислоты в сравнительно малом объеме

пищи, чтобы обеспечить легкость потребления в течение 10-минутного периода, особенно для пожилых участников исследования.

В сравнении с предложением FDA обогащать продукты из расчета 1,4 мг фолиевой кислоты/кг (из расчета доставки 30 мкг фолиевой кислоты с одним кусочком), количества витамина, использованные в эксперименте, например, при пересчете на 1 г хлеба, были значительно выше. Учитывая такое избыточное обогащение, мы, тем не менее, стремились обеспечить разовое «болюсное» введение фолиевой кислоты с изотоническим раствором, хлебом и молоком в дозе > 200 мкг для того, чтобы получить определяемые концентрации фолиевой кислоты в сыворотке. Аналогичные пороговые дозы для изотонического раствора и хлеба указывают на более высокую биодоступность фолатов в хлебе, чем отмечалось ранее [26]. По образцам участников этих экспериментов не было выявлено никаких значимых дозозависимых эффектов, влияющих на концентрацию фолиевой кислоты, за исключением обогащения хлеба самой высокой дозой (табл. 3).

Имеет ли значение частота выявления неметаболизированной фолиевой кислоты в сыворотке у относительно небольшого ко-

личества обследованных в этой работе людей для разрешения текущего спора вокруг программы обогащения продуктов в США? В Соединенных Штатах нецелевые группы, потребляющие много хлеба, например 11–18-летние юноши, относящиеся к 95-му перцентилю потребления, в настоящее время получают ≈ 800 мкг фолатов в день [5]. Программа обогащения с применением дозы 1,4 мг/кг будет сопровождаться увеличением этого количества до ≈ 960 мкг/сут; в случае повышения дозы до 3,5 мг/кг муки (согласно рекомендациям CDC) [7] суточное потребление возрастет до 1200 мкг/сут. Это же может произойти у детей в возрасте 4–10 лет и мужчин старше 51 года, для которых также характерен высокий уровень потребления зерновых. Однако расчетные показатели повышенного потребления фолиевой кислоты делают маловероятным повторное появление в сыворотке неметаболизированной фолиевой кислоты, поскольку обогащенные продукты, вероятно, будут потребляться более чем за один прием в день. Соблюдение рекомендованного FDA «безопасного» уровня потребления, составляющего 1000 мкг/сут фолатов за счет комбинации пищевых фолатов и добавок, может

привести к появлению неметаболизированной фолиевой кислоты в сыворотке, поскольку основная доля этого количества, вероятно, будет поступать в организм в виде дополнительной фолиевой кислоты. Исходя из современных данных, соблюдение рекомендаций женщинами детородного возраста, предусматривающих прием 400 мкг/день с целью профилактики развития у плода дефектов нервной трубки во время беременности, наиболее вероятно приведет у многих потребителей к повторным эпизодам появления фолиевой кислоты в кровотоке матери и плода.

По результатам проведенного исследования, с одной стороны, дополнительный прием фолиевой кислоты (в таблетках) оказывается единственным эффективным способом профилактики дефектов нервной трубки [27], с другой – такой прием может приводить к появлению неметаболизированной фолиевой кислоты в кровотоке. Программа обогащения продуктов, подобная той, которая реализуется правительством США, может решить эту дилемму, обеспечивая доставку фолиевой кислоты подавляющему большинству населения по схеме с расчетной суточной дозой, которая не превышает пороговое значение. ❧

Литература

1. Scott J.M., Weir D.G., Kirke P.N. Folate and neural tube defects // *Folate in Health and Disease* / ed. by L. Bailey. N.Y.: Marcel Dekker, 1995. P. 329–360.
2. Lucock M., Wild J., Smithells R. et al. Biotransformation of pteroylmonoglutamic acid during absorption: implications of Michaelis-Menten kinetics // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1989. Vol. 43. № 9. P. 631–635.
3. Kelly P., McPartlin J., Scott J. A combined high-performance liquid chromatographic-microbiological assay for serum folic acid // *Anal. Biochem.* 1996. Vol. 238. № 2. P. 179–183.
4. Gaull G.E., Testa C.A., Thomas P.R. et al. Fortification of the food supply with folic acid to prevent neural tube defects is not yet warranted // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. № 3. P. 773S–780S.
5. Crane N.T., Wilson D.B., Cook A. et al. Evaluating food fortification options: general principles revisited with folic acid // *Am. J. Public Health.* 1995. Vol. 85. № 5. P. 660–666.
6. Food labeling: health claims and label statements; folate and neural tube defects / Food and Drug Administration // *Fed. Regist.* 1996. Vol. 61. № 44. P. 8752–8781.
7. Oakley G.P., Adams M.J., Dickinson C.M. More folic acid for everyone, now // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. № 3. P. 751S–755S.
8. O'Broin S., Kelleher B. Microbiological assay on microtitre plates of folate in serum and red cells // *J. Clin. Pathol.* 1992. Vol. 45. № 4. P. 344–347.
9. Scott J., Weir D.C., Kirke P.N. Prevention of neural tube defects with folic acid a success but... // *QJM.* 1994. Vol. 87. № 12. P. 705–707.
10. Butterworth C.E. Jr., Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review // *Am. J. Clin. Nutr.* 1989. Vol. 50. № 2. P. 353–359.
11. Dickinson C.J. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency? // *QJM.* 1995. Vol. 88. № 5. P. 357–364.
12. Bäckman N., Holm A.K., Hånström L. et al. Folate treatment of diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia // *Scand. J. Dent. Res.* 1989. Vol. 97. № 3. P. 222–232.



13. Brown R.S., Di Stanislao P.T., Beaver W.T. et al. The administration of folic acid to institutionalised epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel study // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1991. Vol. 71. № 5. P. 565–568.
14. Morgan S.L., Baggott J.E. Folate antagonists in nonneoplastic disease: proposed mechanisms of efficacy and toxicity // Folate in Health and Disease / ed. by L. Bailey. N.Y.: Marcel Dekker, 1995. P. 405–433.
15. Albrecht A.M., Biedler J.L. Acquired resistance of tumor cells to folate antagonists // Folate antagonists as therapeutic agents. Vol. 1. Biochemistry, molecular actions and synthetic design / ed. by F.M. Sirotnak, J.J. Burchall, W.D. Ensminger et al. N.Y.: Academic Press, 1984. P. 317–347.
16. Mason J.B. Intestinal transport of monoglutamyl folates in mammalian systems // Folic acid metabolism in health and disease / ed. by M.F. Picciano, E.L.R. Stokstad, I.F. Gregory. N.Y.: Wiley-Liss, 1990. P. 47–64.
17. Cichowicz D.J., Shane B. Mammalian folylpoly-gamma-glutamate synthetase. 2. Substrate specificity and kinetic properties // Biochemistry. 1987. Vol. 26. № 2. P. 513–521.
18. Tisman G., Herbert V. B12 dependence of cell uptake of serum folate: explanation for high serum folate and cell folate depletion in B12 deficiency // Blood. 1973. Vol. 41. № 3. P. 465–469.
19. Metz J., Kelly A., Swett V.C. et al. Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B12-deficient humans // Br. J. Haematol. 1968. Vol. 14. № 6. P. 575–592.
20. Ganeshaguru K., Hoffbrand A.V. The effect of deoxyuridine, vitamin B12, folate and alcohol on the uptake of thymidine and on the deoxynucleoside triphosphate concentrations in normal and megaloblastic cells // Br. J. Haematol. 1978. Vol. 40. № 1. P. 29–41.
21. Zittoun J., Marquet J., Zittoun R. Effect of folate and cobalamin compounds on the deoxyuridine suppression test in vitamin B12 and folate deficiency // Blood. 1978. Vol. 51. № 1. P. 119–128.
22. Scott J.M., Dinn J.J., Wilson P. et al. Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency // Lancet. 1981. Vol. 2. № 8242. P. 334–337.
23. Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979. 783 p.
24. Keagy P.M., Shane B., Oace S.M. Folate bioavailability in humans: effects of wheat bran and beans // Am. J. Clin. Nutr. 1988. Vol. 47. № 1. P. 80–88.
25. Bailey L.B., Barton L., Hillier S. Bioavailability of mono and polyglutamyl folate in human subjects // Nutr. Rep. Inter. 1988. Vol. 38. P. 509–518.
26. Colman N., Green R., Metz J. Prevention of folate deficiency by food fortification. II. Absorption of folic acid from staple foods // Am. J. Clin. Nutr. 1975. Vol. 28. № 5. P. 459–464.
27. Cuskelly G.J., McNulty H., Scott J.M. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: complications for prevention of neural tube defects // Lancet. 1996. Vol. 347. № 9002. P. 657–659.

гинекология

Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements

P. Kelly¹, J. McPartlin¹, M. Goggins², D.G. Weir¹, J.M. Scott¹

¹ Trinity College, Dublin, Ireland

² The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Contact person: Joseph McPartlin, JMCPTLN@TCD.ie

Periconceptual consumption of folic acid has been shown to decrease the incidence of neural tube defects. The strategy of universal fortification of staple foodstuffs with folic acid presents the possibility of life-long exposure to unmetabolized folic acid. Chief among the risks of exposure to folic acid in the circulation is that of masking the diagnosis of cobalamin deficiency in pernicious anemia and the progression of neurologic disease. Other effects are unknown. For instance, the effect of in vivo chronic exposure of adult and fetal cells to the synthetic form of the vitamin has never been investigated at the population level. This study examined the acute appearance of unmetabolized folic acid in serum in response to the consumption of some fortified foodstuffs by young and elderly volunteers. Subjects on a 5-day regimen of fortified ready-to-eat-cereal and bread in addition to their normal diet had a threshold intake of 266 µg folic acid per meal at which unaltered folic acid appeared in the serum. Subjects given folic acid in either isotonic saline, milk, or white bread also had a threshold > 200 µg. From patterns of food consumption in the United States, the implementation of flour fortification at 1,4 mg/kg is unlikely to lead to folic acid appearance in serum, assuming that consumption is spread throughout the day. Increasing this level of fortification, however, as has been advocated by some agencies, may result in the repeated appearance of folic acid in serum over many years, particularly in consumers in nontargeted populations of large amounts of fortified foods. The “safe level of intake” of 1 mg folate/day set by the US Food and Drug Administration may cause a serum folic acid effect. Furthermore, a repeated serum folic acid response is likely to be found in many women complying with the advice to take 400 µg folic acid/day to prevent the occurrence of neural tube defects.

Key words: food fortification, supplements, folic acid, serum, safety, metabolism threshold, humans, neural tube, defects

¹ Российская
медицинская
академия
последипломного
образования, кафедра
радиологии, курс
маммологии

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
Научно-
образовательный
клинический центр
женского здоровья

Современная диагностика заболеваний МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Ч.Н. Мустафин¹, И.В. Кузнецова²

Адрес для переписки: Чингис Николаевич Мустафин, chingis.x@gmail.com

В статье представлены современные взгляды на диагностику заболеваний молочных желез у женщин. Подчеркивается необходимость проведения комплексного обследования, включающего в себя осмотр и пальпацию, рентгенографию, ультразвуковое исследование, радиотермометрию. Рассматривается взаимосвязь гинекологических заболеваний и заболеваний молочных желез. Отмечается, что у женщин с заболеваниями молочных желез нет противопоказаний для применения гормональных средств, содержащих половые стероидные гормоны. Выбор гормонального препарата у женщин, имеющих фиброзно-кистозную болезнь или входящих в группу риска рака молочной железы, должен базироваться на существующих в настоящее время доказательствах влияния эстрогенного и прогестагенного компонента на молочную железу.

Ключевые слова: молочная железа, доброкачественные и злокачественные опухоли, органы репродуктивной системы, маммография, ультразвуковое исследование, радиотермометрия, гормональные препараты

Введение

Подавляющее число заболеваний молочной железы относятся к неопухолевым процессам, опухоли встречаются в десятки раз реже. Однако рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, раком молочной железы ежегодно заболевают свыше 1 млн женщин во всем мире; прогнозируется, что данный показатель к 2016 г. достигнет 1,45 млн. Следует отметить, что низкая выявляемость злокачественных образований на ранних стадиях зачастую обусловлена недостатком знаний в области клинической маммологии у врачей акушеров-гинекологов, к которым женщины обращаются чаще всего. Дело в том, что акушер-гинеколог при профилактическом приеме



далеко не всегда включает в схему осмотра и сбора анамнеза пациентки изучение состояния молочных желез. В этой связи важной задачей представляется организация взаимодействия врачей гинекологов и онкологов-маммологов. Врачи первичного звена должны направлять женщин на маммологический скрининг – массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего хронического заболевания. Важнейшей частью скрининга считается выявление доброкачественных и злокачественных опухолей, предраковых состояний, дисгормональных и воспалительных заболеваний молочной железы, а также оказание и контроль своевременной медицинской помощи.

Изучение физиологических процессов, происходящих в молочных железах здоровых женщин, показало, что эти процессы тесно связаны с функциональными циклическими изменениями органов репродуктивной системы. Высокая чувствительность структур молочных желез к гормональным факторам, а также динамическая нестабильность морфо-функционального состояния желез определяют склонность к развитию различных патологических дисгормональных процессов. Среди множества факторов, провоцирующих развитие заболеваний молочных желез, не последнее место отводится отягощенному акушерскому анамнезу. Анализ эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет высказать предположение о прямой зависимости возникновения заболеваний молочной железы от кумулятивного количества регулярных овуляторных циклов. Известно, что риск развития нераковых и раковых заболеваний молочных желез в 3,4–4 раза выше у женщин, которые перенесли 3 и более искусственных аборта, по сравнению с пациентками, не имеющими преждевременного прерывания беременности. Искусственное

прерывание беременности на ранних сроках из-за резкой гормональной перестройки нарушает пролиферативные процессы и вызывает выраженную перестройку молочной железы. Эти резкие регрессивные изменения происходят неравномерно, могут приобрести деструктивный характер и явиться пусковым моментом для формирования диффузных и узловых форм мастопатии [1].

Методы диагностики заболеваний молочных желез

Доступность молочных желез для обследования и кажущаяся простота диагностики часто приводят к неправильной интерпретации результатов клинического исследования, которое зачастую проводится малоподготовленными в этом вопросе специалистами. Все это ведет как к гипо-, так и к гипердиагностике. В этой связи мануальное обследование должно дополняться комплексным рентгенологическим, ультразвуковым (УЗИ), радиотермометрическим (РТМ) и другими видами инструментальных исследований.

Мануальное обследование

Осмотр и пальпация – основные и доступные методы исследования состояния молочной железы. Во время осмотра женщина находится сначала в вертикальном (с опущенными, а затем поднятыми вверх руками), а потом горизонтальном положении. Врач учитывает аномалии (добавочные молочные железы), изменение формы и объема молочных желез, изменение цвета кожных покровов (наличие и степень выраженности венозного рисунка, кожные симптомы). Пальпаторно обследуется последовательно вся железа по квадрантам и область субмаммарной складки. При пальпации молочных желез определяются участки болезненных уплотнений без четких границ в виде тяжей, а также грубые железистые дольки в виде «булыжной мостовой». Довольно часто

встречается локальная болезненность. Указанные изменения характерны для верхненаружных квадрантов, которые в функциональном отношении являются наиболее активными.

Рентгенография

Маммография – рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ – простой, безопасный для обследуемых метод, который отличается высокой диагностической значимостью. Женщинам старше 40 лет рекомендуется проходить маммографический скрининг 1 раз в 2 года. Маммографию проводят в двух проекциях (прямой – краниокаудальной – и боковой) на 5–10-й день менструального цикла, когда паренхима молочной железы менее отечна и болезненна, а при отсутствии менструаций – в любой день. Можно также использовать дополнительную боковую проекцию с медиолатеральным ходом луча (косая проекция).

При маммографии могут быть обнаружены первичные и вторичные признаки злокачественности. Первичным и основным рентгенологическим признаком рака молочной железы является наличие опухолевой тени и микрокальцинатов. К вторичным (косвенным) рентгенологическим признакам рака молочной железы относят симптомы со стороны кожи, соска, окружающей ткани молочной железы, усиленную васкуляризацию и т.д. По данным большинства авторов, процент достоверности маммографического исследования в диагностике рака составляет от 75 до 95%.

Широкое распространение маммографического скрининга позволило накопить и проанализировать опыт по рациональному использованию скрининговых программ:

- индентификация многих инвазивных раков молочной железы низкой степени злокачественности. Такие опухоли характеризуются хорошим прогнозом, однако они медленно прогрессируют, поэтому очень поздно

проявляются клинической симптоматикой;

- обнаружение инвазивного рака высокой степени злокачественности, когда опухоль еще не определяется пальпацией, что позволяет снизить смертность от рака молочной железы;
- вероятность выявления рака при скрининге зависит от продолжительности времени доклинического обнаружения опухоли: чем продолжительнее это время, тем больше шанс обнаружения опухоли.

Следует пояснить, что модель допускает существование периода нераспознаваемого заболевания, когда ранние ступени малигнизации уже имеются, происходит деление клональных клеток, их дифференциация и пролиферация, но опухоль еще не может быть обнаружена при скрининге. С точки отсчета, когда опухоль может быть обнаружена с помощью скрининга, начинается так называемое «временное пребывание» или «выявляемая доклиническая фаза». Время «опережения» означает временной отрезок между фактическим обнаружением опухоли при скрининге и клиническим ее выявлением, если бы не было скрининга. Среднее «время опережения» в уже проведенных программах скрининга составляет 3–4 года, чем это время короче, тем меньше оснований надеяться на успех скрининга и сокращение смертности от рака молочной железы.

Таким образом, основные преимущества маммографии, используемые при диагностике заболеваний молочной железы, следующие:

- возможность получения позиционного изображения молочной железы;
- высокая информативность при обследовании;
- возможность визуализации непальпируемых образований;
- возможность сравнительного анализа снимков в динамике.

Среди недостатков метода, ограничивающих его применение,

можно отметить дозовую нагрузку, хотя она и очень мала, и невозможность диагностики рентгеноотрицательного рака, который имеет место, по данным литературы, в 1,8–16% случаев. Кроме того, эффективность данного метода, визуализирующего структурные изменения тканей, снижается при наличии опухолей малых размеров на фоне плотных железисто-фиброзных структур. Средний размер образования, выявляемого при маммографии, составляет 13 мм, а частота обнаружения опухолей менее 10 мм составляет около 15%.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковая диагностика постоянно наращивает свой потенциал благодаря совершенствованию уже имеющихся и разработке новых методик. Сканирование выполняется на ультразвуковых аппаратах линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц при коэффициенте увеличения изображения 1,5 и с использованием иммерсии (наличие слоя геля на соприкасающихся поверхностях кожи и датчика для уменьшения содержания между ними воздуха).

Преимуществами УЗИ молочных желез являются:

- отсутствие дозовой нагрузки (возможно обследование беременных и кормящих женщин);
- высокая разрешающая способность, что важно при плотном фоне молочной железы у молодых женщин (возможность визуализации рентгеноотрицательных опухолей, расположенных вблизи грудной стенки);
- дифференциальная диагностика солидного и полостного образования (практически 100%ная диагностика кист любого размера);
- оценка состояния силиконовых имплантатов молочных желез, особенно при их разрывах и утечке содержимого;
- обследование молочных желез в острый период травмы или воспаления.

Указанные преимущества позволяют использовать УЗИ самостоятельно у женщин до 40 лет и в сочетании с рентгенологическим методом в группе после 40 лет. Совместное их применение позволяет повысить точность диагностики заболеваний молочных желез до 97%. Среди недостатков УЗИ следует отметить отсутствие визуализации органа в целом (только томографический срез), субъективность интерпретации полученного изображения и отсутствие стандартизации.

Таким образом, ультразвуковую и рентгенологическую маммографию целесообразно считать не альтернативными, а взаимодополняющими методиками, которые должны широко использоваться в диагностическом алгоритме заболеваний молочных желез.

Радиотермометрия

Все имеющиеся в литературе данные базируются в основном на анализе и выявлении структурных элементов и относительного риска развития заболеваний молочных желез. Причина – отсутствие объективного метода оценки функционального состояния молочных желез. Новой технологией измерения температуры тканей молочной железы и ее цифрового изображения является метод микроволновой РТМ (РТМ-исследование) с использованием компьютеризированного диагностического комплекса. Суть метода заключается в измерении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот, которое пропорционально температуре тканей.

В настоящее время на кафедре радиологии РМАПО проводится работа по определению диагностических возможностей метода РТМ. Главная задача исследований – проанализировать изменения показателей внутренней температуры ткани молочной железы в зависимости от возраста, различного акушерского анамне-

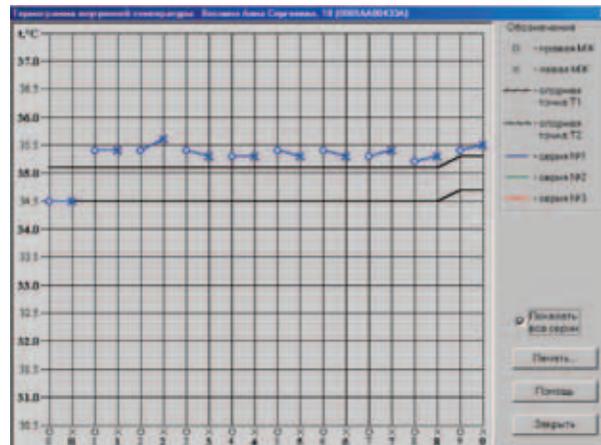
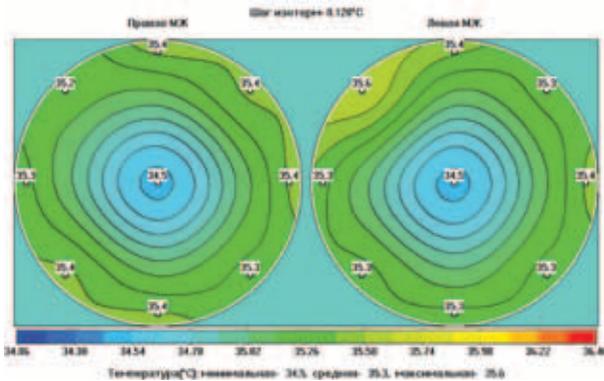


Рис. 1. Поле внутренних температур и термограмма пациентки К., 25 лет

за, приема различных препаратов, в том числе и гормональных, и, как результат, подтвердить или опровергнуть значимость ряда факторов, прямым или косвенным образом влияющих на состояние молочных желез.

По полученным данным, у женщин в возрасте 21–45 лет железистые дольки хорошо развиты. Средняя температура колеблется от 34,0 до 35,5 °С. Температура молочной железы, как правило, ниже температуры тела на 1 °С. Разница температуры между соседними квадрантами и одноименными квадрантами противоположной молочной железы составляет не более 0,5 °С. При РТМ-исследовании нормальным считается неравномерное повышение температур по направлению от ареолы к верхним квадрантам, максимальное значение температуры отмечается, как правило, в верхненаружном квадранте.

Исследования внутренней температуры молочной железы показали, что во вторую фазу менструального цикла происходит симметричное повышение температуры на 1 °С во всей молочной железе, что отражает пролиферативные процессы в структурах стромы, усиление кровенаполнения и проявляется в виде предменструального напряжения. Симметричность повышения температуры в обеих молочных железах характеризует физиоло-

гические процессы, что наглядно демонстрируют графики и цветные диаграммы (рис. 1). В то же время в первую фазу цикла происходит симметричное снижение внутренней температуры, это время является оптимальным для проведения РТМ-обследования. Таким образом, физиологические процессы в молочных железах имеют свои специфические особенности, которые определяются РТМ-методом и, как правило, не фиксируются другими диагностическими методами.

Описываемый метод диагностики оптимален для наблюдения за женщинами, имеющими фиброзно-кистозную мастопатию, и для выявления группы риска на фоне приема гормональных препаратов с целью предохранения от беременности или лечения различных гинекологических заболеваний.

В силу абсолютной безвредности РТМ-диагностики ее можно использовать для контроля лечения различных форм мастопатии и оценки функционального состояния молочных желез при назначении гормональной терапии. При дисгормональной гиперплазии происходит изменение температурной активности тканей молочной железы. В результате изменяется температурное поле пациентки. В процессе лечения температурное поле нормализуется, что может являться объективным крите-

рием правильности выбранной тактики лечения.

Приведем пример использования РТМ-диагностики для контроля лечения. Пациентка А., 46 лет. Имеются признаки мастопатии, однако пальпаторно узловые образования не определяются. Заключение онколога: «диффузная фиброзно-кистозная мастопатия». Заключение рентгенолога: «выраженная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия». Пациентке была проведена РТМ-диагностика, до начала лечения определялся дисфункциональный тип термограммы, на фоне лечения наблюдалась позитивная динамика, что подтверждалось результатами РТМ-диагностики (рис. 2).

Таким образом, РТМ можно использовать для контроля лечения различных форм мастопатии, оценки воздействия гормональной терапии на состояние молочных желез. Критериями эффективности назначенной терапии являются нормализация температурного поля, субъективное улучшение состояния пациентки.

Гормональная терапия у женщин с заболеваниями молочных желез

Влияние гормональных средств на молочные железы разнообразно и неоднозначно. Одним из самых обсуждаемых классов препаратов в этой связи являются комбинированные оральные кон-

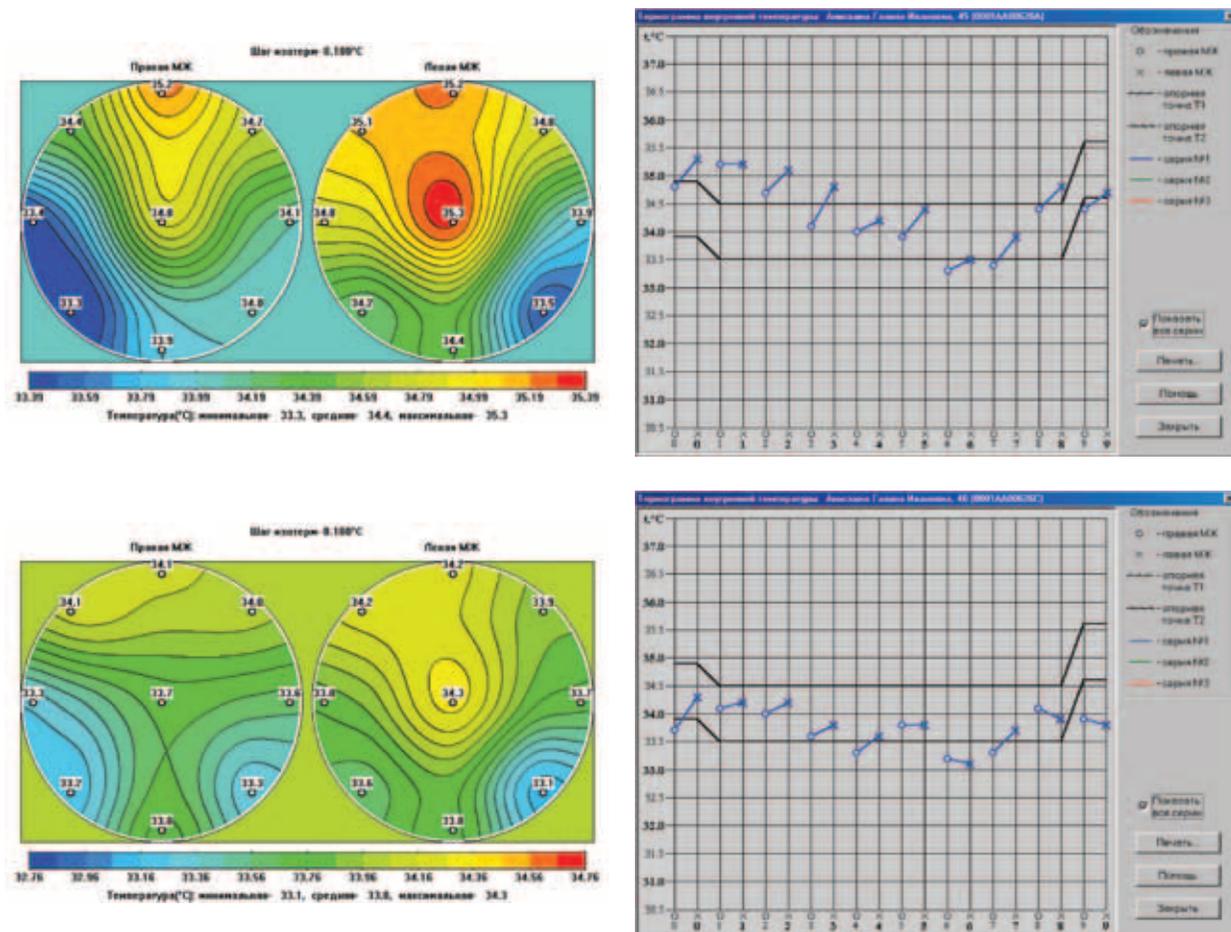


Рис. 2. Поле внутренних температур и термограмма до и после лечения у пациентки А., 46 лет, с диагнозом «диффузная фиброзно-кистозная мастопатия»

трацептивы (КОК). Мастопатия не считается противопоказанием для использования КОК. Более того, применение гормональной контрацепции снижает риск развития пролиферативной формы фиброзно-кистозной болезни без атипичии и не влияет на риск развития атипичных форм гиперплазии [2–4]. В некоторых исследованиях установлен положительный эффект гормональной контрацепции в отношении клинического течения мастопатии, в частности, интенсивности и продолжительности масталгии [2].

Однако вопрос о приеме КОК как факторе риска развития рака молочной железы по-прежнему не снят, поскольку эпидемиологические исследования то выявляют, то опровергают эту взаимосвязь [5]. Точку в дискуссии мешает поста-

вить относительно низкая частота рака молочной железы у молодых женщин и, соответственно, крайне незначительное повышение абсолютного риска у пользователей КОК, если таковой существует [5]. Если же допустить, что прием КОК повышает риск развития рака молочной железы, этот риск все равно нивелируется в течение 10 лет по окончании использования гормональной контрацепции, а в большинстве случаев рак возникает гораздо позже под действием главного фактора риска – возраста.

Есть еще одно обстоятельство, которое следует учитывать, обобщая возможные риски применения КОК. Препараты для гормональной контрацепции постоянно совершенствуются, и было бы неправильным отожд-

ествлять влияние относительно старых и новых поколений КОК. КОК, существовавшие до 1975 г., действительно повышали риск развития рака молочной железы (относительный риск (ОР) 1,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,04) [5]. Влияние «старых» КОК на риск заболевания раком молочной железы обуславливалось двумя факторами: высокой (50 мкг) дозой этинилэстрадиола и фармакологическими свойствами применявшихся в то время прогестинов.

В современных КОК доза эстрогенного компонента снижена, что является залогом большей безопасности препаратов. Недавно проведенные исследования не выявили повышения риска рака молочной железы (ОР 1,17; 95% ДИ 0,74–1,86) у женщин, прини-



мающих низкодозированные препараты, это относилось и к носителям полиморфизма BRCA 1/2 (ОР 1,13; 95% ДИ 0,88–1,45) [6].

Эффекты синтетических прогестагенов в отношении молочной железы до известной степени уникальны и могут значительно отличаться от действия эндогенного прогестерона. В этой связи необходимо оценивать риск и пользу применения не только комбинированных препаратов, но и чистых прогестагенов, которые также часто используются в клинической практике.

Среди современных прогестагенов различают производные прогестерона, производные 17-гидроксипрогестерона (прегнаны), производные 19-норпрогестерона (норпрегнаны), производные 19-нортестостерона (эстраны и гонаны), производные 17-спиролактона. Производные 19-нортестостерона представлены тремя поколениями: I – норэтинодрел; II – норэтистерон, левоноргестрел; III – дезогестрел, гестоден, норгестимат; и производное 19-нортестостерона, лишенное этинильного радикала, – диеногест. В клинических исследованиях были выделены прогестины, применение которых, вероятно, может повысить риск рака молочной железы: медроксипрогестерона ацетат (группа прегнанов) и норэтистерон (группа эстранов) [7]. В отличие от них, использование натурального прогестерона является более безопасным, что подтверждено в исследовании E3N [8] и др. [9]. Результаты некоторых экспериментов свидетельствуют о возможном позитивном эффекте современных прогестинов в отношении молочных желез. Так, было показано, что гонаны не влияют на активность ферментов синтеза эстрогенов в молочной железе. Более того, дезогестрел и гестоден угнетают эстроген-индуцированную пролиферативную активность клеток рака молочной железы (линия MCF-7), а левоноргестрел не влияет на нее [2].

Отдельно следует рассмотреть препараты, содержащие в своем составе вместо этинилэстрадиола синтетический аналог натурального 17-бета-эстрадиола. Один из таких препаратов представляет собой уникальное сочетание 17-бета-эстрадиола и номегэстрола ацетата, производного 19-норпрогестерона, в монофазном режиме 24+4 (Зоэли, МСД) [10]. Номегэстрола ацетат оказывает сильное воздействие на эндометрий, обладает высокой антигонадотропной активностью и имеет длительный период полувыведения (около 50 часов). Эти свойства препарата позволяют обеспечить стабильность цикла при приеме таблеток с эстрадиолом [11]. В то же время номегэстрола ацетат демонстрирует отсутствие влияния на пролиферацию клеточной линии рака молочной железы, как и прогестерон [12]. Номегэстрола ацетат может изменить метаболизм эстрогена посредством воздействия на активность сульфатазы в нормальных или злокачественных клетках молочной железы таким образом, что количество эстрадиола в ткани уменьшается [11, 13]. Кроме того, номегэстрола ацетат может уменьшить активность 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2, что позволяет блокировать превращение эстрона в эстрадиол [13], а в клеточной линии, выделяющей стабильную ароматазу, номегэстрола ацетат подавляет активность ароматазы [14]. Так как присутствие эстрогена в молочной железе усиливает прогестагензависимый процесс пролиферации клеток, то понижение активности эстрогена в результате влияния номегэстрола ацетата может привести к уменьшению риска развития рака молочной железы [13, 15].

Таким образом, у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез применение гормональных лекарственных средств, содержащих половые стероидные гормоны, не противопоказано. Выбор гормонального препарата у женщин, имеющих

фиброзно-кистозную болезнь или входящих в группу риска рака молочной железы, должен базироваться на существующих в настоящее время доказательствах влияния эстрогенного и прогестагенного компонента на молочную железу.

Заключение

В настоящее время продолжается внедрение в практику различных методов скрининга женщин на рак молочной железы. Усилия по совершенствованию ранней диагностики будут более успешны, если первый этап скрининга будет проходить в рамках поликлинической службы практического здравоохранения. Неудивительно, что в этой работе важная роль отводится смотровым кабинетам в лечебно-профилактических учреждениях. Перед врачами ставится задача не только выявлять самые ранние формы заболевания, но и проводить профилактическую работу по его предупреждению, определять женщин из группы риска. К сожалению, знания по проблеме патологии молочных желез у терапевтов, гинекологов, эндокринологов, хирургов, врачей ультразвуковой диагностики, рентгенологов и других специалистов зачастую оказываются недостаточными для эффективного решения организационно-диагностических задач.

В настоящее время высока потребность в доступных неинвазивных методах, обеспечивающих регистрацию клинических изменений в молочных железах и динамическое наблюдение за их состоянием. Для адекватного мониторинга температурных изменений молочной железы обоснован новый клинико-биологический параметр – внутренняя температура ткани молочной железы. РТМ-метод – чувствительный инструмент, фиксирующий малейшее изменение тепловой активности тканей, сопряженной с целым рядом патологических процессов, и позволяющий объективно следить за изменениями

ми в молочной железе в течение времени или в процессе проводимой терапии. Повышение температуры, наличие температурной асимметрии молочных желез являются свидетельством нарастания патологического процесса, неадекватности терапевтического воздействия. Снижение темпе-

ратуры до нормы, отсутствие разницы температур симметричных зон молочной железы свидетельствуют о нормализации состояния молочной железы.

Таким образом, только комплексное обследование пациенток, осуществляемое в специализированных лечебных

учреждениях, где наряду с опытными клиницистами-маммологами имеются возможности проведения различных исследований (рентгенологического, УЗИ, РТМ, цитологического и др.), позволяет квалифицированно оказать женщинам необходимую медицинскую помощь. ♣

Литература

1. Хайленко В.А., Легков А.А., Бурдина Л.М. и др. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь). Методическое пособие для врачей. М., 1999.
2. Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., Желтоноженко Л.В. Лечение дисгормональных заболеваний молочных желез с позиций эндокринной гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 1. С. 71–75.
3. Burkman R., Schlesselman J.J., Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. № 4. Suppl. P. 5–22.
4. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception / The ESHRE Capri Workshop Group // Hum. Reprod. Update 2005. Vol. 11. № 5. P. 513–525.
5. Martin K.A., Douglas P.S. Risk and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives // www.utdol.com.
6. Hormones and breast cancer / ESHRE Capri Workshop Group // Hum. Reprod. Update. 2004. Vol. 10. № 4. P. 281–293.
7. Seeger H., Mueck A.O. Are the progestins responsible for breast cancer risk during hormone therapy in the postmenopause? Experimental vs. clinical data // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 109. № 1–2. P. 11–15.
8. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.
9. Krämer E.A., Seeger H., Krämer B. et al. The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and benign breast cells // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. 2006. Vol. 129. № 1. P. 88–83.
10. Mueck A.O., Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception // Steroids. 2011. Vol. 76. № 6. P. 531–539.
11. Chetrite G.S., Tomas J.L., Shields-Botella J. et al. Control of sulfatase activity by nomegestrol acetate in normal and cancerous human breast tissues // Anticancer Res. 2005. Vol. 25. № 4. P. 2827–2830.
12. Ruan X., Schneck H., Schultz S. et al. Nomegestrol acetate sequentially or continuously combined to estradiol did not negatively affect membrane-receptor associated progestogenic effects in human breast cancer cells // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. № 11. P. 863–866.
13. Shields-Botella J., Chetrite G., Meschi S. et al. Effect of nomegestrol acetate on estrogen biosynthesis and transformation in MCF-7 and T47-D breast cancer cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 93. № 1. P. 1–13.
14. Chetrite G.S., Pasqualini J.R. Nomegestrol acetate is an antiaromatase agent in human MCF-7 breast cancer cells // Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 2010. Vol. 3. № 2. P. 417–424.
15. Mueck A.O., Ruan X. Benefits and risks during HRT: main safety issue breast cancer // Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 2011. Vol. 5. № 2. P. 105–116.

Current methods of diagnosis of breast diseases

Ch.N. Mustafin¹, I.V. Kuznetsova²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Radiology Department, Mammology Course

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research and Educational Center of Women's Health

Contact person: Chingis Nikolayevich Mustafin, chingis.x@gmail.com

The article addresses current approaches to the diagnosis of breast diseases in women. In such patients, thorough examination should include inspection, palpation, x-rays, ultrasound examination and radiothermometry. Interdependence between gynecologic disorders and breast diseases has been analyzed. Benign breast diseases should not be deemed as limiting the prescription of hormonal preparations containing sex steroids. In women with fibrocystic breast disease or those with increased risk of breast cancer, evidence-based effects of estrogens and progestogens on the breast should be taken into account during hormone therapy choice.

Key words: breast, benign and malign tumors, reproductive system, mammography, ultrasound examination, radiothermometry, hormone therapy



Наконец, после 50 лет существования
комбинированной оральной контрацепции¹...



ЗОЭЛИ® – контрацепция последнего поколения с формулой натуральных гормонов заботится о здоровье и красоте женщины.

Обо всех методах и режимах контрацепции — на сайте www.surprizovnet.ru
или по телефону горячей линии **8 800 2002 092** (звонок бесплатный)



Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата ЗОЭЛИ®

Номегэстрола ацетат 2,5 мг, эстрадиол 1,5 мг.

Противопоказания: тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии, в том числе в анамнезе; артериальные тромбозы (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в том числе в анамнезе; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в том числе в анамнезе; наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, например, резистентность активированного протеина С, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией, в том числе в анамнезе; тяжелые заболевания печени, в том числе в анамнезе, до нормализации показателей функции печени; опухоли печени (злокачественные или доброкачественные) в том числе в анамнезе; известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы); установленная или предполагаемая беременность, период кормления грудью; гиперчувствительность к любому действующему или вспомогательному веществам. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, вагинальные кровотечения неясной этиологии, постменопауза.

Особые указания: увеличение частоты или тяжести мигрени (которое может предшествовать развитию цереброваскулярного осложнения) является основанием для немедленной отмены приема препарата Зоэли®. У многих женщин, получающих комбинированные пероральные контрацептивы, отмечали небольшое увеличение артериального давления, хотя клинически значимое повышение артериального давления наблюдалось редко. При острых и хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока не нормализуются показатели функции печени. Необходимо тщательно проводить периодические осмотры женщин с диабетом, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, особенно в течение первых месяцев. Женщины должны быть информированы о том, что комбинированные пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и от других заболеваний, передающихся половым путем.

Побочное действие: возможные нежелательные эффекты («часто» (≥1/100)): снижение либидо, депрессия, перепады настроения, мигрень, головная боль, тошнота, акне, нерегулярные кровотечения «отмены», метроррагия, меноррагия, болезненность молочных желез, боль в области малого таза, увеличение массы тела.

1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010;15(S2):S12-S18.



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

ЗОЭЛИ®
НОМЕГЭСТРОЛА АЦЕТАТ / ЭСТРАДИОЛ
2,5 мг / 1,5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

На правах рекламы. Номер регистрационного удостоверения ЛП-001621. WOMN-1054236-0012; 08-2013

Микробиом влагалища и вагинальные инфекции: современный взгляд на проблему

Инфекционные заболевания гениталий, особенно инфекции влагалища, остаются чрезвычайно важной проблемой современного акушерства и гинекологии. Нарушения качественного и количественного состава микробиома влагалища встречаются у женщин всех возрастных групп, однако причины, провоцирующие гибель лактобактерий, а также рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры, могут быть различными. Проблеме вагинальных инфекций как следствию нарушений микробиома влагалища было посвящено выступление профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, д.м.н., профессора Марины Борисовны ХАМОШИНОЙ.



Профессор
М.Б. Хамошина

Анатомическое и функциональное благополучие репродуктивной системы женщины обеспечивает многоступенчатая система, защищающая половые органы от инфекций. Механически препятствуют попаданию нежелательных микроорганизмов во влагалище сомк-

нутая половая щель и сохранный волосяной покров области лобка и промежности, а также агрессивный уровень pH влагалища (4,0–4,5), который ограничивает рост микроорганизмов, неспособных существовать и размножаться в кислой среде. Роль барьера также выполняет шейка матки при условии ее анатомической целостности, которая создает предпосылки к высокой концентрации факторов местного иммунитета в цервикальной слизи. Кроме того, природой предусмотрено ежемесячное отторжение функционального слоя эндометрия при условии отсутствия беременности.

Как отметила профессор М.Б. Хамошина, «биоценоз влагалища» – это термин, который используется преимущественно в отечественной практике. В последние годы, после опубликования результатов проекта «Микробиом

человека», влагалищную экосистему начали называть вагинальным микробиомом/микробиотой. Под этим термином понимают динамичную среду, подверженную резким колебаниям видового состава и численности бактерий в зависимости от возраста женщины, фазы цикла и других факторов.

В здоровой экосистеме влагалища существует несколько взаимосвязанных и взаимообусловленных механизмов защиты от различных инфекций: вагинальный эпителий, микрофлора влагалища (перекись-продуцирующие лактобактерии), гуморальный и клеточный иммунитет. Так, необходимым условием создания и поддержания физиологического состояния является зрелый эпителий, который играет важную роль в колонизации влагалища лактобактериями и поддержании их жизнедеятельности. Эстрогены



Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

индуцируют накопление в вагинальном эпителии гликогена, являющегося метаболическим субстратом для лактобактерий, а также стимулируют формирование рецепторов к лактобактериям на эпителиальных клетках. В свою очередь лактобактерии расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты, которая обеспечивает кислую среду во влагалище (рН 4,0–4,5), и перекиси водорода, выполняющих роль естественных антисептиков. Кислая среда во влагалище, благоприятная для кислотоустойчивых микроорганизмов, создает естественный фильтр, в результате чего большинство патогенов и условно-патогенных микробов погибают. Кроме того, лактобактерии активно конкурируют с другими микроорганизмами за возможность адгезии к клеткам влагалищного эпителия, тем самым стимулируя иммунную систему макроорганизма. Уровень иммунного ответа регулируется степенью интенсивности антигенного раздражения слизистых оболочек ацидофильной микрофлорой. Лактобактерии активируют TLR-рецепторы эпителиальных клеток, распознающие различные микроорганизмы, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов в количествах, достаточных для контроля над размножением нежелательной микрофлоры. Необходимо понимать, что микробиом влагалища является не только нестабильной, но и неоднородной средой. В то время как одни микробные сообщества, входящие в его состав, меняются быстро, другие характеризуются относительным постоянством. Формирование микробиоты влагалища у девочек начинается с момента рождения. Накануне родов при нормально протекающей беременности уровень эстрогенов в организме женщины достигает пика. Это стимулирует накопление гликогена в клетках влагалищного эпителия, повышая численность колонии лактобактерий,

и обеспечивает максимальную контаминацию новорожденного необходимой микрофлорой.

Если сразу после рождения у девочки создается кислая среда во влагалище (рН 4,4–4,6), то уже к концу первого месяца жизни эпителий влагалища становится тонким, содержание гликогена снижается, а рН повышается до 7,0. Именно поэтому так необходимо, чтобы с раннего возраста девочка строго соблюдала правила личной гигиены.

В пубертатном периоде физиологические гормональные изменения влекут за собой изменение структуры и функции вагинального эпителия. На фоне возрастания эстрогенной насыщенности повышается уровень лактобактерий, закисляется среда влагалища. У здоровых женщин репродуктивного возраста состав микрофлоры меняется в зависимости от фазы цикла. Основной защитный механизм также зависит от фазы цикла: перед овуляцией ведущую роль играет агрессивный рН среды, а после овуляции – цервикальная слизь.

В зрелом возрасте продукция эстрогенов уменьшается. Это ведет к снижению содержания гликогена в эпителии и количества лактобактерий, повышению рН среды, а также влияет на состояние локального иммунитета.

Хотя динамические изменения влагалищного микробиома вполне естественны, в норме они не должны оказывать кардинального влияния на жизнедеятельность лактобактерий. Достижение этой задачи осложняется тем, что лактобактерии достаточно уязвимы по сравнению с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Для оценки интенсивности изменений, происходящих в микробиоме, был разработан специальный индекс дивергенции. Он пока не используется в клинической практике, но представляет большой интерес с научной точки зрения. Измерение с помощью этого ин-

декса происходящих в микробиоме процессов, позволило сделать вывод, что динамические изменения характерны даже для здоровых женщин, не говоря уже о тех, у кого присутствуют клинические и лабораторные проявления нарушений состояния биоценоза. Повышение индекса дивергенции создает предпосылки к развитию бактериального вагиноза или аэробного вагинита.

Таким образом, здоровая экосистема влагалища характеризуется неповрежденным эпителием, наличием достаточного количества лактобациллярной микрофлоры и адекватным состоянием локального иммунитета. Нарушения состояния влагалищного микробиома ассоциированы с развитием одного из 4 типов инфекций: бактериальный вагиноз (преобладает анаэробная микрофлора), аэробный/неспецифический вагинит (преобладает аэробная микрофлора), вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз. Какое именно заболевание разовьется, во многом зависит от вирулентности возбудителя или их ассоциации, особенностей микробиома влагалища и интенсивности иммунного ответа. Так, аэробный вагинит характеризуется сильным иммунным ответом, выраженным воспалением, высоким уровнем интерлейкинов 1, 6, 8 и т.д. Для бактериального вагиноза характерны отсутствие воспаления и снижение иммунного ответа.

Существуют микробиологические предпосылки к развитию бактериального вагиноза. Это доминирование *Lactobacillus iners*, которые отличаются слабыми защитными свойствами, снижение численности штаммов лактобактерий, продуцирующих перекись водорода, а также наличие во влагалищном микробиоме анаэроба *Atopobium vaginae*, особенно в сочетании с *Gardnerella vaginalis*. *Atopobium vaginae* чувствителен к клиндамицину, но резистентен к нитроимидазолам, что необходимо учитывать при

гинекология

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

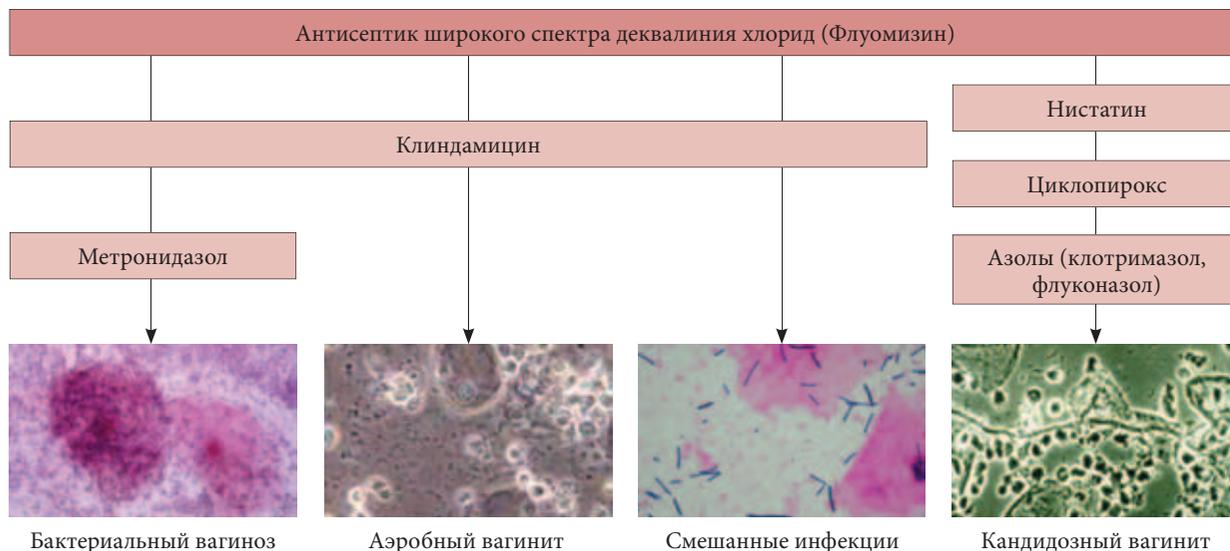


Рис. 1. Тактика антимикробного лечения вагинальных инфекций

назначении терапии. Кроме того, *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* склонны инициировать образование биопленок, что также считают причиной рецидивов бактериального вагиноза. Микроорганизмы в биопленках способны выдержать концентрации перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающие переносимые. В настоящее время появились данные о том, что борьба с анаэробными биопленками во влагалище более эффективна при двухэтапной терапии вагинальных инфекций. Антибактериальные/антианаэробные препараты ослабляют защиту, которую биопленка предоставляет живущим в ней микроорганизмам, а лактобактерии и препараты, закисляющие влагалищную среду, довершают начатое. А. McMillan и соавт. установили, что применение метронидазола (*in vitro*) приводит к появлению отверстий в биопленке

Gardnerella vaginalis и *Atopobium vaginae*, но не уничтожает ее полностью, и только после воздействия лактобактериями биопленки разрушаются¹. В отсутствие второго этапа терапии биопленка, предположительно, сохраняется во влагалище (при этом симптомы заболевания исчезают) и через некоторое время становится причиной рецидива даже после терапии метронидазолом.

Тактика антимикробного лечения выбирается в зависимости от клинической формы нарушения состава микробиома (рис. 1) и подразумевает меры, направленные на повышение количества лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, снижение pH и коррекцию размножения анаэробов.

В частности, для элиминации инфекции успешно используется антисептик деквалиния хлорид (Флуомизин). Благодаря множественному механизму антимикробного воздействия вероят-

ность развития резистентности относительно невелика. Одним из достоинств препарата является возможность его применения в любом сроке беременности.

В клинических испытаниях деквалиния хлорид показал активность, сопоставимую с клиндамицином². В группе, получавшей терапию Флуомизином, реже наблюдалась кандидозная реинфекция. Чрезвычайно важно также то, что деквалиния хлорид доказательно активен в отношении *Atopobium vaginae*, резистентного к метронидазолу. В исследовании *in vitro* деквалиния хлорид эффективно подавлял рост *Atopobium vaginae* в концентрации, сопоставимой с концентрацией клиндамицина, и в гораздо меньшей по сравнению с метронидазолом³. Эффективность Флуомизина неоднократно подтверждена в международных многоцентровых исследованиях, поэтому во многих странах, например в Португалии,

¹ McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2011. Vol. 86. № 1. P. 58–64.

² Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V. et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety // Gynecol. Obstet. Invest. 2012. Vol. 73. № 1. P. 8–15.

³ Lopes dos Santos Santiago G., Grob P., Verstraelen H. et al. Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride // BMC Res. Notes. 2012. Vol. 19. № 5. P. 151.

Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

этот препарат включен в клинические рекомендации по лечению бактериального вагиноза как альтернатива клиндамицину.

Еще одним общепризнанным подходом к лечению нарушений состава микробиома влагалища является назначение препаратов, содержащих лактобактерии. В популяции лактобактерий доминирующая роль отводится *Lactobacillus acidophilus*, продуцирующим перекись водорода. Однако организмы, ранее объединяемые общим названием *Lactobacillus acidophilus*, – это целый спектр отдельных видов внутри группы *Lactobacillus acidophilus complex*. При этом не все из них обладают равными способностями к адгезии, колонизации, обеспечению антибактериальной активности и ингибированию патогенов. Именно поэтому для восстановления микробиома влагалища важны не все разновидности лактобактерий, а лишь способные к самостоятельной адгезии с последующей активацией местного иммунитета. Клинические исследования показали, что интравагинальное применение *Lactobacillus acidophilus* KS400 в течение 6–12 дней (Гинофлор Э) способствует:

- излечению бактериального вагиноза (по критериям Амселя) и/или
- уменьшению частоты рецидивов бактериального вагиноза;
- увеличению количества лактобактерий во влагалище и восстановлению здоровой экосистемы влагалища⁴.

Наряду с пероральным применением пробиотиков, наиболее быстрым и эффективным способом нормализации биоценоза

является интравагинальное введение лактобактерий, причем эффективность лечения зависит от штамма лактобацилл, входящего в состав препарата.

Эффективность определенных штаммов, например *Lactobacillus acidophilus* KS400, входящего в состав препарата Гинофлор Э, доказана многочисленными исследованиями, в ходе которых была продемонстрирована их способность благоприятно влиять на экосистему влагалища (способность к адгезии, выделение молочной кислоты и перекиси водорода, ингибирование патогенной микрофлоры)⁵. Помимо лактобактерий, в состав Гинофлора Э входит эстриол, способствующий пролиферации эпителиальных клеток и помогающий таким образом восстановить защитные механизмы влагалища. Ультранизкая доза 0,03 мг эстриола не имеет системного влияния и в настоящее время признана безопасной.

Эффективность Гинофлора Э была продемонстрирована в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, в том числе под руководством Е. Ozkinay и соавт.⁶ Для оценки результатов терапии применялся так называемый индекс нормальной флоры, отражающий состояние экосистемы влагалища. Исследование показало, что по сравнению с плацебо Гинофлор Э эффективно восстанавливает состояние микробиома влагалища (рис. 2). На фоне применения препарата наблюдался также более интенсивный рост количества лактобактерий.

Хорошую оценку получили результаты применения препарата Гинофлор Э в ходе широкомасштабного многоцентрового рос-

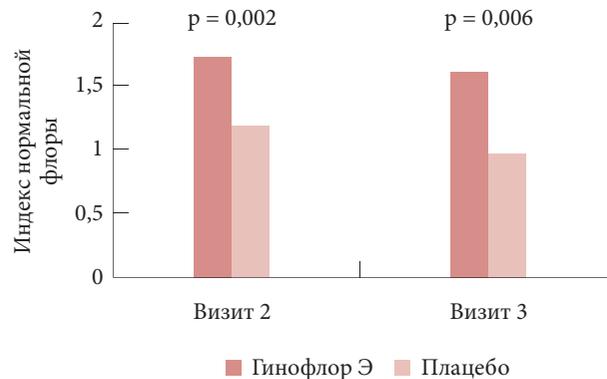


Рис. 2. Результаты применения Гинофлора Э для восстановления микробиома влагалища

сийского исследования БИОС 1 (Сравнительная Оценка различных схем лечения вагинальных Бактериальных Инфекций неспецифической этиологии) под руководством профессора В.Е. Радзинского⁷. Исследование БИОС 1 подтвердило необходимость и целесообразность двухэтапной схемы лечения бактериального вагиноза и неспецифического вагинита: сначала назначение антибактериальной, а далее – восстановительной терапии. На первом этапе была обоснована противомикробная эффективность Флуомизина как при бактериальном вагинозе, так и при неспецифическом вульвовагините. Однако 80% пациенток после противомикробной терапии нуждались в восстановлении колонизационной резистентности и зубиоза влагалища. На этапе восстановительной терапии Гинофлор Э продемонстрировал высокую эффективность в отношении восстановления микробиома (у 81% пациенток исчезли клинико-лабораторные отклонения от нормы и нормализовалась

⁴ Falagas M., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis // Clin. Microbiol. Infect. 2007. Vol. 13. № 7. P. 657–664.

⁵ Cocomier-Polter M.H., Liévin-Le Moal V., Servin A.L. A *Lactobacillus acidophilus* strain of human gastrointestinal microbiota origin elicits killing of enterovirulent *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium by triggering lethal bacterial membrane damage // Appl. Environ. Microbiol. 2005. Vol. 71. № 10. P. 6115–6120.

⁶ Ozkinay E., Terek M.C., Yayci M. et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections // BJOG. 2005. Vol. 112. № 2. P. 234–240.

⁷ Радзинский В.Е., Ордяниц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.

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

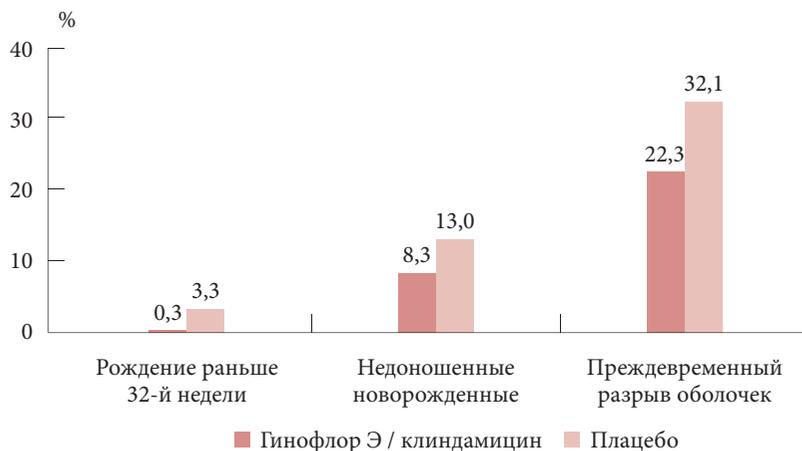


Рис. 3. Снижение риска осложнений беременности на фоне терапии Гинофлором Э

численность популяции лактобактерий).

В исследовании БИОС 2 оценивалась частота рецидивов бактериального вагиноза после лечения Гинофлором Э. Период наблюдения составил 60 дней, за это время среди пациенток, получавших Гинофлор Э, было зарегистрировано в 2,3 раза меньше рецидивов, чем среди участниц исследования, получавших другие препараты.

Имеются также данные о целесообразности назначения Гинофлора Э беременным женщинам с вагинозом, неспецифическим вагинитом и абнормальной микрофлорой. Известно, что бактериальный вагиноз и аэробный вагинит повышают риск осложнений беременности, вплоть до развития хориоамнионита и преждевременного ее прерывания, особенно при наличии абнормальной флоры. По данным рандомизированных исследований, дородовый скрининг вагинальных инфекций способствует снижению преждевременных родов и уменьшению частоты выкидышей⁸.

Лечение рецидивирующего бактериального вагиноза у беремен-

ных сопряжено с определенными сложностями. Хотя существуют протоколы ведения таких пациенток, назначение препаратов метронидазола или бесконтрольное применение кислотосодержащих препаратов может быть сопряжено с малоизученными рисками. Учитывая тот факт, что, согласно современным данным, опасность во время беременности представляет не столько бактериальный вагиноз, сколько снижение численности лактобацилл, применение препаратов на основе лактобактерий патогенетически обусловлено, а кроме того, достаточно безопасно. Так, использование Гинофлора Э на ранних сроках достоверно снижает частоту выкидышей и преждевременных родов⁹ (рис. 3).

Возможно, в скором времени практика скрининга и коррекции нарушений микробиома влагалища (на основе определения и самоопределения pH) как вне беременности, так и у беременных станет рутинной, что приведет к снижению частоты осложнений беременности.

Таким образом, лечение вагинальных инфекций представляет

собой сложную задачу. Оно должно быть направлено не только на элиминацию патогенных микроорганизмов, но и на восстановление микрофлоры влагалища.

Одним из современных препаратов, имеющих доказательную базу при вагинозе и вагините и соответствующие показания в инструкции, является Флуомизин, курсовая терапия которым сопоставима с курсовым назначением крема клиндамицина интравагинально. Кроме широкого спектра действия, Флуомизин, как показали результаты исследования БИОС-2, обладает хорошей переносимостью и удобен в применении для пациенток.

Согласно современным представлениям, большинство пациенток, страдающих вагинозом или вагинитом, после антимикробной терапии нуждаются в восстановлении популяции лактобактерий. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что восстановлению экосистемы влагалища доказательно способствует комплексный препарат Гинофлор Э, в состав которого входят бактерии *Lactobacillus acidophilus* KS400 и ультранизкая доза эстриола. Его применение позволяет интегрально воздействовать на все три составляющие вагинальной защиты (эпителий, лактофлора и локальный иммунитет), быстро ликвидируя нарушения микробиома влагалища и вдвое снижая риск развития рецидивов. Кроме того, анализ исследований последних лет свидетельствует о перспективности местной дотации лактобактерий длительно в виде курсовой терапии в период беременности с целью поддержания стабильности вагинального микробиома. ♡

⁸ Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery // BMJ. 2004. Vol. 329. № 7462. P. 371.

⁹ Hoyme U.B., Grosch A., Roemer V.M. et al. Initial results of the Erfurt Prevention of Prematurity Campaign // Z. Geburtshilfe Neonatol. 1998. Vol. 202. № 6. P. 247–250.

XVI



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 21-23 мая | 2014 • Москва |

Проводится в соответствии с Планом научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2014 год

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812)45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference

Септические аборт предотвратимы



Появление современных безопасных методик искусственного прерывания беременности – вакуумной аспирации и медикаментозного аборта – парадоксальным образом практически не повлияло в России на долю аборт, проводимых традиционными методами (дилатация и кюретаж). Следовательно, по-прежнему высок обусловленный традиционными методами риск развития инфекционных осложнений и летальных исходов. Однако в некоторых регионах России медикаментозные аборты уже получили большое распространение. Теоретическая база изменения парадигмы искусственного прерывания беременности, а также прикладные аспекты внедрения медикаментозных аборт в клиническую практику обсуждались на симпозиуме компании «Пенткрофт Фарма».



Профессор
В.Е. Радзинский

Приветствуя участников симпозиума, его председатель – заслужен-

ный деятель науки Российской Федерации, главный внештатный эксперт-специалист акушер-гинеколог Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ отметил, что за последние 5 лет число женщин, погибающих от ассоциированного с прерыванием беременности сепсиса, в России уменьшилось почти в 2 раза, с 80 до 48 тысяч в год. Однако этот показатель остается чрезвычайно высоким. В западных государствах, за исключением тех стран, где аборты до сих пор запрещены по религиозным причинам, доля материнской смертности вследствие прерывания беременнос-

ти существенно ниже. Этого удалось добиться путем перехода от хирургических аборт к медикаментозному, который проводится – в отсутствие противопоказаний – на всех сроках беременности. Несмотря на то что доля медикаментозных аборт в России за последние 2 года увеличилась вдвое (с 3,5% до 7,2%), 93% аборт в стране все еще проводятся при помощи морально устаревших и даже опасных для жизни хирургических методов. Решение данной проблемы должно стать одной из первоочередных задач российской гинекологии.

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Инфекционные осложнения после прерывания беременности. Как предупредить?

По мнению д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН Галины Борисовны ДИККЕ, из всех возможных нежелательных последствий аборт по-прежнему наиболее значимыми являются инфекционные осложнения. Согласно данным зарубежных авторов, наиболее вероятно развитие инфекционных осложнений после дилатации и кюретажа, по сравнению с более безопасным медикаментозным аборт (5% и 0,5% соответственно)¹. Между тем в 2006–2011 гг. в России для прерывания беременности в первом триместре чаще всего применялись дилатация и кюретаж, а доля медикаментозных абортов росла в основном за счет уменьшения доли метода вакуумной аспирации. Фактически происходило замещение одного относительно безопасного метода искусственного прерывания беременности другим.

В 2012 г. было отмечено снижение числа абортов, проводимых методом дилатации и кюретажа (до 60%), по сравнению с предыдущими годами. Одновременно увеличилась доля вакуумной аспирации и медикаментозных абортов. Однако частота использования медикаментозных абортов существенно варьирует в разных регионах страны: от 30,1% в Санкт-Петербурге до 0,1% в Калининградской области. В Москве медикаментозные аборты в 2012 г. проводились всего в 0,7% случаев против 1,4% в 2009 г. и 2,2% в 2011 г. Во всем мире аборты во втором триместре составляют 10–15% от общего числа искусственных пре-

рываний беременности, однако на их долю приходится 2/3 всех осложнений, связанных с абортами. Даже в развитых странах, таких как США, по мере увеличения срока беременности на момент проведения аборта увеличивается и частота летальных исходов. При этом 30% случаев материнской смертности связано с инфекционными осложнениями.

Структура прерываний беременности на поздних сроках в России в последние годы претерпела существенные изменения, обусловленные, прежде всего, изменением критериев живорождения. Сократилось число случаев прерывания беременности на сроках 22–27 недель, но увеличилась доля абортов, производимых на 13–21-й неделе (на этом сроке в 2012 г. было произведено 4,2% абортов, 61,4% из которых составили самопроизвольные аборты, а 28,8% – аборты по медицинским показаниям).

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки может быть вызвано различными причинами. Во-первых, пороки развития плода иногда диагностируются с задержкой. Во-вторых, в ходе беременности могут возникнуть показания к проведению аборта со стороны матери, в том числе социальные. В-третьих, невозможность своевременного прерывания беременности может быть связана с организационными и финансовыми сложностями.

Хотя относительный риск развития осложнений в случае, когда беременность прерывается во втором триместре, выше, чем при проведении аборта на ранних сроках, в целом прерывание беременности, по мнению западных экспертов, остается достаточно



Профессор
Г.Б. Дикке

безопасной процедурой при условии, если оно производится квалифицированными медицинскими работниками, использующими современные методики с доказанной безопасностью и эффективностью.

В 2008 г. был организован совместный проект Минздравсоцразвития России и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по стратегической оценке политики, программ и услуг в сфере незапланированной беременности, абортов и контрацепции в РФ. В настоящее время запущен второй этап проекта, нацеленный на повышение качества медицинских услуг по вопросам репродук-

В руководстве Всемирной организации здравоохранения по проведению безопасных абортов (2012) отмечается, что медикаментозное прерывание беременности возможно как в первом, так и во втором триместрах беременности. Рекомендуются хирургическим методом в первом триместре является вакуумная аспирация, во втором – дилатация и эвакуация.

¹ Chan Y.F., Ho P.C., Ma H.K. Blood loss in termination of early pregnancy by vacuum aspiration and by combination of mifepristone and gemeprost // Contraception. 1993. Vol. 47. № 1. P. 85–95.

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

тивного выбора и по внедрению безопасных технологий искусственного прерывания беременности, в том числе медикаментозного аборта. От методики прерывания беременности напрямую зависит здоровье женщины, в том числе репродуктивное. Удачным примером внедрения современных методик в России, по мнению профессора Г.Б. Дикке, является Кемеровская область, 4 года назад включившая медикаментозные аборты в региональную программу ОМС. В результате данная процедура стала доступна для всех женщин абсолютно бесплатно, что сократило число криминальных абортов и снизило материнскую смертность.

Применение современных методик прерывания беременности указывается как необходимое условие снижения материнской смертности в международных и российских клинических рекомендациях. Так, в 2012 г. ВОЗ выпустила новое руководство по проведению безопасных абортов, в котором приведены основные рекомендации по проведению хирургического и медикаментозного абортов². В нем отмечается, что медикаментозное прерывание беременности возможно как в первом, так и во втором триместрах беременности. Рекомендуются хирургическим методом в первом триместре является вакуумная аспирация, во втором – дилатация и эвакуация.

Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» не рекомендуется использовать дилатацию и кюретаж для прерывания беременности в первом триместре и интраамниальное введение гипертонического раствора или простагландинов, а также стимуляцию окситоцином во втором триместре. В приказе, так

же как и в рекомендациях ВОЗ, предписывается в первом триместре использовать вакуумную аспирацию и медикаментозный аборт, во втором триместре – медикаментозный аборт, дилатацию и эвакуацию. Учитывая особую значимость препаратов для прерывания нежелательной беременности, ВОЗ включила мифепристон и мизопростол, используемые в процедуре медикаментозного аборта, в перечень основных лекарственных средств. В российском перечне пока присутствует только второй из этих препаратов, однако мифепристон зарегистрирован и доступен российским пациенткам.

Что касается вероятности развития инфекционных осложнений аборта, то, как отметила профессор Г.Б. Дикке, это зависит от ряда факторов. В группу риска по данному критерию включаются следующие категории пациенток:

- женщины, у полового партнера которых выявлена хламидийная инфекция;
- женщины, у которых хламидийная инфекция выявлялась в течение последних 12 месяцев без подтверждения ее эрадикации;
- женщины с диагностированным бактериальным вагинозом или кандидозом;
- женщины, имевшие 2 и более половых партнеров в течение последних 6 месяцев;
- женщины моложе 25 лет;
- женщины с внутриматочными манипуляциями в анамнезе;
- женщины с низким социально-экономическим статусом.

Известно, что у 25% женщин, перенесших аборт, возникает хронический эндометрит, однако истинной причиной его развития является не само прерывание беременности, а инфекционное заболевание, присутствовавшее у пациентки до наступления беременности. Медицинская процеду-

ра оказывается лишь фактором риска, провоцирующим манифестацию персистирующих инфекций. Скрининг на инфекции, передаваемые половым путем, не является обязательным компонентом обследования перед прерыванием беременности, поэтому многие зарубежные исследователи говорят о необходимости рутинного назначения антибиотиков, по крайней мере в группах риска.

Доказано, что наиболее действенным методом профилактики инфекционных осложнений после хирургического аборта является рутинное применение антибиотиков – оно снижает частоту осложнений на 60%. Ранее считалось, что при медикаментозном прерывании беременности назначение антибиотиков без показаний необязательно, поскольку при таком подходе отсутствуют условия для восходящего инфицирования. Однако в последнее время все больше специалистов склоняются к такой необходимости. Особое внимание следует уделить женщинам с хламидийной инфекцией и клинически выраженным бактериальным вагинозом. Наличие последнего, по мнению многих авторов, является показанием к санации перед проведением аборта. Для профилактики инфекционных осложнений используются антибиотики широкого спектра действия. В лечении бактериального вагиноза и инфекции смешанной этиологии с успехом применяются комбинированные препараты на основе метронидазола и миконазола.

В заключение профессор Г.Б. Дикке подчеркнула, что безопасный аборт является естественной обратной стороной контрацепции: «Забываясь о безопасности прерывания беременности, мы заботимся не только о здоровье конкретной женщины, но и общества в целом».

² Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. 2-е изд. ВОЗ, 2013. 125 с. // www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/19/978924454431_rus.pdf

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Ключевые направления охраны репродуктивного здоровья женщин в регионе с невысоким демографическим потенциалом

Орловская область испытывает демографические проблемы, типичные для небольшого региона РФ. Население области составляет около 800 тыс. человек, налицо тенденция к старению населения, особенно сельского, высокий миграционный прирост. По статистике, которую привела главный акушер-гинеколог управления здравоохранения Департамента здравоохранения и социального развития Орловской области Татьяна Владимировна АННЕНКОВА, в 2011 г. число родов на 1000 населения составило всего 10,5. В этой связи очевидны основные направления работы акушерско-гинекологической службы Орловской области. Среди них приоритетными являются профилактика нежелательной беременности, минимизация последствий абортотворения и обучение населения основам здорового образа жизни. Эта работа уже принесла положительные результаты. В области наблюдается снижение показателей распространенности абортотворения, а также постепенное увеличение доли медикаментозных абортотворений.

В Орловской области медикаментозный аборт начал выполняться с 2001 г., еще до выпуска официальных рекомендаций. В настоящее время медикаментозный аборт проводится во всех районах области, но наиболее востребован в тех лечебных учреждениях, где нет анестезиолога, поскольку при таких условиях хирургическое прерывание беременности проводить запрещено.

Особенно широко медикаментозные аборты применяются в возрастной группе 15–19 лет, их доля составляет около 27% от общего числа абортотворений, проводимых девочкам-подросткам. В младшей возрастной подгруппе (15–17 лет) этот показатель еще выше, он достигает 40%. В этом, по мнению

Т.В. Анненковой, большая заслуга амбулаторных врачей.

В области также накоплен некоторый опыт проведения медикаментозных абортотворений во втором триместре. До 2006 г. искусственное прерывание беременности на поздних сроках проводилось в основном методом введения солевого гипертонического раствора. Аборты, проводившиеся данным способом, требовали обязательного выскабливания матки, сопровождалась целым рядом осложнений, в том числе инфекционными. В настоящее время действует постановление Правительства Орловской области от 30 декабря 2011 г. № 465 «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на территории Орловской области на 2012 г.». Согласно данному постановлению, женщины, которым производится прерывание беременности по медицинским показаниям, а также искусственный аборт при первой беременности, имеют право на применение технологии медикаментозного аборта (при отсутствии противопоказаний к применению данной технологии). Кроме того, мефипристон – препарат, необходимый для проведения медицинского аборта, – включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, необходимых для оказания стационарной медицинской помощи, а также скорой и неотложной медицинской помощи.

Однако, несмотря на то что для определенных категорий пациенток медикаментозный аборт является бесплатным, а для других – вполне доступным по цене, многие женщины отказываются от его проведения, мотивируя это нежеланием «создавать гормональную нагрузку». Следовательно, во многих случаях препятствием



Т.В. Анненкова

к проведению медикаментозного аборта является недостаточная информированность женщин о безопасности данной процедуры. В этой связи качественное информирование и консультирование наиболее результативно позволяют предотвратить хирургический аборт и его осложнения. Кроме того, большое значение приобретают просветительская работа и разработка программ полового воспитания молодежи, направленных на информирование подростков о способах контрацепции. Т.В. Анненкова привела в пример опыт орловского Центра охраны репродуктивного здоровья подростков. Главными принципами работы центра являются добровольность, доступность, доверие, доброжелательность и конфиденциальность. За 2012 г. волонтерская команда центра провела более 150 тренингов, которые посетили более 2500 школьников. Оздоровление юных – единственная возможность улучшить репродуктивный потенциал страны.

В Орловской области женщины имеют право на применение медикаментозного аборта в случае прерывания беременности по медицинским показаниям или проведения искусственного аборта при первой беременности.



Профессор
Л.А. Крылова

Более подробно о проведении медикаментозного аборта во втором триместре беременности рассказала заведующая консультативно-диагностическим отделением Орловского перинатального центра Людмила Александровна КРЫЛОВА. В структуре Орловского перинатального центра имеются все блоки, необходимые для нормальной работы учреждения данного профиля. Помимо традиционных структурных единиц, таких как акушерский или неонатологический блок, в состав консультативно-диагностического отделения входит единственная в регионе медико-генетическая консультация. Методика медикаментозного прерывания беременности, в том числе на поздних сроках, применяется в регионе уже 8 лет. За это время было проведено 357 медикаментозных абортов во втором триместре беременности. Возраст женщин, которым был проведен медикаментозный аборт, колебался от 16 до 46 лет. Подавляющее большинст-

Современные технологии безопасного прерывания беременности второго триместра в условиях регионального центра

во пациенток составили женщины активного репродуктивного возраста от 20 до 39 лет, которые в дальнейшем планировали иметь еще детей. 68% женщин, которым была проведена процедура медикаментозного прерывания беременности во втором триместре, были первобеременными, остальные 32% – беременными повторно.

Как известно, аборт на данных сроках может проводиться только при наличии медицинских или социальных показаний, причем список последних был недавно сокращен с 12 до 1 пункта – в настоящее время единственным социальным показанием к проведению аборта является беременность в результате изнасилования. К медицинским показаниям относятся показания к прерыванию беременности либо со стороны матери, либо со стороны плода, например, несовместимые с жизнью пороки развития либо пороки, которые приводят к тяжелой инвалидизации новорожденного. Именно показания со стороны плода являются наиболее распространенной причиной проведения абортов во втором триместре. Кроме того, медикаментозное прерывание беременности используется для стимуляции родовой деятельности при излитии околоплодных вод и антенатальной гибели плода.

Перед прерыванием беременности пациентки Орловского перинатального центра проходят следующие обследования:

- развернутый общий (клинический) анализ крови;
- общетерапевтический анализ крови биохимический, коагулограмма;
- определение антител классов М, G к ВИЧ-1 и -2;
- определение антител классов М, G к антигенам вирусных гепатитов В и С;
- определение антител к бледной трепонеме в крови;

- определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности;
- общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов;
- трансабдоминальное (трансвагинальное) ультразвуковое исследование матки и придатков;
- регистрация электрокардиограммы;
- консультации врача-терапевта и врачей других специальностей (по показаниям).

В ходе обследований устанавливается резус-принадлежность крови, чтобы определить необходимость введения антирезусного иммуноглобулина. В случае выявления инфекции при микроскопическом исследовании отделяемого из женских половых органов обязательно проводится санация раствором хлоргексидина или бетадина. Выявляется наличие миоматозных узлов, состояние рубца на матке, определяется локализация плаценты: центральное предлежание является противопоказанием к проведению медикаментозного аборта. Однако данное противопоказание встречается чрезвычайно редко – за период с 2006 г. всего один раз пришлось прибегнуть к проведению хирургического аборта во втором триместре по причине центрального предлежания плаценты.

В Орловской области разработан и используется единый протокол медикаментозного прерывания беременности. Пациентка принимает 200 мг мифепристона перорально (до 2012 г. доза составляла 600 мг), через 36–48 часов – 400 мкг мизопростола интравагинально или сублингвально. Мизопростол вводится каждые 3 часа, пока общая доза не достигнет 2000 мкг. Продолжительность прерывания беременности данным методом составляет 10 часов, эффектив-

Существующая правовая база позволяет использовать медикаментозный метод на сроках беременности свыше 12 недель, однако очевидна необходимость принятия клинического протокола и стандарта, утвержденного Минздравом России.



АКЦИЯ!

Уважаемые коллеги!

ЗАО «Пенткрофт Фарма» спешит предложить Вам

антикризисные цены

на комплекты для проведения
медикаментозного аборта.



КОМПЛЕКТ

425**

рублей/комплект от 500 шт.

450**

рублей/комплект от 100 шт.

550**

рублей/комплект от 50 шт.

650**

рублей/комплект до 50 шт.

**Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости

Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы можете у менеджеров ЗАО «Пенткрофт Фарма» по многоканальному телефону

(495) 788-77-46

а также получить предварительную информацию на сайте:

www.ru486.ru, www.misoprostol.ru

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

ность – 100%, время пребывания в стационаре – 4–5 суток.

Медикаментозному аборту, как правило, сопутствует развитие болевого синдрома, поэтому все пациентки получают адекватное обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками и спазмолитиками.

После изгнания плода пациентка остается под наблюдением с целью определения целостности изгнания плаценты. Затем, на 3–4-е сутки после аборта, пациентке выполняется ультразвуковое исследование, еще одно ультразвуковое исследование выполняется амбулаторно, на 5–7-й день следующего менструального цикла. В Орловской области все женщины, перенесшие прерывание беременности во втором триместре, после выписки из стационара направляются на диспансерное наблюдение в консультативно-диагностическое отделение перинатального центра.

Осложнения, которые возникали после медикаментозного прерывания беременности, Л.А. Крылова разделила на 2 группы: ранние и поздние. К ранним осложнениям относится сохранение в полости матки остатков плацентарной ткани (3 пациенткам проводился инструментальный контроль стенок полости матки после отделения последа) и пролонгирование беременности (12 пациенткам потребовалась повторная стимуляция мизопростолом на 2-е

сутки). Таких тяжелых осложнений медикаментозного аборта на поздних сроках, как разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв шейки матки или кровопотеря, превышающая 0,5% от массы тела, в Орловской области не наблюдалось, хотя аборт выполнялся в том числе и женщинам, у которых были рубцы на матке после перенесенного кесарева сечения и консервативной миомэктомии. Не было осложнений и в случаях низкого или краевого предлежания плаценты, а также у женщины с дисплазией матки третьей степени в анамнезе.

смертности зарегистрировано не было, хотя антибактериальная терапия назначалась лишь 15,6% пациенток (женщинам, входившим в группу риска развития септических осложнений).

Таким образом, клиническая эффективность медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в Орловской области составила 100%. Немаловажно также, что, по результатам анкетирования, выбранным методом прерывания беременности оказались удовлетворены 100% пациенток.

Л.А. Крылова отметила, что существующая правовая база позволяет

Методика медикаментозного прерывания беременности, в том числе на поздних сроках, применяется в Орловской области уже 8 лет. Клиническая эффективность медикаментозного аборта во втором триместре составила 100%. Немаловажно также, что, по результатам анкетирования, выбранным методом прерывания беременности оказались удовлетворены 100% пациенток.

Из поздних осложнений медикаментозного аборта в регионе регистрировалась только гематометра, потребовавшая вакуумной аспирации полости матки; данное состояние наблюдалось у 5 женщин. Случаев инфекционных осложнений и материнской

использовать медикаментозный метод на сроках свыше 12 недель, однако очевидна необходимость принятия клинического протокола и стандарта медикаментозного прерывания беременности во втором триместре, утвержденного Минздравом России.

Заключение

Развитие осложнений, в том числе инфекционных, во многом зависит от метода прерывания беременности. Так, инфекционные осложнения возникают после дилатации и кюретажа в 10 раз чаще, чем после медикаментозного аборта. Медикаментозный аборт более безопасен по сравнению с хирургическими методами, при этом

эффективность процедуры приближается к 100%. Согласно рекомендациям ВОЗ (2012), а также приказу Минздрава России (2012), медикаментозный аборт разрешен (при отсутствии противопоказаний) как в первом, так и во втором триместрах беременности. К сожалению, в России частота использования медикаментозного аборта остается невысокой.

В этой связи показателен опыт Орловской области, в которой медикаментозный аборт включен в программу ОМС, а мифепристон и мизопростол введены в перечень лекарственных средств для прерывания беременности по медицинским показаниям.

Таким образом, минимизация сопряженных с искусственным прерыванием беременности рисков вполне возможна и достижима путем повышения доли медикаментозных абортов. ❧

DISCOVERYMED

VII Междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

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

с симпозиумами: «Мужское здоровье»
и «Заболевания шейки матки»



28-29 мая 2014 г.

с 9.30 до 17.30

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

МАСТЕР КЛАССЫ

«Кольпоскопия и патология шейки матки»
с демонстрацией деструктивных методов лечения
на муляжах и разбором клинических ситуаций
и «Лазерное омоложение влагалища:
косметологическая процедура или лечение?»
с демонстрацией клинических случаев

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 18 апреля 2014 г.

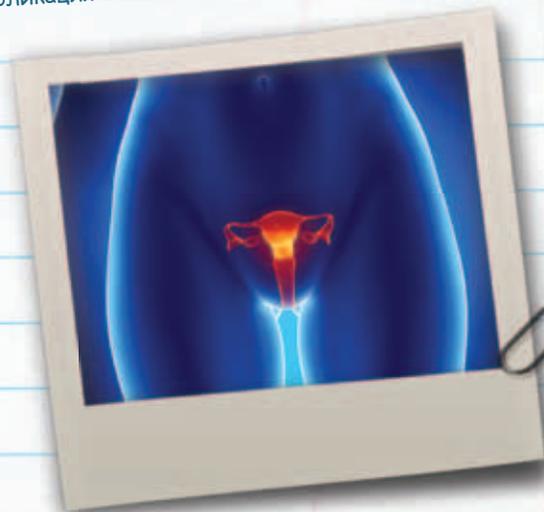
Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте urgyn@yandex.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).

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



Оргкомитет конференции:

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



Баллонная тампонада Жуковского в профилактике и лечении послеродовых кровотечений

Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности. Каковы современные технологии кровосбережения при абдоминальном родоразрешении? Какие новые опции предоставляет хирургу метод баллонной тампонады Жуковского при кесаревом сечении? Какова эффективность баллонной тампонады Жуковского в профилактике витальных осложнений при аномальной плацентации и при проведении консервативной миомэктомии во время кесарева сечения? Эти и другие проблемы родовспоможения обсуждались участниками симпозиума, организованного при поддержке компании «Пенткрофт Фарма».

Стратегия превентивного подхода к родоразрешению

Экспертизу качества акушерской помощи по одному показателю материнской смертности сегодня не считают достоверной. В развитых странах случаи материнской смертности довольно редки и зачастую обусловлены стечением очень специфических и субъективных обстоятельств. Анализ только этих исключительных инцидентов не позволяет обнаружить типичные распространенные проблемы, негативные закономерности и тенденции, архаичные стереотипы в действиях медиков, сделать обобщенные выводы и построить новую стратегию совершенствования помощи.

В поисках более чувствительного оценочного показателя качества работы службы родовспоможения в 1990-х гг. была разработана концепция “near miss” – «едва не

погибшие». Благодаря внедрению этой доктрины удалось привлечь внимание к другой, значительно более многочисленной группе женщин, у которых во время беременности и родов возникли тяжелые, угрожающие жизни осложнения. Эти женщины должны были погибнуть, но, «поскольку удача и квалифицированная помощь оказались на их стороне», выжили. В литературе эту группу матерей наряду с “near miss” называют “severe acute maternal morbidity (SAMM)” – «тяжелая острая материнская заболеваемость». Тожество данных терминов подчеркивает, что эти женщины, исполняя традиционную, вроде бы будничную и древнюю как мир задачу, провели какое-то время на рубеже «жизнь – смерть», и это на всю жизнь оставило на их здоровье

и судьбе непоправимый негативный след.

Представление о соотношении показателей материнской смертности и тяжелой острой материнской заболеваемости могут дать, например, отчеты функционирующей с 2005 г. Британской акушерской службы надзора. Так, в Великобритании на 150 экстирпаций матки, произведенных по причине послеродового кровотечения, приходится 1 случай материнской смерти. Один этот факт ярко иллюстрирует размер «подводной части айсберга» (150 едва не погибших, потерявших матку женщин-инвалидов), видимой «вершиной» которого является 1 случай смерти. Другими словами, за единичными случаями материнской смертности стоят тысячи выживших после массивного кровотечения женщин, которые всю жизнь страдают от его последствий, даже при условии адекватного лечения.

V Съезд акушеров-гинекологов России

В этой связи очевидно, что сегодня для полноценного аудита качества акушерской помощи необходимо совместное параллельное изучение случаев как материнской смертности, так и тяжелой острой послеродовой заболеваемости.

Анализ группы тяжелой острой материнской заболеваемости особенно важен в отношении проблемы послеродового кровотечения: в индустриально развитых странах послеродовое кровотечение редко приводит к летальному исходу, но в то же время является ведущей и наиболее частой причиной тяжелой материнской заболеваемости. Более того, частота случаев тяжелой острой материнской заболеваемости стабильно растет. В США за 14 лет – с 1994 по 2007 г. – число гистерэктомий (критерий номер один для включения в группу “near miss”) увеличилось на 130% по причине гипотонии матки и на 23% в связи с аномальной плацентацией. По мнению авторов обзора (проанализировано более 56 млн родов), эта тенденция будет сохраняться, что обусловлено возрастающей частотой кесарева сечения. По этой причине только совместный анализ материнской смертности и тяжелой послеродовой заболеваемости позволяет:

- увидеть реальный масштаб императива «послеродовое кровотечение»;
- объективно оценить полноту и своевременность применения существующих лечебных средств;
- внести поправки и утвердить новые алгоритмы помощи в соответствии с появившимися возможностями.

Основными направлениями модернизации помощи при послеродовом кровотечении являются:

- предотвращение патологической кровопотери, геморрагического шока и тяжелой материнской заболеваемости;
- при вагинальных родах максимальное сокращение числа хирургических вмешательств (остановить кровотечение без (!!!) лапаротомии, компрессионных швов, перевязки сосудов, экстирпации матки);
- при кесаревом сечении не допустить возвращения пациентки в операционную по причине послеродового кровотечения, релапаротомии, пуэрперального эндометрита и др.

В России в ряде перинатальных центров такую модернизацию можно считать свершившимся фактом.

При естественных родах в отсутствие эффекта от утеротоников

кровотечение останавливают в диапазоне 600–700 мл до развития патологической кровопотери с помощью трансвагинального введения маточного баллонного катетера. Такая практика позволила радикально сократить частоту применения оперативных методов лечения послеродового кровотечения и значительно улучшить показатели послеродовой заболеваемости.

При кесаревом сечении баллонный катетер предусмотрительно вводят в матку через гистеротомический разрез, тем самым уже во время операции, сразу после ушивания матки, высокоэффективно предотвращая послеродовые кровотечения и эндометрит. Такая превентивная стратегия позволила существенно улучшить исходы абдоминального родоразрешения, способствовать сохранению репродуктивной перспективы пациентки, сэкономить значительные материальные ресурсы родовспомогательного учреждения.

Опыт реализации данной стратегии родоразрешения при различных акушерских состояниях в перинатальных центрах Тюмени, Сургута и Красноярска был представлен на XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» и V Съезде акушеров-гинекологов России.

Эволюция тактики лечения послеродовых кровотечений при естественном и абдоминальном родоразрешении

По данным д.м.н., профессора Игоря Ивановича БАРАНОВА (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова), материнская смертность при абдоминальном родоразрешении в 10 раз выше, нежели при родоразрешении через естественные родовые пути. В этой связи вызывает беспокойство общемировая тенденция увеличения частоты родоразрешений путем

операций кесарева сечения. Так, например, в США за последние 40 лет этот показатель увеличился с 5,6 до 33,8%, соответственно возросла и материнская смертность, обусловленная вращениями плаценты, гемотрансфузией, акушерскими кровотечениями. При сохранении существующей тенденции к 2020 г. частота кесарева сечения составит более 50% и станет причиной дополнительных материнских потерь¹. Несмотря на то что



Профессор
И.И. Баранов

¹ Blanchette H. The rising cesarean delivery rate in America: what are the consequences? // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 118. № 3. P. 687–690.



Рис. 1. Алгоритм лечения послеродового кровотечения

в индустриально развитых странах послеродовое кровотечение редко приводит к летальному исходу, оно является ведущей и наиболее частой причиной тяжелой материнской заболеваемости.

За прошедшие 50 лет тактика лечения акушерских кровотечений претерпела существенные изменения. Несколько десятилетий тому назад комплекс консервативных мероприятий включал опорожнение мочевого пузыря, ручное обследование стенок матки, лед на живот, введение 1 мл эрготина и 2 мл питуитрина п/к, тугую марлевую тампонаду матки и влагалища и др. Однако многие из этих методик позже были признаны несостоятельными. Введение тампона с эфиром в задний свод небезопасно и может вызывать воздушную эмболию. Клеммирование маточных сосудов различными зажимами через влагалище по Бакшееву, Генкелю – Тиканадзе, Квантилиани решением пленума правления Российского общества акушеров-гинекологов признано неэффективным. Тампонирование матки специальным бинтом показало вероятность запоздалой диагностики скрытого продолжающегося кровотечения и увеличения частоты развития тяжелой послеродовой инфекции.

Хирургические методы остановки послеродовых кровотечений эволюционировали от перевязки маточных артерий (1869) до эмболизации маточных сосудов как органосохраняющей операции (2002). Однако несмотря на постоянное совершенствование помощи при этом тяжелом осложнении родов, гистерэктомия по-прежнему сохраняет свои уверенные и усиливающиеся позиции в арсенале средств остановки послеродового кровотечения во всем мире.

Ведущая роль в профилактике кровотечений, безусловно, принадлежит утеротоническим препаратам. В начале XX века были впервые описаны утеротонические свойства алкалоидов спорыньи, экстрактов задней доли гипофиза. В 1940 г. стал использоваться эргометрин, в 1960-е гг. создаются отечественные окситоцины, в 1980-е гг. – отечественные и импортные простагландины. В 2012 г. в акушерскую практику внедряется карбетоцин, который в 2013 г. был включен в федеральные стандарты оказания медицинской помощи при кровотечении в послеродовом и послеродовом периодах и при абдоминальном родоразрешении.

В настоящее время разработана современная медицинская технология профилактики и терапии массивной кровопотери в аку-

шерстве (ФС № 2010/141 от 29 апреля 2010 г.). Ее отличают единый методологический подход и согласованность действий анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов. Именно в данной технологии представлены три алгоритма действия в зависимости от объема кровопотери (рис. 1).

Как правило, отмечается четкая последовательность действий медиков при ведении пациентки в ординарной (объем кровопотери не превышает 500 мл) и в экстремальной ситуации (кровопотеря составляет более 1500 мл). «Слабым и поэтому наиболее важным звеном является промежуточная ситуация при пограничных кровопотерях в диапазоне 500–1500 мл», – отметил профессор И.И. Баранов. До недавнего времени на этом этапе развития послеродового кровотечения надлежащего средства лечения не было. Сегодня в таких случаях может и должен быть использован метод баллонной тампонады Жуковского (БТЖ), который позволяет решить две ключевые задачи. Во-первых, быстро и с высокой эффективностью остановить кровотечение; во-вторых, одновременно идентифицировать пациенток, которым показана лапаротомия, и приступить к операции до развития гемодинамических нарушений.

Профессор И.И. Баранов также акцентировал внимание участников симпозиума на современных методах ведения послеродового кровотечения при абдоминальном родоразрешении. Лечебная тактика подразумевает использование кровосберегающих технологий и интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов, которая впервые была применена в 2001 г. в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова и теперь внедрена повсеместно. Кроме того, предполагается проведение заместительной терапии, прежде всего гемоконпонентной, с использованием кровезаменителей, а также препаратов железа и лечение ДВС-синдрома с помощью антифибринолитиков,

V Съезд акушеров-гинекологов России

плазмафереза и рекомбинантных факторов свертывания крови. Резюмируя сказанное, профессор И.И. Баранов подчеркнул, что сов-

ременные методы лечения послеродового кровотечения – это утвержденный профессиональным сообществом жесткий алгоритм

действий в зависимости от конкретных клинических ситуаций, с учетом патогенеза, доказательной базы и командного подхода.

Анатомия и патофизиология акушерского кровотечения

Как отметил в начале выступления заслуженный врач РФ, к.м.н. Яков Григорьевич ЖУКОВСКИЙ, с эволюционной точки зрения послеродовое кровотечение остается загадкой, поскольку только у человека естественная функция репродукции сопровождается таким высоким риском смерти матери от этого осложнения родов. Сегодня антропологи рассматривают проблему послеродового кровотечения как побочный эффект эволюции и естественного отбора в пользу более крупного плода и большего размера его мозга. Действительно, новорожденный *Homo sapiens* разительно отличается от всех остальных новорожденных в классе приматов и по весу, и по количеству жировой ткани, и по соотношению веса плода к весу матери. Однако главная отличительная черта эволюционной динамики развития человеческого зародыша заключается в увеличении за сравнительно небольшой срок размеров его мозга – с 400 до 1400 г. С целью обеспечения такого уникального внутриутробного продукта претерпели существенное развитие гемохориальный тип плацентации и анатомия самой плаценты у человека. «Именно агрессивная инвазия хориона в миометрий и реконструкция сосудов матки, подающих материнскую кровь в межворсинчатое пространство, стали ответом на запрос дополнительных энергетических инвестиций в уникальный человеческий плод. При таком не имеющем аналогов углублении взаимодействия плаценты с маткой как побочный эффект стали возникать проблемы с отделением плаценты в III периоде родов и послеродовые кровотечения», – пояснил Я.Г. Жуковский.

Таким образом, именно морфологические изменения сосудов плацентарного ложа, с одной стороны эволюционно оправданные в интересах плода, с другой – игнорирующие безопасность матери, сформировали анатомическую основу развития послеродового кровотечения. В этой связи очевидно, что для остановки кровотечения после удаления последа наиболее логичным является прямое воздействие на обнажившиеся, измененные, зияющие сосуды плацентарной площадки именно со стороны полости матки. Тем более что после родов через только что освободившийся родовой канал к плацентарной площадке представляется идеальный, простой, неинвазивный, «внутренний» подход, *per vias naturalis*. При такой возможности остановки кровотечения альтернативный, трансабдоминальный, «наружный» подход к гемостазу (лапаротомия, перевязка сосудов, компрессионные швы и др.) не выдерживает никакого сравнения.

Многолетняя успешная практика применения БТЖ не оставляет никаких сомнений на этот счет. Внутриматочное давление на кровоточащую плацентарную площадку расправленным в ее полости баллоном рассматривается мировым акушерством как метод выбора – первый шаг при отсутствии эффекта от утеротоников.

Говоря об анатомии акушерского кровотечения, нельзя не вспомнить недавние морфологические исследования, выполненные на обширном трупном материале в Медицинской школе университета Буэнос-Айреса аргентинским профессором José M. Palacios Jaraquemada. Кстати, в июне 2013 г. он был в Москве и на XI Всемирном конгрессе по перинатальной меди-



К.м.н.
Я.Г. Жуковский

цине выступил с программным докладом, посвященным методам остановки маточного кровотечения. Его неординарные анатомические изыскания, сделанные с педантичной скрупулезностью с привлечением специальных вспомогательных методик, убедительно показали, что репродуктивная система женщины с точки зрения кровоснабжения имеет две отдельные, четко обособленные части.

На основе полученных результатов J.M. Palacios Jaraquemada первым в 2005 г. в номенклатуру репродуктивной анатомии женщины ввел новые термины – сегменты S1 и S2. Согласно предложенной концепции, сегмент S1 представлен телом матки, а сегмент S2 составляют нижний сегмент и шейка матки, верхняя часть влагалища и прилегающие области параметрия. И если кровоснабжение тела матки (сегмент S1) обеспечивается в основном восходящей ветвью маточной артерии и в меньшей степени нисходящей ветвью яичниковой артерии, то сегмент S2 получает уникальное кровоснабжение.

Наряду с тем что в системе кровоснабжения присутствует значительно большее число самостоятельных, имеющих разное происхождение артерий, все они беспрецедентно

Внутриматочное давление на кровоточащую плацентарную площадку расправленным в ее полости баллоном мировым акушерством рассматривается как метод выбора – первый шаг при отсутствии эффекта от утеротоников.

объединены многочисленными анастомозами в единую экстенсивную сосудистую систему, которая во время беременности функционирует с максимальной интенсивностью. Следует подчеркнуть, что по плотности коллатералей и соединений сосудистая система малого таза не имеет аналогов в человеческом теле. Именно поэтому перекрытием кровотока в одном отдельно взятом сосуде в сегменте S2 ограничить объем кровопотери зачастую не удастся. И если, допустим, удалось любым известным способом редуцировать кровоток только в маточной артерии, то коллатеральная циркуляция в других анастомозирующих с ней артериях (внутренняя срамная, нижняя пузырная, влагалищная, нижняя ягодичная и др.) будет вносить свой трудноконтролируемый вклад в общую кровопотерю.

Факт немедленного включения коллатерального кровообращения был подтвержден при перевязке артерий на различных уровнях: начиная с маточной артерии, далее внутренней подвздошной и вплоть до общей подвздошной артерии. Следует отметить, чем дистальнее от матки мы пытаемся блокировать ее перфузию, тем выше вероятность получения сопутствующей тяжелой ишемизации соседних органов и тканей: мочевого пузыря, ягодичной области и даже нижней конечности. При выборе тактики указанные риски осложнений, безусловно, перевешивают теоретическую возможность остановки маточного кровотечения таким способом.

Концепция секторов S1 и S2 имеет громадное прикладное значение для оперирующего акушера. Так, если при кровотечении из сектора S1 (тело матки) адекватным лечением будет перевязка восходящей ветви маточной артерии и яичниковой артерии, а при вросшей в тело матки плаценте достаточна ампутация матки, то остановка кровотечения из сектора S2 представляет собой значительно более сложную задачу. Если, например, источником кровотечения является разрыв влагалища (сектор S2), то схоластический подход – перевязка или эмболизация маточной артерии и даже экстирпация матки – не спасет женщину от смерти. Здесь требуются другие методы.

В структурно-функциональных характеристиках нижнего сегмента матки сконцентрирован целый ряд предрасполагающих к упорному кровотечению факторов: скудное количество мышечной ткани и ограниченная ее сократительная способность, утеротоники практически не влияют на эту часть матки, более того, кровотечение зачастую имеет место на фоне хорошо сократившейся матки. При низком прикреплении плаценты в этой бедной мышечной ткани области происходит формирование новой, чрезвычайно активной системы маточно-плацентарного кровообращения. А остановка кровотечения из сосудов плацентарной площадки при отделении плаценты в первую очередь определяется мощным сокращением окружающих мышечных волокон, которых здесь недостаточно. Все сосуды, снаружи питающие нижний сегмент матки, находятся в подбрюшинном пространстве, в так называемом втором этаже малого таза. Доступ к ним возможен только после хирургического вскрытия висцерального листка тазовой брюшины. При такой анатомии сосудистой системы таза ограниченная группа хирургов работает только с внутренней подвздошной артерией, залегающей

в верхней плоскости малого таза. Для специально обученного хирурга только эта артерия доступна для наложения лигатуры. Далее, глубже в тазу идентификацией всех остальных сосудов второго этажа малого таза никто не занимается, считая это абсолютно нереалистичной, крайне рискованной и лишней задачей. Ведь эксклюзивно развитая система коллатералей в сегменте S2 обрекает на неудачу попытку остановки нижнесегментного кровотечения при лигировании отдельных сосудов субперитонеального пространства.

При задаче такой сложности наиболее продуктивной является идеология проксимального, максимально приближенного к матке воздействия на источник кровотечения: оказать прямое компрессионное воздействие на открытые сосуды, сомкнуть их просвет, остановить кровотечение и за счет этого получить возможность игнорировать все питающие их магистрали и коллатерали, поскольку уже не имеет значения, откуда эти только что кровоточащие сосуды получали кровоснабжение.

Существует несколько акушерских методик лечения кровотечения, основанных на принципе прямого давления на кровоточащий сосуд. В первую очередь это использование внутриматочного баллона, оказывающего непосредственное давление на спиральные артерии плацентарной площадки при любой ее локализации на стенке полости матки. Во вторую очередь к этой группе можно отнести маточные компрессионные швы в различных авторских модификациях. Наложение компрессионных швов в секторе S2 требует высокой хирургической квалификации. На фоне продолжающегося кровотечения необходимо глубоко, как при экстирпации матки, отделить мочевой пузырь. Завязывание квадратных швов по Cho, прошивающих нижний сегмент, своды влагалища и шей-

V Съезд акушеров-гинекологов России

ку матки, проводят на введенном в цервикальный канал расширителе Гегара. Доказательная база целесообразности и безопасности такой техники пока малочисленна. Наряду с этим все чаще внутриматочный баллон и наружные компрессионные швы применяют совместно, оказывая давление на стенку матки снаружи и изнутри. Метод так называемого «маточного сэндвича» высокоэффективен в тяжелых случаях аномальной плацентации.

Еще одна опция компрессионного воздействия на матку – опыт двухсторонней компрессии нижнего

сегмента маточным и вагинальным баллонами при предлежании и низкой локализации плаценты. Эффективность совместного применения двух находящихся в разных отделах родового канала баллонов повышается благодаря подвижности и возможности перемещения вагинального модуля по осевой трубке маточного катетера. Это позволяет после заполнения раствором маточного баллона максимально близко к его нижнему полюсу подвести вагинальный баллон. После создания в вагинальном баллоне давления более 100 мм рт. ст.

нижний сегмент и шейка матки оказываются между двумя взаимодействующими друг с другом стенками маточного и вагинального баллонов. Подвижность вагинального модуля позволяет осуществить «сборку по месту» двух баллонных модулей в единое устройство. Отличительным признаком собранного устройства является индивидуальное выбранное расстояние между маточным и вагинальным баллонами. Это позволяет обеспечить в каждом конкретном случае адекватную межбаллонную компрессию нижнего сегмента матки.

Гипотоническое кровотечение: что нового в проблеме?

По словам профессора Олега Радомировича БАЕВА (д.м.н., Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова), проблема гипотонического кровотечения «носит и исторический, и современный характер», поскольку оно как было, так и остается ведущей причиной ранних послеродовых кровотечений. Так, на долю гипотонического кровотечения приходится 60–70% всех послеродовых кровотечений. Первичное послеродовое кровотечение является причиной более 25% материнских потерь, являясь, наряду с артериальной гипертензией и эмболией, основной причиной материнской смертности не только в развивающихся, но и в индустриально развитых странах. В России каждая пятая материнская смерть в той или иной степени связана с кровотечением, оно остается самой частой причиной материнской заболеваемости. Тенденция к росту частоты послеродовых кровотечений, которая отчетливо прослеживается в Австралии, Канаде, Великобритании, США, связана с увеличением числа именно гипотонических кровотечений. В настоящее время известно большое количество факторов риска

послеродового кровотечения: анте-, интра- и постнатальные. Знание факторов риска и принятие профилактических мер позволяют предупредить массивную кровопотерю. Однако очень часто врачи недооценивают факторы риска и не готовы к развитию кровотечения, поэтому 40% кровотечений возникает в группе низкого риска. По мнению профессора О.Р. Баева, часто недостаточно внимания уделяется ятрогенному воздействию на течение беременности и родов. Речь идет о применении лекарственных препаратов, снижающих тонус матки и влияющих на гемостаз. Это обезболивающие, седативные, гипотензивные препараты, бета-адреномиметики, противовоспалительные препараты, гепарин, сулодексид, которые очень



Профессор
О.Р. Баев

широко применяются в современном акушерстве и в той или иной степени предрасполагают к возникновению кровотечений. В последнее время в свете перехода к физиологическому акушерству весьма активно обсуждался вопрос о выборе тактики ведения III периода родов – выжидатель-

Таблица 1. Ведение третьего периода родов

Выжидательная тактика	Активная тактика
Наблюдение за признаками отделения последа	Профилактическое введение утеротоника
Пуповину не пересекают, пока не прекратится пульсация	Пережатие и пересечение пуповины вскоре после рождения ребенка
Спонтанное рождение последа под действием силы тяжести, возможно с естественной активацией сокращений матки путем стимуляции сосков женщины	Быстрое рождение плаценты контролируемые тракциями за пуповину

Таблица 2. Целевые значения инфузионно-трансфузионной терапии

Параметр	Необходимый уровень
Гемоглобин	> 80 г/л
Количество тромбоцитов	> 75 × 10 ⁹ /л
Протромбиновое время	< 1,5 × контроль
Активированное протромбированное время	< 1,5 × контроль
Фибриноген	> 1 г/л

ной или активной (табл. 1). На сегодняшний день в большинстве индустриально развитых стран используется активная тактика ведения III периода родов, потому что она «совершенно доказательно позволяет снизить вероятность кровотечений, и не только часто, но и объем кровопотери, количество переливаемой крови, вероятность анемии в послеродовом периоде». Активная тактика включает в себя профилактическое введение утеротоника, пережатие и пересечение пуповины вскоре после рождения ребенка и быстрое рождение плаценты ручными приемами с последующим массажем матки. Однако отсроченное пересечение пуповины и тракции за пуповину не влияют на вероятность патологической кровопотери. По мнению профессора О.Р. Баева, главным компонентом активной тактики, определяющим ее эффективность, является профилактическое назначение утеротоника. В России для профилактики кровотечений в последовом и послеродовом периодах широко применялись окситоцин и метилэргометрин. В настоящее время показано отсутствие преимуществ метилэргометрина перед окситоцином в профилактике послеродовых кровотечений. К сожалению, окситоцин тоже

не лишен некоторых недостатков, которые включают: побочное действие на сердечно-сосудистую систему вплоть до развития тахикардии и даже ишемии миокарда, кратковременность эффекта при внутривенном введении, зависимость эффекта от дозы, возможное снижение эффекта при пролонгированном и повторном введении. В этой связи с целью усиления эффективности действия утеротоников рассматривался вопрос о повышении их дозы. Однако сравнительный анализ частоты послеродовых кровотечений при внутривенной профилактической инфузии 10 ЕД, 40 ЕД и 80 ЕД окситоцина в 500 мл изотонического раствора натрия в течение 1 часа никаких достоверных различий не выявил². Между тем увеличение дозы на 2–5 ЕД приводит к росту частоты побочных эффектов без существенного изменения величины кровопотери. В этом отношении более удобным в применении и эффективным является структурный аналог человеческого окситоцина карбетоцин. Длительность его действия в 8 раз дольше, чем у окситоцина, профиль безопасности сходный, но меньше частота побочных эффектов³. В целом же однократная в/в инъекция карбетоцина столь же эффективна в профилактике патологической кровопотери, как

продолжительная (16 часов) инфузия окситоцина, и сочетается с уменьшением ее величины в неосложненной ситуации.

Если послеродовое гипотоническое кровотечение не удалось предотвратить, прибегают к тактике НАEMOSTATIS, разработанной британскими акушерами-гинекологами. Это мероприятия первой линии, которые включают вызов помощи, оценку витальных параметров, величины кровопотери, при необходимости реанимацию, уточнение причины кровотечения, клиники и динамики процесса, массаж матки и введение утеротоников. Одновременно с помощью двух венозных катетеров осуществляется забор крови для определения клинического анализа крови, совместимости с донорской кровью, коагулограммы, уровня мочевины и электролитов.

Алгоритм лечения при гипотоническом кровотечении зависит от объема кровопотери. Когда кровопотеря только превысила 500 мл, проводится катетеризация мочевого пузыря, ручное обследование и бимануальная компрессия матки, повторно назначаются утеротоники, проводится восстановление целостности родовых путей. Если предпринятые меры не дали эффекта и кровотечение продолжается, но кровопотеря еще не превысила 1500 мл, рекомендуемым методом является баллонная тампонада матки, эффективность которой, по данным мировой практики, составляет 88–100%. Неудачи тампонады могут быть связаны с поздним началом терапии, ошибками введения и расположения баллона и резервуара, несоблюдением технологии или незнанием других причин кровотечения (остатки плаценты, травматическое повреждение тканей, тяжёлая коагулопатия и пр.).

² Tita A.T., Szychowski J.M., Rouse D.J. et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. № 2. Pt. 1. P. 293–300.

³ Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 18. № 4. CD005457.

⁴ Nelson W.L., O'Brien J.M. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 196. № 5. P. e9–10.

акушерство

V Съезд акушеров-гинекологов России

«На наш взгляд, баллонную тампонаду следует рассматривать не как начальное мероприятие второй линии лечебных мероприятий, а как завершающее звено мероприятий первой линии», – отметил профессор О.Р. Баев. В последнее время начала применяться новая технология «маточный сэндвич» – совместное использование компрессионных швов и баллонной тампонады. Согласно данным исследования, наложение швов по В-Lynch с последующей маточной баллонной тампонадой у женщин с гипотоническим кровотечением во время операции кесарева сечения позволило эффективно остановить кровотечение, предотвратив эмболизацию маточных артерий и гистерэктомию⁴. Отсутствие системного подхода к профилактике и лечению массивных кровотечений в акушерстве не позволяет использовать все потенциальные возможности медикаментозной коррекции гемостаза, инфузионно-трансфузионной терапии для реализации

органосохраняющей тактики. По словам докладчика, необходимо пользоваться лабораторными и клиническими данными для определения показаний к переливанию плазмы и крови, а также объема лечения. Целевые значения инфузионно-трансфузионной терапии, которые позволят стабилизировать процесс, представлены в таблице 2.

«Опыт, полученный в регионах боевых действий, например в Ираке, показал, что при почти равном соотношении компонентов свежемороженой плазмы и эритроцитарной массы смертность была ниже. Поэтому сегодня есть точка зрения, согласно которой соотношение свежемороженой плазмы, тромбоцитарной массы и эритроцитарной массы должно быть 1:1:1. Это еще не общепринятые рекомендации, но перспективы инфузионно-трансфузионной терапии», – пояснил докладчик.

Не следует забывать о необходимости коррекции нарушений гемостаза, в первую очередь ко-

На наш взгляд, баллонную тампонаду следует рассматривать не как начальное мероприятие второй линии лечебных мероприятий остановки послеродового кровотечения, а как завершающее звено мероприятий первой линии.

агулопатии разведения, путем назначения препаратов, влияющих на свертывание крови. Характерным недостатком их применения является бессистемность, а также несоблюдение рекомендуемых доз, что снижает их эффективность или, напротив, повышает риск побочных эффектов, в том числе тромботических осложнений.

В заключение профессор О.Р. Баев констатировал, что залогом успеха в лечении массивной кровотечерии в акушерстве являются единый методологический подход и согласованность действий.

Современная стратегия профилактики основных осложнений операции кесарева сечения

Профессор Ирина Ивановна КУКАРСКАЯ (д.м.н., главный акушер-гинеколог Тюменской области, главный врач Тюменского областного перинатального центра) представила опыт использования БТЖ при кесаревом сечении в группе женщин высокого риска развития акушерских кровотечений. Акушерские кровотечения часто обусловлены объективными причинами, поскольку после ушивания матки и до завершения операции у врача нет информации о кровотечении, к тому же после ушивания матки предотвратить накопление сгустков крови в ее полости практически невозможно. Существующая профилактика геморрагических и инфекционных осложнений

кесарева сечения предусматривает применение только утеротоников и антибиотиков. Однако, несмотря на медикаментозную терапию, в 9–12% случаев отмечаются послеродовые кровотечения, в 27% – послеродовые эндометриты. Между тем существует метод локального, прямого, немедикаментозного, неинвазивного, абсолютно обратимого воздействия на полость матки, которая является источником всегда (!) возможного кровотечения и воспалительного процесса.

Профессор И.И. Кукарская отметила, что предостроительное, бережное, безотлагательное выполнение всей полости травмированной матки тонкостенным эластичным баллоном показало свою высокую продуктивность



Профессор
И.И. Кукарская

в профилактике основных осложнений кесарева сечения. Именно поэтому в Тюменской области для пациенток группы высокого риска в технику кесарева сечения привнесен дополнительный этап: после удаления последа, перед ушиванием в матку вводится маточный баллон-

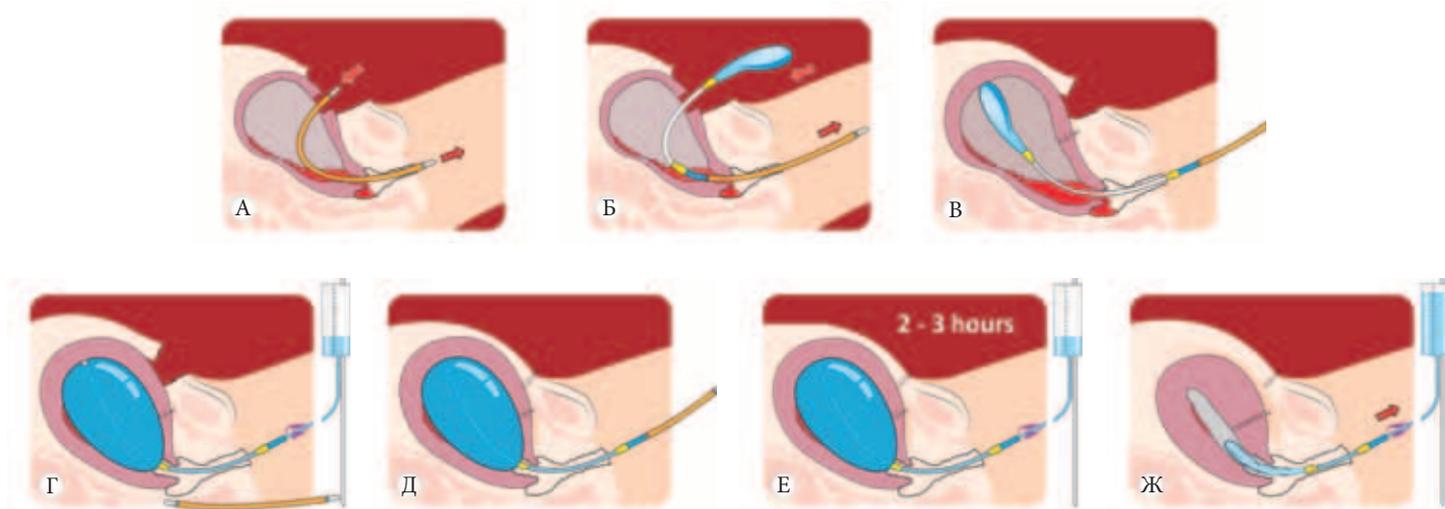


Рис. 2. Методика баллонной тампонады Жуковского: а – ретроградное введение проводника-заглушки в цервикальный канал, б – присоединение катетера к проводнику-заглушке и введение катетера в полость матки; в – ушивание матки; г – заполнение баллона теплым раствором (38–39 °С); д – отсоединение резервуара от баллона; е – наблюдение в отделении интенсивной терапии; ж – извлечение баллонного катетера



Рис. 3. Снижение массивных кровопотерь на фоне применения БТЖ (на 1000 родов) в Тюменском областном перинатальном центре

ный катетер. Утвержденная методика предполагает следующую последовательность действий (рис. 2):

1. Ретроградное введение проводника-заглушки в цервикальный канал (рис. 2а).
2. Присоединение катетера к проводнику-заглушке и введение катетера в полость матки (рис. 2б).
3. Ушивание матки (рис. 2в).
4. Незамедлительное заполнение баллона теплым (38–39 °С) физраствором при открытой брюшной полости (рис. 2г).
5. Ушивание передней брюшной стенки (рис. 2д).

6. Заполненный жидкостью баллон находится в полости матки в течение 2–3 часов послеоперационного периода (рис. 2е).

7. Извлечение баллонного катетера (рис. 2ж).

Результаты применения новой техники кесарева сечения в перинатальном центре показали высокую целесообразность такой практики: в группе высокого риска по кровотечению в 95% случаев операционная кровопотеря была минимальной.

Кому прежде всего при абдоминальном родоразрешении показано превентивное применение БТЖ? В группу высокого риска входят пациентки с отягощенным геморрагическим анамнезом; предлежанием или вращением плаценты, расположением плаценты в области рубца; с двумя и более рубцами на матке после кесарева сечения; затяжными родами; антенатальным кровотечением; многоплодной беременностью; крупным плодом и многоводием; с тремя и более родами в анамнезе; преэклампсией; ожирением.

С 2011 г. превентивное применение обновленной методики кесарева сечения, включающей

БТЖ, в группах очень высокого риска (двойня с помощью ЭКО + тяжелая преэклампсия, двойня + острый тромбоз, цирроз печени + преэклампсия и пр.) продемонстрировало также высокий экономический эффект. Расчетная цифра сохранения годовых бюджетных средств на родовспоможение в Тюменской области превысила 30 млн рублей!

В качестве примера профессор И.И. Кукарская привела клинический случай из практики. Пациентка Ш., 32 года. Поступила в областной перинатальный центр с угрозой выкидыша на ранних сроках. Третья беременность, наступившая после ЭКО, монохориальная, моноамниотическая двойня. В анамнезе: первая беременность – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 27 недель, кесарево сечение, мертворожденный плод весом 1100 г; вторая беременность регрессировала в 13 недель – выскабливание полости матки. Пациентке были наложены швы на шейку матки, она в течение 7 месяцев наблюдалась в стационаре. Родоразрешена

V Съезд акушеров-гинекологов России

в плановом порядке в 38 недель, извлечены живые, доношенные мальчики (3800 и 3900 г). Учитывая наличие значительных факторов риска по развитию гипотонического кровотечения в послеоперационном периоде, пациентке была выполнена превентивная БТЖ, во время операции кесарева сечения проведена аргиноплазменная коагуляция шва на матке. Баллон, заполненный 530 мл физиологического раствора, находился в полости матки в течение трех часов, после чего был удален. В результате превентивного использования метода БТЖ общая кровопотеря составила менее 1000 мл.

В 2008 г. в протокол неотложной помощи при акушерских кровотечениях в Тюменской области была включена БТЖ, в 2011 г. – превентивная БТЖ при абдоминальном родоразрешении и кесаревом сечении в группе риска. Это позволило снизить показатель гистерэктомии с 5,4 на 1000 человек в 2007 г. до 0,6 на 1000 человек в 2013 г. В целом превентивная БТЖ при кесаревом сечении

позволяет достичь следующих клинических результатов: предотвратить послеродовое кровотечение и послеродовой эндометрит, сформировать полноценный рубец на матке, а также в будущем снизить вероятность возникновения предлежащей и вросшей плаценты и сохранить возможность последующих самостоятельных родов.

В 2012 г. в перинатальном центре БТЖ матки была применена в 190 случаев, из них в 41% случаев при родах через естественные родовые пути в лечебных целях (100%-ная эффективность) и в 59% случаев при кесаревом сечении. В большинстве случаев (93%) при кесаревом сечении БТЖ проводилась интраоперационно с профилактической целью. При этом эффективность метода составила 95,5%. Для сравнения, эффективность использования баллона Бакри составляет всего 67%⁵. Главным итогом применения БТЖ матки в Тюменской области стало уменьшение числа массивных кровотечений в 2 раза и в 4 раза – гистерэктомий, а так-

Предусмотрительное, бережное, безотлагательное заполнение всей полости травмированной матки тонкостенным эластичным баллоном показало свою высокую продуктивность в профилактике основных осложнений кесарева сечения.

же снижение гнойно-септических послеоперационных осложнений и отсутствие отсроченных осложнений (рис. 3). В заключение профессор И.И. Кукарская еще раз подчеркнула, что БТЖ матки считается нехирургическим методом остановки кровотечения, может в некоторых случаях выполняться даже акушеркой, не требует обезболивания, может применяться как после естественных родов, так и превентивно во время или после кесарева сечения в лечебно-профилактических учреждениях I, II и III уровней.

Методы ранней профилактики массивной акушерской кровопотери в условиях перинатального центра

Опыт профилактики массивной акушерской кровопотери Сургутского клинического перинатального центра представила Инна Ивановна КИЛИЧЕВА (зам. главного врача Сургутского клинического перинатального центра). Она отметила, что эффективность в предотвращении случаев материнской смертности от значительных и массивных акушерских кровотечений доказали две практики: активное ведение III периода родов и баллонная тампонада матки. В 2007 г. в перинатальном центре была внедрена активная тактика ведения тре-

тьего периода родов, а в 2008 г. – метод БТЖ. Это позволило существенно снизить показатели массивной кровопотери (на 46%) и количество выживших женщин, которым была проведена гистерэктомия (на 55%). В 2012 г. были организованы тренинги и комиссионные зачеты для персонала, поскольку, по мнению И.И. Киличевой, это «трудный, но наиболее надежный способ избежать ошибок в критической ситуации». Разбирается каждый случай кровопотери более физиологической (> 500 мл при самопроизвольных родах, > 1000 мл при кесаревом сечении); ведется



И.И. Киличева

индивидуальный рейтинг по кровотечениям каждой акушерки и врача.

Профилактика массивных акушерских кровотечений прово-

⁵ Olsen R., Reisner D.P., Benedetti T.J. et al. Bakri balloon effectiveness for postpartum hemorrhage: a «real world experience» // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2013. Vol. 26. № 17. P. 1720–1723.

Внедрение технологии БТЖ в практику Сургутского перинатального центра позволило в 2,5 раза снизить частоту послеродовых кровотечений. Наиболее эффективно на снижение показателей влияет раннее начало терапии при кровопотере менее 500 мл.

дится в два этапа. Первый этап профилактики начинается с выделения групп риска по акушерскому кровотечению, что определяет ведение таких пациенток наиболее опытным врачом акушером-гинекологом и акушеркой, консультации женщин в I периоде родов врачом-трансфузиологом, при необходимости осуществление дополнительной лабораторной диагностики. Роженицам в активную фазу I периода родов или перед операцией кесарева сечения проводится медикаментозная профилактика антифибринолитиком, а по показаниям – трансфузия аутоплазмы/свежезамороженной плазмы или тромбоконцентрата. После чего на основе добровольного информированного согласия

специалисты переходят к активному ведению III периода родов. В перинатальном центре активная тактика ведения III периода проводится по следующей схеме:

- введение окситоцина 10 ЕД в/м в область бедра, сразу после рождения головки плода;
- контролируемая тракция пуповины;
- повторное введение окситоцина 10 ЕД в/в после рождения последа;
- бережный, но уверенный массаж матки – сразу после рождения последа и затем каждые 15 минут в течение первых 2 часов послеродового периода.

В результате использования активной тактики ведения III периода родов удалось значительно снизить количество экстирпаций матки: с 24 случаев в 2005 г. до 6 случаев в 2012 г.

По мнению И.И. Киличевой, на II этапе, когда кровопотеря составляет 350 мл и не прекращается, после устранения причин необходимо своевременно принять решение о ручном обследовании полости матки и об использовании БТЖ. Показаниями для применения БТЖ матки являются не только кровотечения после ручного обследования ее полости, но и такие причины, как:

- слабая реакция миометрия на ручной контроль полости матки;
- сочетание ручного контроля полости матки с дополнительными факторами риска – слабостью родовой деятельности, послеродовым кровотечением в анамнезе, дефицитом массы тела.

«Таким образом, областью применения баллонной тампонады полости матки должно быть не только лечение кровотечений, но и их предупреждение, в первую очередь предупреждение массивных акушерских кровотечений. За последние 7 лет благодаря внедрению технологии БТЖ частота послеродовых кровотечений сократилась в 2,5 раза. Нам также удалось показать, что наиболее эффективно на снижение показателей влияет раннее начало терапии при кровопотере менее 500 мл», – отметила И.И. Киличева.

В целом же внедрение в практическую деятельность активной тактики ведения III периода родов и БТЖ благоприятно повлияло на частоту кровотечений и позволило значительно снизить как долю массивных кровотечений, так и экстирпаций матки.



Профессор
В.Б. Цхай

Профессор Виталий Борисович ЦХАЙ (д.м.н., заведующий кафедрой

Профилактика осложнений консервативной миомэктомии во время операции кесарева сечения

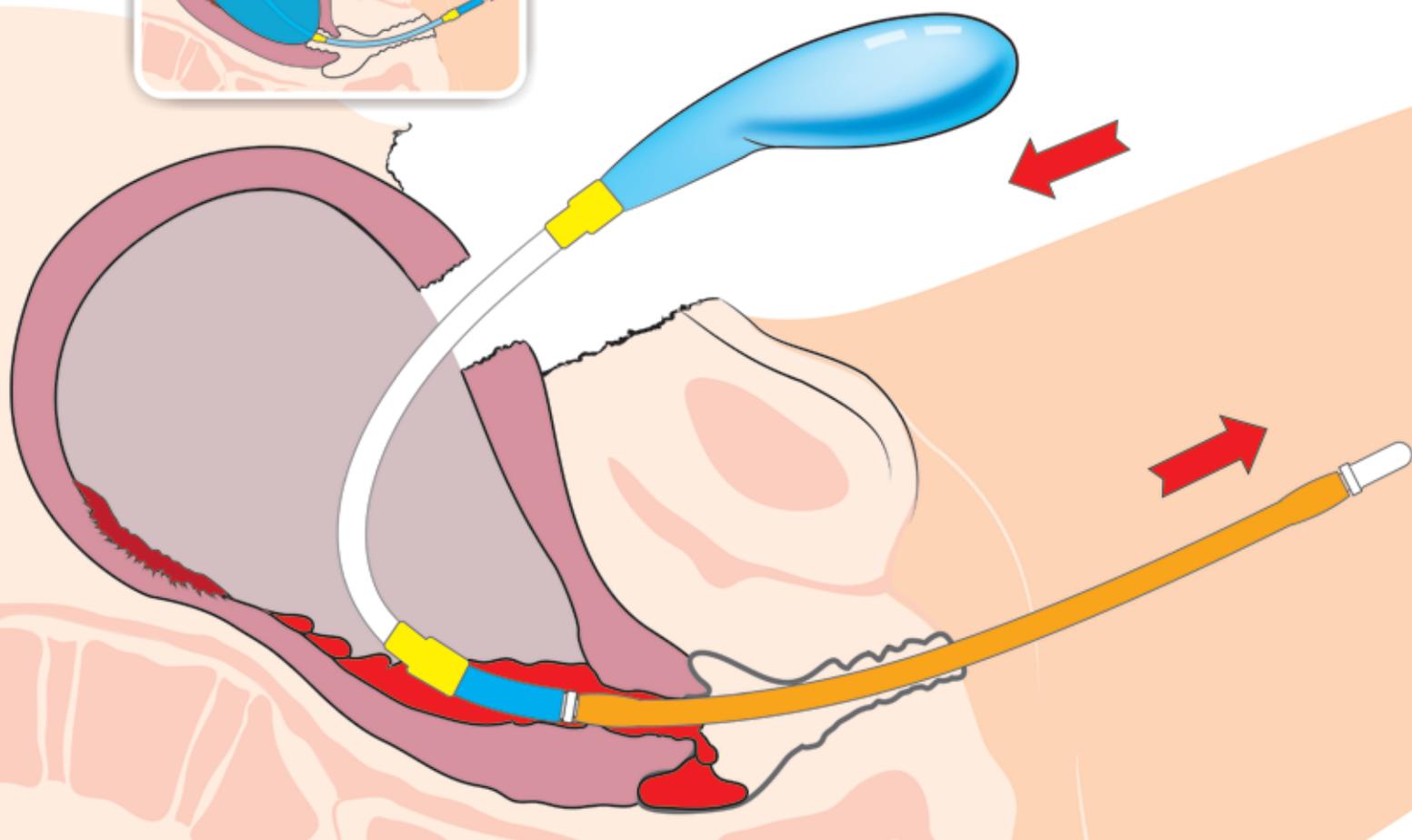
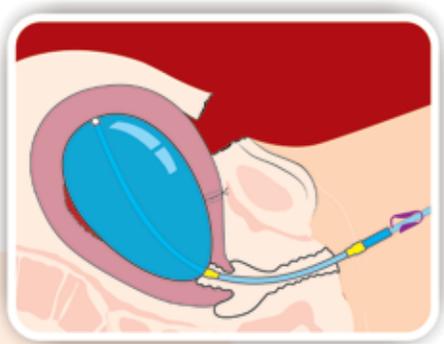
перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого) рассказал о возможностях использования БТЖ для предупреждения осложнений консервативной миомэктомии, которая проводится во время операции кесарева сечения.

Как известно, в настоящее время у молодых женщин репродуктивного возраста повышается частота возникновения миомы матки, что предполагает и большой риск

развития массивных кровопотерь при органосохраняющих операциях. Миома матки почти всегда сопровождается аномальным развитием матки и ее сосудистой системы, что является существенным фактором возникновения кровотечений. В Красноярском крае на фоне неуклонного роста частоты операций кесарева сечения, на долю которых в 2011 г. пришлось 27% родов, показатель гистерэктомий на протяжении ряда лет практически не снижался и был в два раза выше среднероссийского. Показаниями для удаления

БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА ЖУКОВСКОГО при КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

...НИ КРОВОТЕЧЕНИЯ, НИ ЭНДОМЕТРИТА!



Предотвратить непредотвратимое...

Производитель
ООО «ГинаМед» г.Москва

Дистрибьютор
ЗАО «Пенткрофт Фарма»
тел: +7 (495) 788-77-46
e-mail: pentcroft@mail.ru

www.tamponada.ru

матки в 60% случаев являлись атонические кровотечения, в 40% случаев – миома матки.

Одним из инновационных подходов в комплексной профилактике и лечении массивной кровопотери, которая позволила улучшить исходы оперативных вмешательств в таких случаях, стала БТЖ. В Красноярске была разработана оригинальная методика ограничения кровопотери в случаях сопутствующей консервативной миомэктомии во время кесарева сечения. Поставленная задача решается задействованием нескольких механизмов. Эти механизмы включаются, когда в полости, измененной опухолью и только что рассеченной и ушитой матки, размещают тонкостенный эластичный баллон. Во-первых, это прямая компрессия всех потенциальных источников всегда возможного маточного кровотечения (плацентарная площадка, ушитый гистеротомический разрез и др.). Во-вторых, что крайне важно при иссечении миоматозных узлов, это выдавливание крови и существенное снижение кровотока в интрамуральной сосудистой системе миометрия за счет растяжения и компрессии этих сосудов направленным в полости матки баллоном. Такая методика позволяет заметно уменьшить кровопотерю во время миомэктомии при завершении кесарева сечения.

Профессор В.Б. Цхай представил результаты собственного исследования эффективности метода БТЖ во время операции кесарева сечения у беременных с миомой матки. В исследование были включены 42 женщины с крупными миомами (величина доминантного узла во всех случаях превышала 8 см) и наличием

группе отмечался лишь 1 случай патологической кровопотери (6,25%), в контрольной группе – 5 случаев (25%).

«Безусловно, в клинической практике применяется весь комплекс мер для блокирования перфузии матки. Но во многих экстренных случаях, когда необходимо действовать быстро, чтобы сохранить

В Красноярске разработана оригинальная методика ограничения кровопотери в случаях сопутствующей консервативной миомэктомии во время кесарева сечения – размещение в полости тонкостенного эластичного баллона.

выраженного интрамурального компонента. Они были разделены на основную и контрольную группы. Пациенткам основной группы (n=22), в отличие от пациенток контрольной группы (n=20), при выполнении консервативной миомэктомии применялась БТЖ. Полученные данные продемонстрировали хорошую эффективность метода БТЖ. Средняя операционная кровопотеря в основной группе составила 820 ± 86 мл, в контрольной группе – 1250 ± 220 мл. Частота переливания крови была также выше в контрольной группе – 6 против 2 случаев в основной. В основной

контроль над ситуацией, мы используем комбинированную маточно-вагинальную компрессионную баллонную тампонаду», – пояснил докладчик.

В заключение профессор В.Б. Цхай отметил, что в связи с высоким риском развития массивного кровотечения при проведении консервативной миомэктомии во время операции кесарева сечения использование профилактических мероприятий вполне оправданно, а БТЖ как раз является эффективным способом профилактики массивных кровопотерь при проведении консервативной миомэктомии.

Заключение

В выступлениях докладчиков была дана высокая оценка использования методики БТЖ матки при абдоминальном родоразрешении. Согласно представленным данным, интраоперационное применение БТЖ при кесаревом сечении позволило значительно снизить частоту основных, наиболее часто встречающихся осложнений этой достаточно рискованной и самой распространенной сегодня полостной операции у женщин.

Трансабдоминальное использование БТЖ при кесаревом сечении у пациенток группы высокого риска продемонстрировало 95%-ную эффективность методики в профилактике геморрагических и гнойно-септических осложнений этой операции. Следует особо подчеркнуть, что введение нового «участника» – маточного баллонного катетера – в технику проведения кесарева сечения позволяет уйти от весьма сложных, трудно предот-

вратимых осложнений, которые случаются даже у талантливого хирурга в современно оснащенном родильном доме при оперировании практически здоровой пациентки. Другими словами, неминуемые проблемы кесарева сечения решить на уровне их возникновения нельзя. Генез их возникновения органично связан с анатомией и физиологией гравидарной матки. Переход на тот утилитарный апробированный уровень, на котором хирург может действительно их решить, предоставляет маточный баллонный катетер. 

акушерство



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, реализующими ЛС.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru

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

DR. REDDY'S

femibion®

Забота о женском здоровье

NATALCARE

**Уникальный
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности
до 12-й недели



**Метафолин – активная форма
фолиевой кислоты
со 100% биодоступностью**

с 13-й недели беременности
до конца периода лактации



**+ ДГК незаменима для развития
мозга и зрения ребенка**

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

Рег. уд. № 77.99.11.003.E.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. № 77.99.23.3.Y994.2.09 от 06.02.2009

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1. Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908. www.drreddys.ru

реклама