

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в акушерстве и гинекологии

№ 3
май 2009

Терапия неосложненных инфекций
мочевыводящих путей

Комплексная реабилитация пациенток с бесплодием

Экзогенные эстрогены и рак молочной железы

Тема номера:

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Жанин®

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста

Диеногест - гибридный гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий



НИЗКОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

Показание: контрацепция.

Противопоказания. Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения), состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе, мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе поражения клапанного аппарата сердца, нарушения ритма сердца, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе, печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в норму), опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе, выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез или подозрение на них),

вагинальное кровотечение неясного генеза, беременность или подозрение на нее, период кормления грудью, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Жанин®, длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, хирургические операции на ногах, обширные травмы.

Применение с осторожностью. Выраженные нарушения жирового обмена (ожирение, гиперлипидемия), тромбофлебит поверхностных вен, отосклероз с ухудшением слуха, идиопатическая желтуха или зуд во время предшествующей беременности, эпилепсия, мигрень с аурой, врожденная гипербилирубинемия (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, болезнь Крона, серповидно-клеточная анемия, Артериальная гипертензия.

Побочные действия. Следующие побочные эффекты были описаны у женщин, принимающих Жанин®, хотя они и не всегда могут быть вызваны препаратом. Эти побочные эффекты могут развиваться в первые несколько месяцев приема Жанина и обычно уменьшаются со временем: болезненность и напряженность молочных желез, увеличение молочных желез,

выделения из молочных желез, мажущие кровянистые выделения и прорывные маточные кровотечения, головная боль, мигрень, изменение либидо, снижение/изменения настроения, плохая переносимость контактных линз, нарушение зрения, тошнота, рвота, боли в животе, изменения влагалищной секреции, кожная сыпь, узловатая эритема, мультиформная эритема, генерализованный зуд, холестатическая желтуха, задержка жидкости, изменение массы тела, аллергические реакции. Редко – повышение уровня триглицеридов плазмы крови, снижение толерантности к углеводам, повышенная утомляемость, диарея.

Способ применения и дозы. Драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно развивается кровотечение отмены.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «АО Шеринг», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Москва (495) 231 12 00

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Казань (843) 267 61 27

Новосибирск (383) 222 18 97

Ростов-на-Дону (863) 295 05 14

Екатеринбург (343) 355 31 76

Хабаровск (4212) 41 42 99

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru

08.07-0079-RU



X Всероссийский научный форум

Мать и дитя



11-я Международная специализированная выставка оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии

**Охрана здоровья
матери и ребенка 2009**

29 сентября – 1 октября
Москва, Конгресс-центр ЦМТ

Организаторы научной программы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



Тел.: 8 495 938 92 11 Факс: 8 495 938 24 58
e-mail: expo@mediexpo.ru www.mediexpo.ru

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



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

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

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

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

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

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

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

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

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

Основные рубрики журнала

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

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

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

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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

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



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

Редакция журнала

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

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

выпускающий редактор **В. Павлова**
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Ю. Морозова**

набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по организации конференций **А. Зайцева**

Редакционный совет

Н.В. Башмакова (Екатеринбург)

В.О. Бицадзе (Москва)

А.И. Гаспаров (Москва)

А.Л. Гриндич (Московская область)

А.Д. Макацария (Москва)

Л.И. Мальцева (Казань)

Л.Е. Мурашко (Москва)

В.И. Орлов (Ростов-на-Дону)

Т.Ю. Пестрикова (Хабаровск)

Н.М. Подзолкова (Москва)

В.Н. Прилепская (Москва)

В.Е. Радзинский (Москва)

Г. М. Савельева (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

Г.В. Тамазян (Московская область)

А.Л. Тихомиров (Москва)

Контактная информация

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

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
N 106-7705Л от 08.09.2005 г.

№ 3 май 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: преждевременная недостаточность яичников

Л.А. Марченко, Г.И. Табеева, З.Г. Габибуллаева

Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса **6**

урогенитальные расстройства

А.З. Винаров

Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC **12**

Е.И. Ермакова

Возможности применения α -адреноблокаторов в лечении пациенток с императивными нарушениями мочеиспускания **18**

менопауза

В.Н. Коновалова

Экзогенные эстрогены и рак молочной железы **24**

клиническая эффективность

**Э.М. Джобавая, Л.А. Хейдар, Е.А. Бояр, Ф.А. Джатдоева,
Х.Т. Течане, Л.А. Аминтаева, Ю.Э. Доброхотова**

Применение фолиевой кислоты у беременных женщин, страдающих эпилепсией **30**

клинические исследования

Л.В. Дубницкая

Эффективность энзимотерапии (препарат Лонгидаза НПО «Петровакс Фарм») в комплексной реабилитации пациенток с бесплодием **34**

лекции для врачей

В.Е. Балан

Вагинальная атрофия в климактерии **40**

форум (конференции, выставки, семинары)

Остеопороз – безмолвная эпидемия XXI века **44**

контрацепция в вопросах и ответах

И.В. Кузнецова

Пролонгированные режимы использования комбинированных оральных контрацептивов: ответы на вопросы врачей **50**

опыт регионов

Контрацепция как способ сохранения репродуктивного здоровья.
*Интервью с главным акушером-гинекологом Уральского федерального округа,
профессором Н.В. Башмаковой* **56**

Последствия курения для будущего ребенка

Согласно результатам проспективного когортного исследования, опубликованном в конце марта в «Британском медицинском журнале», тяжелые последствия курения для будущего ребенка могут быть обратимы, если бросить курить на ранних сроках беременности.

«Показано, что отказ от курения во время беременности уменьшает частоту рождения детей с малым весом и преждевременных родов, но лишь несколько исследований до сих пор было посвящено тому, когда именно можно и нужно бросить курить женщине, ожидающей ребенка, чтобы избежать осложнений беременности, — пишут доктор Lesley M.E. McCowan из университета Окленда (Новая Зеландия) с коллегами, работающими над исследованием SCOPE Endpoints. — Определение временных рамок для отказа от курения будет иметь

очень большое значение для охраны здоровья матери и ребенка».

Авторы исследования считают, что для женщин, которые отказались от сигарет до 15-й недели беременности, риск преждевременных родов и рождения детей с малым весом не отличался от такового для некурящих женщин, что указывает на обратимость вредных последствий курения, если расстаться с привычкой на ранних сроках беременности.

Медперсоналу женских консультаций рекомендуется постараться убедить курящих беременных бросить до 15-й недели беременности, подчеркивая, что при этом риск для здоровья матери и будущего малыша можно будет свести к минимуму.

Источник: Солвей Фарма

При ЭКО эффективно введение только одного эмбриона

Введение одного эмбриона является самым дешевым и эффективным способом родить здорового ребенка при лечении бесплодия, считают финские исследователи.

Чаще всего медики и родители пытаются подстраховаться и подсаживают несколько эмбрионов. Так как принято считать, что введение одного эмбриона может быть очень рискованным и деньги будут потрачены зря.

По мнению ученых из университета Оулу, клиники экстракорпорального оплодотворения должны учитывать возраст пациенток и проводить подсадку эмбрионов женщинам моложе 40 лет. Множественные беременности являются фактором риска для здоровья матери и будущих детей, увеличивают риск выкидыша и преждевременных родов.

Специалисты провели исследование, в котором изучили результаты искусственного оплодотворения 1510 женщин, проведенных в одной клинике. Оказалось, что коэффициент рождаемости среди женщин, которым вводили один эмбрион, составил 42% по сравнению с 37% тех, кому вводили несколько эмбрионов. Использование одного эмбриона может значительно снизить затраты, особенно на осложнения, которые часто возникают при множественной беременности, считают ученые. Подсадка одного эмбриона — наиболее эффективный метод для возникновения здоровой беременности, утверждают специалисты.

Источник: medinform.net

Иглокальвание неэффективно в уменьшении приливов в период менопаузы

Британские ученые провели исследование, в котором изучили влияние иглокальвания на приливы у женщин в период климакса. Многие женщины обеспокоены побочными эффектами гормональной терапии и прибегают к другим средствам снижения дискомфорта от приливов в период менопаузы.

Исследователи изучили влияние реального иглокальвания и ложного иглокальвания на приливы у женщин. Ложное иглокальвание заключалось в том, что специалисты воздействовали на области, не имеющие отношения к приливам. Исследование продолжалось в течение двух недель.

Оказалось, что в результате практически не было никакой разницы в самочувствии пациенток двух групп. Ученые советуют всегда консультироваться у лечащего врача при выборе метода терапии, а также посещать врача время от времени, чтобы убедиться, что лечение протекает эффективно.

Источник: www.medinform.net

Обнаружены гены, блокирующие нормальную работу яичников

Первичная яичниковая недостаточность встречается примерно у 1% женщин. Причины большинства случаев неизвестны. В описываемом исследовании обнаружена связь между мутациями в генетическом регуляторе и случаями первичной яичниковой недостаточности. «Белок — ядерный рецептор под названием NR5A1, или стероидогенный фактор 1, — регулирует работу генов, участвующих в работе гипоталамо-питуитарно-стероидогенной оси», — утверждает доктор Ану Башамбу с коллегами из института Пастера.

Исследователи выяснили, что этот же ген рецептора NR5A1 связан с первичной яичниковой недостаточностью у женщин с нормальным кариотипом (46XX), при котором нормальная работа яичников все же преждевременно прекращается. И хотя для большей части случаев причина остается неизвестной, небольшая их часть носит семейный характер, что и послужило причиной поиска генетических нарушений. Ученые исследовали геномы четырех семей с расстройствами

мужского развития (46XY) и с первичной яичниковой недостаточностью (46XX). Кроме этого, изучались геномы 25 женщин со спорадической яичниковой недостаточностью и геномы 1465 нормальных добровольцев для сравнения со случаями наследственного происхождения. В семейных случаях были выявлены 4 типа наследственных мутаций. Три из них были доминантными, при четвертом недостаточность развивалась только в случае наличия двух копий гена.

Все мутации, как и ожидалось, нарушали работу гена, и это обуславливало прогрессирующую потерю функции яичников. У двух из 25 женщин со спорадической формой яичниковой недостаточности тоже были мутации в генах, в обоих случаях другие. В контрольной группе мутаций вообще не было. «Обобщая, можно сказать, что мутации в гене, отвечающем за рецептор NR5A1, могут стать причиной яичниковой недостаточности», — говорит доктор Башамбу.

Источник: www.unimed-dnk.ru

Гормоны защитят женщин от болезни Паркинсона

Результаты исследования, проведенного в рамках программы «Здоровье женщины» Национального института здоровья, позволяют предположить, что от болезни Паркинсона женщин защищают половые гормоны.

Возможно, именно этим объясняется тот факт, что женщины заболевают болезнью Паркинсона заметно реже мужчин. Исследование будет представлено на 61-й ежегодной встрече Американской академии неврологии, которая пройдет в апреле в Сизтле (США). Однако предварительные его результаты публикуются ранее.

«Гормональные факторы действительно влияют на риск болезни Паркинсона, — считает руководитель исследования доктор Rachel Saunders-Pullman из Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна в Бронксе (Нью-Йорк) и Медицинского центра Beth Israel, — но заместительная гормональная терапия такого эффекта не дает».

В исследовании использовались данные 74000 женщин, у которых менопауза наступила естественным образом, и 7800 женщин, перенесших двустороннюю ова-

риэктомию. Выяснилось, что женщины, у которых период между менархе и менопаузой был дольше, подвержены болезни Паркинсона в меньшей степени.

Среди женщин с естественной менопаузой, у которых репродуктивный период (период активной продукции половых гормонов) составил более 39 лет, риск болезни Паркинсона был на 25% ниже.

«Ничего удивительного в этом открытии нет, — комментирует доктор Saunders-Pullman. — Соотношение заболеваемости болезнью Паркинсона у мужчин и женщин составляет 60:40, независимо от этнической принадлежности. В организме женщин должен существовать некий фактор, обладающий нейропротективным действием, и логично предположить, что это женские половые гормоны».

Многие врачи уже назначают препараты для гормональной терапии с осторожностью — в как можно меньшей дозе и на как можно более короткий срок. Результаты исследования оправдывают такую тактику.

Источник: Солвей Фарма

Ученые выяснили, как алкоголь влияет на беременность

Британские специалисты, в частности, установили, что молодым мамам, которые время от времени употребляли алкоголь во время беременности, требовалось в среднем на один день больше, чтобы восстановить силы после родов.

К тому же через три месяца после родов они оказывались менее привязанными к своему ребенку. К такому выводу пришли ученые из университета Роберта Гордона в Абердине. В исследовании приняли участие 130 будущих мам. Их наблюдали с 20-й недели беременности и до того, как их ребенку исполнилось 12 недель.

При этом, как отмечается в исследовании, все матери употребляли алкоголь в умеренных количествах, позволяя себе раз в неделю выпить небольшой бокал вина или банку пива. Эксперты считают, что в последнее время многие женщины запутались в противоречивых советах относительно влияния алкоголя на беременность. Лишь недавно врачи стали советовать будущим матерям полностью воздерживаться от приема алкоголя, тогда как раньше небольшое количество вина или пива считалось вполне безвредным.

Женщины, которые не отказывали себе в удовольствии выпить во время беременности, после родов проводили в роддоме в общей сложности четыре с половиной дня, тогда как непьющие мамы выписывались на сутки раньше. При этом в обеих группах было зафиксировано одинаковое число осложнений.

Источник: Gzt.ru

Британские хирурги освоили 15-минутные операции по стерилизации женщин

Использованная методика разработана в США и одобрена FDA в 2007 г. В ходе операции хирург вводит специальное эндоскопическое оборудование в полость маточной трубы. Электрод на конце эндоскопа нагревается до 64°С в течение минуты, вызывая повреждение стенки трубы. После этого в место повреждения помещается силиконовый имплант, вокруг которого затем формируется спайка, закупоривающая просвет маточной трубы.

Преимущества нового метода по сравнению с традиционной перевязкой маточных труб заключаются в гораздо меньшей инвазивности (для выполнения операции не требуется никаких разрезов) и значительном сокращении продолжительности процедуры. Существенно снижается вероятность повреждения соседних органов во время вмешательства, риск развития послеоперационных осложнений, а также сокращается время реабилитации.

Источник: www.medportal.ru

Найдено новое средство для лечения бесплодия у женщин

В результате проведенного в Имперском колледже Лондона группой ученых под руководством Уолджита Диллоу исследования выяснилось, что гормон кисспептин, открытый в 1999 г., может стать новым средством для лечения бесплодия у женщин, потерявших способность иметь детей из-за низкого уровня половых гормонов.

В исследовании приняли участие 10 женщин, у которых отсутствовали менструации. Применение кисспептина привело к 48-кратному увеличению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и 16-кратному увеличению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у испытуемых. Именно от этих гормонов зависит возникновение овуляции, а следовательно, возможность зачатия. Действие кисспептина связано с тем, что это вещество увеличивает активность клеток гипоталамуса, выделяющих гормон гонадолиберин, который, в свою очередь, управляет

уровнем ЛГ и ФСГ.

«Это восхитительный результат, — заявил Диллоу. — Он означает, что лечение кисспептином может восстановить репродуктивную функцию у женщин с низким уровнем половых гормонов».

Сейчас в подобных ситуациях применяют прямую гормональную стимуляцию яичников, что вызывает различные побочные эффекты и приводит к многоплодным беременностям. Кисспептин, по выражению профессора Ричарда Андерсона из университета Эдинбурга, позволяет мягко «разбудить» репродуктивную систему, давая при этом возможность работать естественным регулирующим и защитным механизмам организма.

В ближайшее время исследователи намерены определить наиболее эффективный порядок применения кисспептина для лечения бесплодия.

Источник: Здоровье девочки

Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса

Л.А. МАРЧЕНКО,
Г.И. ТАБЕЕВА,
З.Г. ГАБИБУЛЛАЕВА

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Яичник – уникальный орган женщины, прекращающий свое функционирование задолго до окончания ее жизни. Физиологическая менопауза наступает тогда, когда количество фолликулов в яичнике достигает определенной критической величины – от 1000 до 100 – и прекращается процесс их созревания. В среднем менопауза развивается к 50 годам (1). Около 1% женщин достигает менопаузы к 60 годам и около 1-2% до 40 лет (2).

Одно из первых медицинских описаний преждевременной менопаузы у девушки в 17 лет опубликовал в 1920 г. Kisch. В 1925 г. психоаналитик Н. Deutsch описал 35-летнюю женщину с преждевременной менопаузой (3). Все исследователи, описывающие в первой половине XX в. случаи преждевременного выключения функции яичников, отмечали крайнюю редкость данной патологии. Сегодня частота преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) по разным данным составляет от 1-3% до 10% женской популяции (4-6), что объясняется разницей возрастных диапазонов, учитываемых при постановке этого диагноза. Ежегодное число случаев ПНЯ в США у женщин в возрасте 15-29 лет составляет 10 на 100 тыс. населения. Этот показатель возрастет до 76 на 100 тыс. в возрасте 30-39 лет, после чего скорость, с которой наступает выключение функции яичников, драматически возрастает до 881 на 100 тыс. женщин в возрасте 40-44 лет (7). В структуре первичной аменореи преждевре-

менное выключение функции яичников составляет 10-28%, у женщин с вторичной аменореей ПНЯ встречается в 4-18% (8).

История систематизированного изучения ПНЯ началась в 30-е годы XX столетия, когда впервые было выявлено повышение уровня гонадотропинов у молодых женщин, которые ранее регулярно менструировали. Далее Atria в 1950 г. представил основную клиническую характеристику больных с преждевременным эстрогенным дефицитом (9). Затем, в начале 60-х гг., Hertz (10) описал четырех пациенток с повышенным уровнем фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, у которых в биоптатах яичников при последующем их гистологическом исследовании были обнаружены фолликулы на различной стадии зрелости. Подобные клинко-анатомические находки сделали в 1969 г. Jones и de Motaes-Ruchsen (11), описавшие трех пациенток с вторичной аменореей, бесплодием, высоким уровнем гонадотропинов и сохраненным фолликулярным аппаратом. Подобное состояние было им охарактеризовано как синдром резистентных яичников, или Савадж-синдром по имени одной из этих пациенток (10).

На основании ранее проведенных исследований ПНЯ относили к категории необратимых состояний. Goldenberg, Rebar и другие предложили, что повышение уровня ФСГ более 40 мМЕ/л сопряжено с истощением запаса примордиальных фолликулов в яичнике (12, 13). В более поздних работах пред-

ставление о стойком прекращении функции яичника при этом состоянии было изменено.

Исследователи Rebar и соавторы обосновали ошибочность мнения о том, что повышение уровня ФСГ более 40 мМЕ/л свидетельствует об абсолютном истощении фолликулярного пула в яичнике (13). Предположение о периодически восстанавливающейся функции яичников у женщин с нормальным кариотипом и уровнем ФСГ 50-60 мМЕ/л и более получило свое подтверждение в последующих исследованиях (4, 14).

По предложению Anastasi, пациенток с периодическим повышением уровней гонадотропинов следует относить в разряд «преждевременной дисфункции яичников», так как данное определение более точно характеризует их гормональный гомеостаз, при котором имеет место относительное снижение полноценного функционирования яичников (15). Преходящая яичниковая недостаточность на фоне регулярного ритма менструации сопровождается высоким уровнем ФСГ, бесплодием, слабым ответом на экзогенные гонадотропины, по мнению Cameron и соавторов, представляет собой частный случай данного синдрома (16).

O'Heilily и соавторы предложили именовать подобные состояния скрытой формой ПНЯ, которая не всегда сопряжена с окончательным и необратимым выключением функции яичников (8).

Согласно данным Fenichel, у половины женщины с ПНЯ в яичнике имеются единичные фолликулы,

которые периодически функционируют, поэтому у этих пациенток изредка могут спонтанно наступать овуляции и в отдельных случаях даже возникать беременности (17). Подобные клиничко-гормональные взаимоотношения прослеживаются на протяжении 6 и более лет после наступления гипергонадотропной аменореи.

В настоящее время для характеристики данного патологического состояния дискутируется правомочность использования различной терминологии. Наиболее часто употребляемые в англоязычной литературе диагнозы – «преждевременное истощение яичников» и «преждевременная менопауза» – не в полной мере подходят для описания данного состояния, так как они подразумевают необратимость процесса или полное прекращение функции яичников. В то время как у больных с ПНЯ в 50% случаев наблюдается транзиторное возобновление овариальной активности, а в 5-10% может спонтанно наступать беременность (18).

«Гипергонадотропный гипогонадизм» является патогенетически более аккуратным термином, однако включает в себя патологию, характерную для первичной яичниковой аменореи (дисгенезию гонад). В 80-х гг. XX в. было принято разделять понятия «синдром резистентных яичников», при котором происходит спонтанное восстановление яичниковой функции, и «синдром истощенных яичников» при полном отсутствии в них фолликулярного пула (10). В настоящее время эти термины – синонимы, определяющие разные фазы развития заболевания.

В ходе развернутой дискуссии о целесообразности принятия консенсуса в отношении обсуждаемой терминологии Kalu E. и Rapau N. в 2008 году внесли предложение о необходимости возвращения к ранее предложенному в 1942 г. Albright с соавторами термину «преждевременная недостаточность яичников» (18). По мнению авторов, данное определение отражает лежащую в основе патологии физиологическую суть происходящих

нарушений и подчеркивает, что патофизиологические процессы при этом синдроме сопряжены с возможными спонтанными ремиссиями и рецидивами.

В нашей стране на протяжении последних 30 лет также пристального внимания заслуживают вопросы терминологии, этиологии, патогенеза и лечения своевременного и преждевременного выключения функции яичников. С 2004 г. с учетом деонтологии и признавая возможность спонтанного восстановления ритма менструаций, а также наступления беременности на фоне ЗГТ в 10-20% случаев, право гражданства получил термин «преждевременная недостаточность яичников» (19).

Контроль механизмов старения яичников относится к одной из самых трудно решаемых задач репродуктивной биологии, однако достоверно известно, что возраст наступления менопаузы во многом зависит от наследуемого запаса примордиального пула.

При обследовании больных с ПНЯ нами установлено, что средний возраст выключения функций яичников у них составил $28,7 \pm 1,2$ года. Примерно в возрасте 13-14 лет 98,7% больных с ПНЯ переносят вирусные инфекции (эпидемический паротит, краснуха). По данным L. Speroff, 10% женщин, переболевших эпидемическим паротитом, в дальнейшем бессимптомно переносят диффузный оофорит, который приводит к фиброзу яичников за счет утраты фолликулярных структур (20). В последние годы появились работы, также указывающие на повреждающую роль цитомегаловирусной инфекции и герпеса зостера на фолликулярный аппарат яичника (21, 22). Все вышесказанное подтверждает значимость приморбидного фона в генезе развития ПНЯ.

Согласно точке зрения N. Santoro, с определенным допуском можно считать, что возраст начала заболевания до 30 лет может косвенно указывать на ведущую роль генетических «повреждений» как на основополагающую причину истощения яичников (23), что мы и наблюдали у своих больных.

Семейные формы ПНЯ встречаются у каждой третьей больной. Истощение фолликулярного аппарата у девушек наступает на $9,1 \pm 1,9$ года раньше, чем у их матерей. У пациенток со спорадической формой ПНЯ дебют заболевания приходится на более молодой возраст ($23,4 \pm 1,8$ года) по сравнению с семейным вариантом ($31,2 \pm 3,3$ года).

При анализе характера и ритма менструаций (кроме олигоменореи с менархе у 16,7% больных) каких-либо специфических клинических особенностей в течении заболевания, которые в пубертатном и юношеском возрасте натораживали бы пациенток и врача в отношении скорого истощения фолликулярного пула и повышенного риска формирования ПНЯ, нами выявлено не было, что еще раз указывает на необходимость раннего кариотипирования девочек и периодического гормонального (определение уровней ФСГ, ингибина В) и ультразвукового мониторинга. Данный объем обследования особенно показан девочкам, страдающим олигоменореей с менархе и имеющим указания на семейные формы ПНЯ как по материнской, так и по отцовской линии.

Оценка гормонального статуса у пациенток с ПНЯ свидетельствует о достоверном повышении уровня ФСГ до $105 \pm 4,7$ МЕ/л и ЛГ $89,4 \pm 5,5$ МЕ/л, что в 13,7 и 10,2 раза соответственно превышает базальную секрецию гонадотропинов. Содержание эстрадиола у этих больных составляет $75,3 \pm 6,1$ пмоль/л, что значительно ниже его уровня в раннюю фолликулярную фазу у женщин с регулярными менструациями. Хорошо известно, что высокий показатель ФСГ и низкий уровень эстрадиола свидетельствуют о свершившемся истощении фолликулярного аппарата, в связи с чем их нельзя использовать в качестве прогностических критериев формирования ПНЯ (24).

Согласно современным данным, особую роль в определении прогноза в плане сохранения овариального резерва играют ингибин А и В, а также антимюллеров гормон (АМГ). Клетки гранулезы преобладают фолликулов (до 10 мм

в диаметре) продуцируют ингибин В, который регулирует продукцию ФСГ в начале и середине менструального цикла. Доминантный фолликул и желтое тело синтезируют ингибин А и эстрадиол, которые в свою очередь по механизму отрицательной обратной связи блокируют выброс гипофизом ФСГ (25). При изучении роли ингибинов А и В при ПНЯ концентрация ингибина В была снижена более чем в 7,5 раза ($10,6 \pm 1,16$ пг/мл) по сравнению с его содержанием у женщин с сохраненным ритмом менструации ($79,3 \pm 11,83$ пг/мл, $p < 0,05$). Последнее обстоятельство достоверно свидетельствует об уменьшении овариального резерва и подтверждается полученными нами данными эхографии и гистологического исследования биоптированной ткани яичников. Концентрация ингибина А составила $7,63 \pm 0,51$ пг/мл, что также достоверно ниже показателей группы контроля ($12,8 \pm 1,79$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Согласно данным van Rooij A.J. (26), уровень АМГ отражает число не только антральных фолликулов, но также и фолликулов, находящихся на более ранних стадиях развития, в связи с чем у всех больных с ПНЯ показатели АМГ могут быть крайне низкими, даже ниже чувствительности метода. Известно, что составляющими овариального резерва являются не только количество примордиальных фолликулов, но и качество ооцитов (27). Экспрессия АМГ выявляется в клетках гранулезы, начиная со стадии первичных и вплоть до больших антральных фолликулов, т.е. когда они еще не находятся под влиянием ФСГ. Так как объективно оценить овариальный пул прижизненно невозможно, необходимо разработать косвенный маркер, который бы отражал количество фолликулов, вступающих в фазу дальнейшего роста. По всей видимости, АМГ и является таким маркером.

Наравне с констатацией закономерного повышения уровней ФСГ, ЛГ и снижения показателей эстрадиола, ингибина А и В и АМГ особа пристального внимания заслуживала оценка андрогенной функции у этого сложного контингента боль-

ных. Полученные нами результаты указывают на формирование у больных с ПНЯ гипоандрогенного состояния, при этом уровень Т у них в 2 и более раза ниже по сравнению с женщинами репродуктивного возраста с сохраненной функцией яичников. С нашей точки зрения, динамическое снижение уровня Т у молодых женщин ниже нижней границы нормы также является прогностическим критерием формирования ПНЯ. Этот факт должен вовремя оцениваться лечащим врачом и приниматься во внимание при назначении в дальнейшем этой категории больных дифференцированной заместительной гормонотерапии (ЗГТ). В последние годы в литературе дискутируется значимость не только гипоестрогении, но и низких уровней андрогенов, которые способствуют резкому снижению качества жизни женщины. Андрогены играют ключевую роль в психофизиологии на протяжении всей жизни женщины. Воздействия андрогенов на головной мозг влияют на сексуальное поведение, либидо, температурный контроль, контроль сна, уверенность в себе, когнитивную функцию, способность к обучению, включая визуальные навыки и способность речи.

Вовлечение в патологический процесс наравне с яичниками надпочечников и щитовидной железы (у 10,2% пациенток уровень ТТГ $6,8 \pm 3,02$ мМЕ/л) указывает на развитие полигландулярного синдрома.

Основным эхографическим маркером ПНЯ является резкое уменьшение объема яичников (до $1,81 \pm 0,26$ см³) и числа антральных фолликулов (до 5 и менее). Одновременно при ЦДК выявляется повышение индексов сопротивления сосудистого русла в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях.

О состоянии овариального резерва у больных с ПНЯ можно судить не только по уровням гормонов, но и результатам лапароскопии, ультразвукового исследования и в ряде случаев МРТ. Однако при равной диагностической эффективности эхография в 2 раза специфичнее МРТ, так как ее параметры не только больше коррелируют с показа-

телями гормонального гомеостаза, но и позволяют оценить яичниковый кровоток.

Прогностическими критериями формирования преждевременной недостаточности яичников являются: ПНЯ у матерей пациенток (RR = 8,33), аутоиммунный тиреозит (RR = 7,05), олигоменорея в анамнезе (RR = 3,59), перенесенный эпидемический паротит (RR = 2,88), краснуха (RR = 2,82), носительство DRB1*01, DRB1*04, DRB1*03, DQB1*302, DQB1*501 аллелей (RR = 1,73-2,5) HLA II класса. Наиболее часто выявляются сочетание эпидемического паротита и аутоиммунного тиреозита (20,5%), краснухи и аутоиммунного тиреозита (15,4%), преждевременной недостаточности яичников у матери и эпидемического паротита у пациентки (10,3%), эпидемического паротита и олигоменореи в анамнезе (10,3%).

У больных с ПНЯ выявляются как ранние (у 71,2% обследованных), так и отдаленные (у 52%) последствия дефицита эстрогенов, что требует назначения ЗГТ и оценки ее эффективности. Симптомы гипоестрогении проявляются в виде «приливов» жара (71,2%), головных болей (22,9%), головокружения (11,9%), повышенной утомляемости (47,5%), слабости (41,5%), снижения работоспособности (46,6%), депрессивного настроения (38,1%), раздражительности (46,6%), нарушений сна (26,3%), сухости во влагалище (34,5%), снижения либидо (35,6%), а также нарушения мочеиспускания (4,2%). У каждой второй пациентки с ПНЯ снижена МПКТ, при этом в 37,3% случаев по типу остеопении, в 14,7% – остеопороза.

Согласно современным рекомендациям, отраженным в ключевых положениях Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) в 2008 году, преждевременная недостаточность яичников является показанием для проведения гормонотерапии. Решение о проведении ЗГТ должно приниматься совместно больной и лечащим врачом. Проводя заместительную гормонотерапию, следует не забывать об основных принципах ее назначения с учетом того, что наши паци-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Климонорм® Ваша молодость в Ваших руках!

«Золотой стандарт» терапии климактерических расстройств:

В период пременопаузы • При хирургической менопаузе
При преждевременной менопаузе • При гипогонадизме

Климонорм®. Противоклимактерическое средство.

Состав и форма выпуска. Календарная упаковка, содержащая 9 драже желтого цвета по 2,0 мг эстрадиола валерата и 12 драже коричневого цвета по 2,0 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела. **Показания к применению** • Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах, инволюционных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде, а также симптомах дефицита эстрогенов вследствие естественной менопаузы или гипогонадизма, стерилизации или первичной дисфункции яичников у женщин с неудаленной маткой • Профилактика постменопаузального остеопороза • Нормализация нерегулярных менструальных циклов • Лечение первичной или вторичной аменореи. **Противопоказания** • Беременность и лактация • Влагалищное кровотечение неясного происхождения • Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы • Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественные опухоли • Опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные) • Тяжелые заболевания печени • Острый артериальный тромбоз или тромбоземболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт) • Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе • Выраженная гипертриглицеридемия • Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Особые указания:** Климонорм® следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии, холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью. **Способ применения и дозы:** лечение следует начинать на 5-ый день менструального цикла. Каждая упаковка рассчитана на 21-дневный приём. Ежедневно в течение первых 9 дней принимают по одному желтому драже, а затем в течение 12 дней – ежедневно по одному коричневому драже. Затем следует 7-дневный перерыв в приеме, после которого начинают новую упаковку. **Побочное действие** аналогично другим эстроген-гестагенным препаратам. *Подробную информацию см. в инструкции по применению.*

Reg. номер П. № 016299/01 от 13.05.2005

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель
Bayer Schering Pharma в России

Санкт-Петербург (812) 331 36 00
Ростов-на-Дону (863) 268 86 47

Москва (495) 231 12 00

Казань (843) 267 61 27
Екатеринбург (343) 355 31 76

Новосибирск (383) 222 18 27
Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
www.bayerscheringpharma.ru

Аптечный склад ЗАО «АО Шеринг» (495) 231 49 56

04-07 - 0004 - RU

ентки находятся в репродуктивном периоде. Необходимо использование натуральных эстрогенов в минимально возможных дозировках, в то же время обеспечивающих поддержание их концентрации в плазме крови на уровне ранней фолликулярной фазы менструального цикла. В основном избирается циклический режим назначения (сочетание эстрогена и гестагена), при этом надо стремиться обеспечить физиологическое соотношение эстрогенов (эстрадиол/эстрон) в плазме крови, характерного для данного возрастного периода жизни и не забывать об индивидуальном подборе препаратов для обязательного восполнения дефицита андрогенов (28).

Для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистой патологии ЗГТ в любом возрасте должна проводиться не менее 5 лет в непрерывном режиме (29). В отличие от естественной менопаузы режим проведения ЗГТ при ПНЯ имеет некоторые особенности. Согласно точке зрения V. Veral (30), у женщин репродуктивного возраста снижается общий риск развития рака молочной железы, в связи с чем срок 5 лет непрерывного назначения ЗГТ может быть пролонгирован во времени по крайней мере до возраста естественной менопаузы. При этом, безусловно, необходимо соблюдать все принципы и рекомендации, направленные на безопасное использование половых гормонов.

Согласно точке зрения В.П. Сметник, при назначении ЗГТ больным с ПНЯ предпочтение следует отдавать препаратам с гестагенным компонентом – производным 19-норстероидов со слабым андрогенным эффектом – левоноргестрелу (31).

В настоящее время выполняется более 10 лет, когда впервые на российском рынке появился Климонорм – двухфазный гормональный препарат циклического режима, прогестагенным компонентом которого является левоноргестрел, который даже в малых дозах обладает выраженным антипролиферативным эффектом на рецепторы в мио- и эндометрии. Наличие в анамнезе у больных с ПНЯ различной степени выраженности и лока-

лизации эндометриоза (9,3%), гиперпластических процессов (7,6%), факторов риска развития остеопороза, гипоандрогенного состояния является основанием для врача, чтобы среди разнообразной палитры гормональных препаратов отдать предпочтение Климонорму. Выбор этого препарата объясняется особенностями фармакологических эффектов составных компонентов (эстрадиола валерата и левоноргестрела) при его пероральном применении и положительным влиянием на купирование климактерических симптомов, нормализацией качества жизни, отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и ткань молочной железы, предупреждением развития пролиферативных процессов в органах-мишенях и выраженным антирезорбтивным эффектом на костную ткань.

Имитируя «циклы» 21-дневным назначением эстрогенов, а в последние 12 дней добавлением прогестагена в первую очередь мы осуществляем реальную профилактику развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время четко определены минимальные дозы для различных представителей 19-норстероидов. Так, для левоноргестрела эта доза составляет 0,15 мг/сут. Структурно прогестаген левоноргестрел относится именно к этому классу препаратов, однако он обладает уникальной биологической активностью. При приеме внутрь он быстро всасывается и не подвергается первичному метаболизму в печени, что обеспечивает его 100%-ную биодоступность (32). Антипролиферативный эффект прогестагенов на эндометрий обусловлен снижением синтеза ДНК и митотической активности, торможением эстрогеновых рецепторов, активацией 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (тип II), стимуляцией экспрессии белка, связывающего ИПФР-1.

Механизм действия прогестагенов на эндометрий, в конечном счете, зависит от их аффинности и способности к связыванию с прогестероновыми рецепторами в цито-

золе клеток, а также от способности связываться с глобулином, связывающим половые стероиды плазмы крови. У левоноргестрела сродство к прогестероновым рецепторам в культуре ткани в 2 раза выше, чем у всем хорошо известного норэтистерона. Если принять тропность промегистона к рецепторам прогестерона за 100%, то аналогичный показатель для левоноргестрела будет равен 150%, а у норэтистерона – 75%.

King R.J. с соавторами показали, что суточная доза левоноргестрела, равная 0,15 мг, вызывает максимальное торможение синтеза ДНК и максимальное снижение синтеза ядерных эстрогеновых рецепторов. Левоноргестрел в 8 раз активнее широко используемого норэтистерона.

Согласно нашим исследованиям, трудно считать преждевременную менопаузу таким же естественным процессом, как «своевременную». Вторичная аменорея и абсолютная форма бесплодия в возрасте до 40 лет (по нашим данным, средний возраст у этих больных составляет $33,25 \pm 5,2$ лет) являются основными психосоциальными проблемами, с которыми сталкиваются пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). Согласно точке зрения большинства ученых (33), пациенткам с ПНЯ требуются более высокие дозы гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой происходит постепенное растянутое во времени уменьшение эндогенного образования женских половых гормонов и формирование метаболического синдрома, в результате чего формируется относительная гиперандрогения, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени и у 61,2% больных отмечается гипоандрогенное состояние, уровень тестостерона составляет $0,54 \pm 0,2$ нмоль/л (34).

Среди больных с ПНЯ в нашем исследовании препарат Климонорм в течение 12 месяцев принимали 25 женщин. Во время приема Климонорма у всех пациенток была закономерная менструальноподобная ответная реакция, ациклических кровянистых выделений не наблюдалось.


Полученные на фоне 12 месяцев лечения Климонормом данные свидетельствовали об адекватном восполнении недостающих половых гормонов и подтверждались гормональными исследованиями: уровень ЛГ снизился почти в 2 раза ($с\ 75,5 \pm 26,8$ до $35,82 \pm 13,5$ МЕ/л), ФСГ – более чем в 2 раза ($с\ 111,4 \pm 34,1$ до $48,2 \pm 25,8$ МЕ/л). Одновременно с падением гонадотропинов уровень E_2 вырос в 2,3 раза ($с\ 108,2 \pm 12,6$ до $251,1 \pm 29,7$ пмоль/л). На фоне терапии мы добились значительного повышения уровня общего Т примерно на 28% ($с\ 0,94 \pm 0,25$ до $1,21 \pm 0,2$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Однако ИСА на фоне лечения не достоверно снизился в 1,25 раза ($с\ 1,8 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,72\%$, $p > 0,05$), вероятно, за счет повышения на фоне ЗГТ уровня ТЭСГ $с\ 79,6 \pm 29,9$ до $104,6 \pm 35,5$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Анализируя полученные данные динамики андрогенного статуса пациенток на фоне 12 месяцев лечения Климонормом, можно утверждать, что данный препарат

наиболее адекватно восполняет имеющийся дефицит андрогенов у женщин, страдающих ПНЯ, и должен быть рекомендован этой категории больных.

Таким образом, Климонорм является препаратом для ЗГТ в любом возрасте при дефиците половых гормонов. В связи с тем, что при ПНЯ лечение следует проводить десять и более лет, необходимо назначать наименьшие цикловые дозы эстрогенов. Климонорм относится к препаратам с низкой дозой натурального эстрогена для физиологического замещения дефицита этого полового гормона, так как 2 мг/сут эстрадиола валерата соответствует 1,53 мг/сут 17β -эстрадиола. В стенке кишечника остаток валериановой кислоты отщепляется и в системный кровоток поступает 17β -эстрадиол. Эстерификация эстрадиола остатком валериановой кислоты оптимизирует биодоступность эстрадиола. Для поддержания уровня эстрадиола в крови до 60-70 пг/мл цикловая доза при

введении 2мг/сут эстрадиола валерата составляет 32 мг, в то время как при приеме 2 мг/сут микронизированного 17β -эстрадиола цикловая доза составляет 56 мг. При этом такая низкая доза эстрогена достаточна для физиологического замещения и имитации двухфазного цикла, что подтверждается наступлением регулярной менструально-подобной реакции, устранением психоастенического синдрома, депрессии, сексуальной дисфункции и эффективной профилактикой остеопороза.

ЗГТ с использованием Климонорма помогает сохранить физическое, психическое здоровье и высокое качество жизни наших пациенток. В свете современных приоритетов в медицине, ставящих во главу угла профилактики, а не лечение болезней, сформировавшихся на фоне дефицита половых гормонов, гормональная терапия является реальной мерой сохранения женского здоровья от репродуктивного возраста до постменопаузы. 

Литература

- McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition // *Maturitas*, 1992; 14: 103-15.
- Epplen J.T., Buitkamp J., Bocker T., Epplen C. Indericr gene diagnosis for complex (multifactorial) disease: a review // *Gene*. 1995; Vol. 159: 49-55.
- Singer D., Hunter M. The experience of premature menopause; a thematic discourse analysis // *J of Reproductive and Infant Psychology*. 1999; Vol. 17 (1): 63-81.
- Conway G.S., Kaltsas G., Jacobs H.S. Characterisation of idiopathic premature ovarian failure // *Fertil Steril*. 1996; Vol. 65: 337-341.
- Davis S.R. Premature Ovarian Failure // *Maturitas*. 1996; 23: 1-18.
- Salder A.G., Sytton C.H. The stress of interlity: recommendations for assessment and intervention // *Family Therapy Case Studies*. 1987; Vol. 22-27.
- Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure // *Obstet Gynecol*. 1986; Vol. 67: 604-606.
- O'Herlity C., Pepperell R.J., Evans J.H. The significance of FSH elevations in young women with disorders of ovulation // *British Medical Journal*. 1980; Vol. 281: 1447-1450.
- Atria A. La menopausia precoc y tratamiento hormonal // *Rev Med Chil*. 1950; Vol. 78: 373-377.
- Laml T., Schulz-Lobmeyr L. A obruca premature ovarian failure: etiology and prospects // *Gynecol Endocrinol*. 2000; Vol. 14: 292-302.
- Jones G.S., de Morales-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus // *Am J Obstet Gynecol*, 1969; Vol. 104: 597.
- Goldenberg R.L., Grobin R.L., Rodbard D. et al. Gonadotropins in women with amenorrhea // *Am J Obstet Gynecol*. 1973; Vol. 116: 1003-9.
- Rebair R.W., Conolly H.V. Clinical ferlutes of young women with hypergonadotropic amenorrhea // *Fertil Steril*. 1990; Vol. 53: 804-810.
- Nelson L.M., Anasti J.N., Kimzey L.M. et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure // *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; Vol. 179: 1470-1475.
- Anasti J.N. Premature ovarian failure: an update // *Fertil Steril*. 1998; Vol. 70: 1-15.
- Cameron I.L., O'Shea F.C., Rolland J.M. Oculat ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations // *J Clin Endocrinol & Metab*. 1988; Vol. 67: 1190-1194.
- Fenichel P., Sosset C. et al. Premature ovarian failure: an autoimmune disease // *Advances in Endocrinological Gynecology*. 1999. P. 143-149.
- Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *J Gynecol Endocrinol* 2008; 24(5): 273-9.
- Сметник В.П. Преждевременная менопауза // *Лечащий врач*. 2004; №10: 8-12.
- Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, (Text) / Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. // 6th Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. P. 365-366.
- Beck-Peccoz P. Premature ovarian failure (Text) / P. Beck-Peccoz L. Persani // *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 9.
- Olivar A.C. The role of laparoscopic ovarian biopsy in the management of premature ovarian failure (Text) / A.C. Olivar // *Connecticut Medicine*. 1996; Vol. 60: 707-8.
- Santoro N. Mechanism of premature ovarian failure (Text) / N. Santoro // *Ann Endocrinol*. 2003; Vol. 64: 87-92.
- Welt C.K. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin (Text) / C.K. Welt, D. McNicholl, A.E. Taylor et al. // *J Clin. Endocrinol. Metab*. 1999; Vol. 84: 105-111.
- Groome N., Illingworth P., O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401-1405.
- van Rooij I.A., Broekmans F.J., te Velde E.R., Frauser B.C., Bansi L.F., Johg F.H. et al. Serum antimullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
- Vigier B., Picard J.Y., Tran D., Legeai L. and Josso N. Production of anti-Mullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology*, 1984; 114: 1315-1320.
- Корнеева И.Е. Клинические лекции. Аспекты заместительной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста. 2004.
- Stamper H.K. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurse's Health Study // *New England J. of Medicine*. 1991; Vol. 325: 756-62.
- Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Менопаузальный переход и перименопауза: от контрацепции до заместительной гормонотерапии / В кн. под ред. В.П. Сметник. Медицина климактерия. М.: Литтера, 2006. С. 36-67.
- Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens // *Maturitas*. 1990; Vol. 12: 171-197.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2000.
- Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников (Текст): дис. ... канд. мед. наук / Г.В. Тагиева. М., 2005. 178 с.

Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC

А.З. ВИНАРОВ

д.м.н., профессор,
ММА им. И.М. Сеченова

По клиническому течению гнойно-воспалительные процессы (инфекции) мочеполовой системы подразделяют на неосложненные и осложненные. Различают неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (цистит), неосложненный пиелонефрит, осложненную инфекцию мочевыводящей системы с наличием или отсутствием пиелонефрита, уросепсис, уретрит, специальные формы – простатит, эпидидимит и орхит (1).

Осложненная инфекция мочевыводящих путей – это острый или хронический гнойно-воспалительный процесс, возникновение и течение которого связано со структурными или функциональными нарушениями. Среди осложняющих факторов – обструкция мочевых путей, уролитиаз, аномалии мочевых путей, отведение мочи с помощью кишечного сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, наличие катетера или дренажа в мочевых путях, азотемия. Кроме того, инфекционно-воспалительный процесс в трансплантированной

почке и хронический бактериальный простатит относят к осложненной инфекции. При определенных обстоятельствах важную роль в возникновении и развитии гнойно-воспалительного процесса в мочевых путях могут играть сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния (например, ВИЧ-инфекция) и пожилой возраст больного (2).

Острая неосложненная инфекция мочевых путей у взрослых включает в себя эпизоды острого цистита или острого пиелонефрита, возникающие у практически здоровых людей. Эти заболевания наиболее часто возникают у женщин, у которых нет каких-либо факторов, увеличивающих риск осложнений или неудач лечения (1).

Подразделение на осложненную и неосложненную инфекцию является важнейшим патогенетическим моментом, определяющим выбор адекватного лечения. При осложненной инфекции мочевыводящих путей оно должно осуществляться с обязательной коррекцией осложняющих факторов. Краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пие-

лонефрита) является адекватная антибиотикотерапия.

В отличие от неосложненной инфекции мочевых путей, осложненная инфекция связана с состояниями, которые увеличивают риск приобретения инфекции или неудачи терапии. Во время возникновения заболевания с острым появлением симптомов нижних мочевых путей в большинстве случаев невозможно дифференцировать неосложненную и осложненную инфекцию мочевых путей. В большинстве случаев у небеременной женщины в доменопаузальном периоде, без нарушений со стороны мочевых путей, у которой в последнее время не проводилось инструментальное исследование мочевыводящих путей или антибактериальное лечение, возникшую инфекцию нижних (цистит) или верхних (пиелонефрит) мочевых путей возможно рассматривать как неосложненную. Рецидивирующая инфекция мочевых путей наиболее часто отмечена у сексуально активных женщин в доменопаузальном периоде. Остается спорным вопрос, считать ли инфекцию мочевых путей у беременной неосложненной или осложненной. Хотя данные о частоте инфекции мочевых путей у здоровых женщин после менопаузы ограничены, однако в большинстве случаев это неосложненная инфекция.

Данные о частоте неосложненной инфекции мочевых путей у здоровых взрослых мужчин скудны. Крайне мало известно об оптимальной диагностической и лечебной тактике у этой категории пациентов.

Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевой инфекции за счет двух механизмов действия: бактерицидного, вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки; антиадгезивного, заключающегося в препятствовании взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.

В России ежегодно диагностируется до 36 млн случаев неосложненной инфекции мочевыводящих путей. Около 30% женщин на протяжении своей жизни имеют хотя бы один случай острого цистита. В возрасте 20-40 лет частота заболелания составляет 25-35%.

Спектр микробных агентов при неосложненной инфекции верхних и нижних мочевых путей практически одинаков. *E. coli* является этиологическим фактором приблизительно в 70-95% наблюдений и *S. saprophiticus* в 5-19% случаев. *S. saprophiticus* достоверно реже является причиной пиелонефрита по сравнению с циститом. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp. и *Enterococci* (главным образом в смешанных культурах, указывающих на загрязнение), выявляются значительно реже.

Не все виды микробов в мочевых путях одинаково вирулентны. Вирулентные штаммы бактерий имеют специальные механизмы, определяющие их вирулентные свойства. Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других микробов семейства *Enterobacteriaceae* следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1 типа (*pili*); ворсинок (*rap*); S-ворсинок (*sfa*); афимбриального адгезина 1 (*afa1*); антигенов полисахаридной капсулы микроба (3). Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности мочевых путей и проникать в их ткани. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к инфекции мочевых путей.

Недавние исследования позволяют полагать, что при цистите *E. coli* могут образовывать биофильмы, препятствующие адекватному антимикробному воздействию многих антибиотиков (4).

Диагноз инфекции мочевых путей устанавливается на основании анамнеза заболевания, клинических симптомов и данных наличия

значительной бактериурии. Количество колоний бактерий, достоверно указывающих на инфекцию мочевых путей, составляет $\geq 10^3$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщины; $\geq 10^4$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи при остром неосложненном пиелонефрите у женщины; $\geq 10^5$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщины и $\geq 10^4$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у мужчины или мочи по катетеру у женщины при осложненной инфекции мочевых путей (5).

У большинства женщин с острым неосложненным циститом анализ мочи является необходимым, хотя возможно назначение лечения без него, только на основании анамнеза заболевания и клинических симптомов. Выполнение посева мочи не является необходимым, так как характер микрофлоры и ее антибактериальная чувствительность легко предсказуемы. Посев средней порции или собранной катетером мочи, возможно, целесообразен при симптомах, малохарактерных для инфекции мочевых путей.

В диагностике острого неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде важнейшее значение принадлежит ультразвуковому исследованию с целью исключить обструкцию верхних мочевых путей и почечнокаменную болезнь. Дополнительные исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, целесообразны, если сохраняется лихорадка после 72 часов лечения, для того, чтобы исключить дополнительные осложняющие факторы, например нефролитиаз, почечный или пара-нефральный абсцесс (1).

Лечение большинства больных с неосложненной инфекцией мочевых путей не основывается на результатах микробиологического исследования мочи, поэтому оно и не требуется. Однако возможность применения и эффективность эмпирической терапии значительно

Таблица 1. Чувствительные штаммы *E.coli* к различным антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	% чувствительных штаммов		
	страна		
	Франция (331)	Испания (438)	Россия (146)
Mecillinam	96,7	93,9	94,9
Ampicillin	54,8	24,1	32,9
Amoxi-Clav	86,6	63,2	76,0
Cefuroxime ax.	82,9	56,6	77,4
Nalidixic acid	91,3	67,0	83,6
Ciprofloxacin	97,7	86,4	89,7
Co-trimoxazole	85,6	61,8	71,9
Nitrofurantoin	97,0	90,6	95,9
Fosfomycin	99,0	99,1	98,6

ограничены резистентностью наиболее распространенных штаммов уропатогенов. В последние годы отмечена возрастающая распространенность уропатогенных штаммов *E.coli*, устойчивых к широко используемому в настоящее время антибактериальным препаратам.

Общепринято, что препараты любой группы антибактериальных средств не должны применяться, если уровень резистентности к ним превышает 10-20% в популяции. Это справедливо для лекарственных препаратов всех групп (6, 7, 8). Именно поэтому для определения целесообразности и возможности эффективной эмпирической терапии гнойно-воспалительных процессов мочевых путей необходимы многоцентровые исследования, позволяющие определить изменения характера микробных агентов и их резистентности к антибактериальным препаратам.

Одним из них явилось исследование ARESC (2006). Это исследование проводилось в 61 клиническом центре в 10 странах мира, в том числе и 10 российских. Грамотрицательная микрофлора являлась этиологическим фактором неосложненного цистита и пиелонефрита в 83,5% наблюдений, а грамположительная в 16,5% (в России соответственно 84,2% и 15,8%). В подавляющем большинстве случаев грамотрицательные микроорганизмы были представлены штаммами кишечной палочки *E. coli* – 76,3% (в России –

Таблица 2. Глобальная чувствительность штаммов *E.coli* (1562)

Антибактериальный препарат	%	
	чувствительные	резистентные
Mecillinam	95,4	4,5
Ampicillin	41,7	58,3
Amoxi-Clavulanate	80,9	19,1
Cefuroxime axetil	80,1	19,9
Nalidixic acid	83,1	16,9
Ciprofloxacin	92,3	7,7
Co-trimoxazole	72,2	27,8
Nitrofurantoin	94,8	5,2
Fosfomicin	98,3	1,7

Таблица 3. Этиологическая структура возбудителей острого цистита

Возбудитель	Больные	
	Абс.	%
<i>E. coli</i>	158	79
<i>S. saprophyticus</i>	22	11
<i>Proteus mirabilis</i>	17	8,5
ВСЕГО	200	100

4%). При определении чувствительности к антибактериальным препаратам были получены сходные данные по всем клиническим центрам (таблица 1).

Обращает на себя внимание высокая резистентность штаммов кишечной палочки к ампициллину (67,1%), амоксиклаву (24%), цефуроксиму (22,6%), сульфаниламидам (28,1%). Во всех клиниках определена высокая чувствительность к мециллину (94,9%), нитрофурантоину (95,9%) и фосфомицину трометамолу (98,6%) (таблица 2).

Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата

нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10-20% штаммов микроорганизмов.

Чувствительные штаммы кишечной палочки *E. coli* составляли к фосфомицину > 98% во всех 10 странах; нитрофурантоину > 95% в 6 из 10 стран; мециллину > 95% в 5 из 10 стран; ципрофлоксацину > 95% в 3 из 10 стран.

Результаты исследования ARESC позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспочвенно ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать их для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные

структуры (8, 9, 13).

Фосфомицин, мециллин и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Терапия острого неосложненного цистита короткими курсами (до 3 дней) или одной дозой является адекватной, а более длительная терапия не имеет никаких преимуществ. Однократный прием 3 г фосфомицина трометамол (Монурал) может быть рекомендован для терапии острого неосложненного цистита (1).

МОНУРАЛ (ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова исследовали эффективность применения Монурала (фосфомицина трометамол) в терапии острого цистита. Изначально более предпочтительными свойствами этого антибактериального препарата явились его уникальная способность препятствовать адгезии микроорганизмов к уротелию, а также создавать высокие концентрации в моче, длительно сохраняющиеся после однократного приема.

Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевой инфекции за счет двух механизмов действия:

1) *бактерицидного*, вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки;

2) *антиадгезивного*, заключающегося в препятствовании взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.

Особый механизм действия и оригинальное строение обуславливают отсутствие феномена перекрестной устойчивости между Монуралом и соединениями, принадлежащими к другим группам, а именно: хинолонами, фторхинолонами, беталактамами, аминогликозидами, цефалоспоридами, тетрациклинами и

Клиническая эффективность терапии после однократного приема Монурала оказалась сопоставимой с эффективностью терапии другими антибактериальными препаратами в течение 10-14 дней. Таким образом, при острых неосложненных циститах Монурал (фосфомицина трометамол) является оптимальным антибиотиком вследствие широкого спектра антимикробной активности в отношении подавляющего большинства возбудителей острого цистита; низкого уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенных штаммов; способности поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в моче на протяжении длительного периода после приема; высокого уровня эффективности и безопасности.

Меткий удар по циститу



 **Zambon**

Представительство АО «Замбон СП.А.» (Италия):

Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел.: (495) 933-38-30/32. Факс: (495) 933-38-31

Таблица 4. Чувствительность выделенных культур к фосфомицину

Возбудитель	Количество штаммов, чувствительных к фосфомицину, %
<i>E. coli</i>	100
<i>Proteus mirabilis</i>	80
<i>Enterococcus sp.</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Klebsiella</i>	50
<i>S. epidermidis</i>	100
<i>S. saprophyticus</i>	100
<i>Citrobacter freundii</i>	100

др. Монурал применяется исключительно внутрь, выводится через почки путем почечной фильтрации. Особенности фармакокинетики позволяют поддерживать в моче его минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенных штаммов бактерий (в частности, для *E. coli* 128 мкг/мл) в течение 48 часов после однократного приема. Это является достаточным сроком для стерилизации мочи и освобождения ее от бактерий. Отсутствие тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия – важное преимущество препарата при необходимости назначения антибактериальной терапии у детей и беременных женщин.

Мы изучили микробный спектр у 200 больных острым циститом (таблица 3). Необходимо отметить, что наиболее частым возбудителем острого неосложненного цистита являлись *E. coli* (79%) и *Staph. saprophyticus* (11%). Все выделенные штаммы были чувствительны к Монуралу (фосфомицину трометамолу).

Для больных с острым циститом был более характерен рост монокультур. Полученные нами дан-

ные соответствуют современным представлениям о бактериальной этиологии при инфекциях мочевыводящих путей. Исследование чувствительности выделенных культур к фосфомицину показало, что данный антимикробный препарат имеет широкий спектр действия и возбудители инфекции высокочувствительны к нему (таблица 4).

Клиническая эффективность Монурала (фосфомицина трометамол) в терапии острого цистита была исследована у 60 женщин. Критериями исключения из исследования являлись тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет и др.), а также признаки нарушенного оттока мочи или инфекции верхних мочевых путей, аномалии их развития. Диагноз ставили на основании клинической картины, микроскопии мочи, а также культурального метода с количественным определением степени бактериурии и чувствительности выделенного микроорганизма к различным антибиотикам.

Больные принимали Монурал однократно по 3 г после мочеиспускания перед сном. Для оценки отдаленных результатов эффективности препарата все пациентки были обследованы на 3-й и 7-й дни от начала приема препарата (таблица 5).

Как видно из таблицы, ведущими клиническими симптомами у данной категории больных были дизурия и боль в надлобковой области. Прием препарата позволил быстро купировать эти явления. На 3-й день после его приема дизурия отмечена только у 20% пациентов, а на 7-й – лишь у 1,6%. Таким образом, клиническая эффективность терапии Монуралом составила около 98%.

Через 7 дней после начала терапии у 3 (5%) пациенток сохранялась незначительная лейкоцитурия, а у 1 – бактериурия (10^3 КОЕ/мл). Монурал хорошо переносился. Побочные эффекты отмечены нами у 2 (3,4%) больных и заключались в легкой кратковременной тошноте после приема препарата. Клиническая эффективность терапии после однократного приема Монурала оказалась сопоставимой с эффективностью терапии другими антибактериальными препаратами в течение 10-14 дней.

Таким образом, при острых неосложненных циститах Монурал (фосфомицина трометамол) является оптимальным антибиотиком вследствие нескольких причин:

- широкого спектра антимикробной активности в отношении подавляющего большинства возбудителей острого цистита;
- низкого уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенных штаммов;
- способности поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в моче на протяжении длительного периода после приема;
- высокого уровня эффективности и безопасности.

Монурал (фосфомицина трометамол) обладает выраженной клинической эффективностью при лечении острого неосложненного цистита. Учитывая это, а также широкий спектр действия препарата и низкую резистентность уропатогенных штаммов, Монурал (фосфомицина трометамол) можно с успехом применять в терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей, особенно в амбулаторных условиях.

В лечении **острого неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде** в качестве терапии первой линии в случае нетяжелого воспалительного процесса могут быть применены пероральные фторхинолоны в течение 7 дней, но только в тех регионах, где резистентность микроорганизмов к этой группе препаратов составляет не более 10%. В случае выявления Грам+ микрофлоры рекомендуются

Подразделение на осложненную и неосложненную инфекцию является важнейшим патогенетическим моментом, определяющим выбор адекватного лечения. При осложненной инфекции мочевыводящих путей оно должно осуществляться с обязательной коррекцией осложняющих факторов. Краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита) является адекватная антибиотикотерапия.

Таблица 5. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне приема Монурала (фосфомицина треметамола)

Показатель	Исходно		На 3-й день		На 7-й день	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дизурия	60	100	12	20	1	1,6
Боль в надлобковой области	32	53	4	7	0	0
Лейкоцитурия	59	98	35	58	3	5
Гематурия	4	7	0	0	0	0
Бактериурия (10 ³ и более КОЕ/мл)	37	61,6	2	3,4	1	1,6

аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамаз. При более тяжелом варианте течения острого неосложненного пиелонефрита пациентка должна быть госпитализирована. Необходимое лечение в зависимости от состояния больной должно обязательно включать парентеральное назначение фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин), цефалоспоринов 3-4-го поколения или амино/ациламинопенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз в зависимости от чувствительности микрофлоры в данном регионе. Продолжительность лечения должна составлять 7-14 дней (1).

При острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей у беременной фторхинолоны, тетрациклины, аминогликозиды и триметоприм противопоказаны. В случае дилатации верхних мочевых путей необходимо их дренирование катетером-стентом и проведение антимикробной профилактики до родов. Для лечения острого неосложненного пиелонефрита у беременной рекомендуются цефалоспо-

рины 2-го или 3-го поколений или аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (1).

Фосфомицина треметапол (Монурал) высокоэффективен в 96% случаев и безопасен у беременных с острым неосложненным циститом и при асимптоматической бактериурии (11).

ВЫВОДЫ


1. Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).

2. Формирование резистентных штаммов микроорганизмов к наиболее часто применяемым антибиотикам заставляет изменить спектр лекарственных средств для терапии острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).

3. Результаты исследования ARESC позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

4. Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспокойство ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать фторхинолоны для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%.

5. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время, в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные структуры.

6. Фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей. 

Литература

1. Рекомендации EAU, 2009. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2009.
2. Weidner W., Ludwig M., Weimar B. and Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography scan // Inter J Antimicrob Agents, 1999, 11, 257-259.
3. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A., Kurazono H., Takeda Y., Yoshida O. Distribution of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from urine of cystitis patients // Microbiol Immunol. 1995; 39(6): 401-404.
4. Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract // J.Infect.Chemother. 1996; 2, 18-28.
5. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T. et al. General Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993, 240-310.
6. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infectious Diseases, 1999, 29, 745-758.
7. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies // Am J Med. 2002; Jul 8; 113 Suppl. 1A: 35S-44 S.
8. Ferguson J., McEwen J., Al-Ajmi H., Purkins L., Colman P.J., Willavize S.A. A comparison of the photosensitizing potential of trovafloxacin with that of other quinolones in healthy subjects // J Antimicrob Chemother. 2000 Apr; 45(4): 503-509.
9. Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin // J Antimicrob Chemother. 1997 Dec; 40 Suppl. A: 93-8.
10. Рекомендации EAU, 2007. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2007.
11. Orlandini L., 1999.
12. Рекомендации EAU, 2005. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. pp. 129, 2005.
13. Mandell L.A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. Clin Infect Dis. 2001 Mar 15; 32 Suppl 1: S 72-9.
14. Lee J.C., Muller C.H., Rothman I. et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls // J.Urol. 2003, 169: 584-588.
15. Emody L., Kerényi M., Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* // Int J Antimicrob Agents. 2003 Oct; 22 Suppl 2: 29-33.

Е.И. ЕРМАКОВА,
к.м.н.
НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Возможности применения α -адреноблокаторов в лечении пациенток с императивными нарушениями мочеиспускания

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одна из наиболее распространенных и сложных проблем в современной урогинекологии. И хотя данное заболевание не ведет к летальному исходу или серьезным нарушениям общего состояния, но приводит пациенток к социальному ostrакизму, резкому снижению «качества жизни», депрессиям, неврозам, сексуальным расстройствам (1).

Актуальность данной проблемы обусловлена широкой распространенностью ГАМП среди населения, как женского, так и мужского пола. По данным последних популяционных исследований, проведенных в европейских странах (Франции, Германии, Италии, Испании, Швеции, Великобритании) и США, симптомы ургентного мочеиспускания отмечает не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% – женщины и 44% – мужчины. Причем с возрастом частота симптомов возрастает до 30% у лиц старше 65 лет и до 40% – после 70 лет (12).

Говоря о причинах ГАМП (синдроме императивных нарушений мочеиспускания), надо отметить,

что данное заболевание является многофакторным.

Одной из наиболее частых причин развития данной патологии у женщин являются воспалительные заболевания мочевых путей. По данным разных авторов, от 50 до 70% пациенток, страдающих императивными формами расстройств мочеиспускания, отмечают в анамнезе хронические циститы или уретриты (8).

Второй по значимости и распространенности причиной развития синдрома императивного мочеиспускания является эстрогенная недостаточность. Большинство женщин старше 45 лет указывают на то, что начало заболевания совпадает с наступлением менопаузы. Причем распространенность этого симптомокомплекса зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет, до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет, что связывают с нарастанием эстрогенного дефицита и, как следствие этого, ишемией мочевого пузыря и атрофией уретелия (1, 3, 14).

Причиной развития синдрома императивного мочеиспускания мо-

жет стать различная неврологическая патология: ишемия головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, травмы, опухоли, кисты головного и спинного мозга (3, 10). Нередко ГАМП возникает у женщин, перенесших различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные операции. Развитие нарушений мочеиспускания и недержания мочи у женщин после радикальных операций на матке связаны с парасимпатической и соматической денервацией мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза; если при операции удаляются яичники, то дополнительно возникает гипозстроения (5, 15).

Среди других причин возникновения данного заболевания некоторые авторы выделяют сахарный диабет и малоподвижный образ жизни (10, 14).

Патогенез ГАМП дискутируется и до настоящего времени до конца не изучен. Старое представление о патогенезе синдрома императивного мочеиспускания базируется на нарушении иннервации мочевого пузыря и уретры. Вышеперечисленные причины (воспаления, ишемия, травмы) могут вызывать повреждение холинэргических нервных волокон, иннервирующих детрузор. В неизменных холинэргических волокнах развивается повышенная чувствительность к холинэргической нервной стимуляции, что проявляется нестабильными сокращениями детрузора (3, 10).

Одним из эффективных препаратов группы α -адреноблокаторов, применяемых для лечения ГАМП, является Фокусин® (тамсулозин, Zentiva). Фокусин® обладает высокой селективностью, избирательно и конкурентно блокируя постсинаптические α 1A-адренорецепторы в гладкой мускулатуре шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры, а также α 1D-адренорецепторы в теле мочевого пузыря.

В настоящее время существуют несколько теорий развития ГАМП. Доминируют: нейрогенная теория и теория миогенной дистрофии детрузора. Согласно нейрогенной теории, мочеиспускание представляет собой сложный рефлекторный акт, контролируемый центрами спинного и головного мозга. Накопление мочи зависит: 1) от спинальных рефлекторных механизмов, активирующих симпатические (через поясничный отдел спинного мозга) и соматические проводящие пути к уретре; 2) от тонической подавляющей системы в головном мозге, которая подавляет передачу парасимпатического возбуждения к детрузору. Мочеиспускание осуществляется посредством угнетения симпатических и соматических путей передачи и активации спинобульбоспинальных парасимпатических рефлекторных путей, проходящих через центр мочеиспускания в «клювовидном мосту» (rostral pons). Результаты экспериментальных, физиологических и анатомических исследований подтверждают предположение о наличии в стволовой части мозга (rostral pons) центра мочеиспускания, который функционирует по типу «вспышек» нейрогенной активности и стимулирует рефлекторную цепь мочеиспускания. Пусковая точка, по-видимому, регулирует «возможности» мочевого пузыря (он начинает функционировать при критическом уровне афферентной активности, поступающей от барорецепторов в стенке мочевого пузыря), а также координирует активность мочевого пузыря и наружного сфинктера уретры. Центр мочеиспускания в стволе находится под влиянием высших регулирующих центров головного мозга. Стимуляция участков переднего и латерального гипоталамуса у животных вызывает сокращения мочевого пузыря и мочеиспускание. Стимуляция задних и медиальных участков гипоталамуса приводит к подавлению активности мочевого пузыря. Исследования у людей

с использованием томографии с протонной эмиссией показали, что два участка коры (правый дорсолатеральный префронтальный участок коры и передняя опоясывающая извилина) в момент мочеиспускания активны. Установлено, что активные участки располагаются преимущественно справа – в правой части мозга (3, 5, 9). Таким образом, очевидно, что различные изменения как в периферической, так и в центральной нервной системе могут быть причиной развития гиперактивности детрузора.

Согласно миогенной теории, патогенез ГАМП заключается в том, что в основе дисфункции детрузора лежит недостаточность его энергетического метаболизма, обусловленная многими факторами, в том числе расстройствами кровообращения. Указанное звено патогенеза схематически можно представить следующим образом: повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы → спазм артериальных сосудов мочевого пузыря → нарушение поступления и утилизации кислорода в гладкомышечных клетках детрузора → энергетическая гипоксия → дистрофические изменения в клетках детрузора → чрезмембранные нарушения транспорта кальция → гиперактивность детрузора → уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря → синдром императивного мочеиспускания (2).

В последние годы рассматривается роль уротелия в патогенезе ГАМП (уротелиогенная теория), которая предполагает, что изменения чувствительности и сцепления в сети уротелий – миофибробласт приводит к повышению активности детрузора. Уротелиогенная гипотеза опирается на изменение в уротелии – сети интерстициальных клеток – IC-LP. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что патология мочевого пузыря приводит к нарушению связей между интерстициальными клетками и миофибробластами, что в свою очередь ведет к формированию функционального синцития с

пейсмекерной активностью (автономный водитель ритма), вызывая патологические сокращения детрузора. Несмотря на множество теорий, выделить ведущее звено патогенеза сложно, и вероятнее всего, изменения в центральном и периферическом звеньях сочетаются и усугубляют друг друга.

Гиперактивный мочевой пузырь – это симптомокомплекс, обусловленный избыточной активностью мышцы мочевого пузыря – детрузора, неадекватной реакцией его на наполнение и включающий:

- императивный (ургентный) позыв на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания);
- поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание – 8 и более раз в сутки);
- ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время);
- императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве).

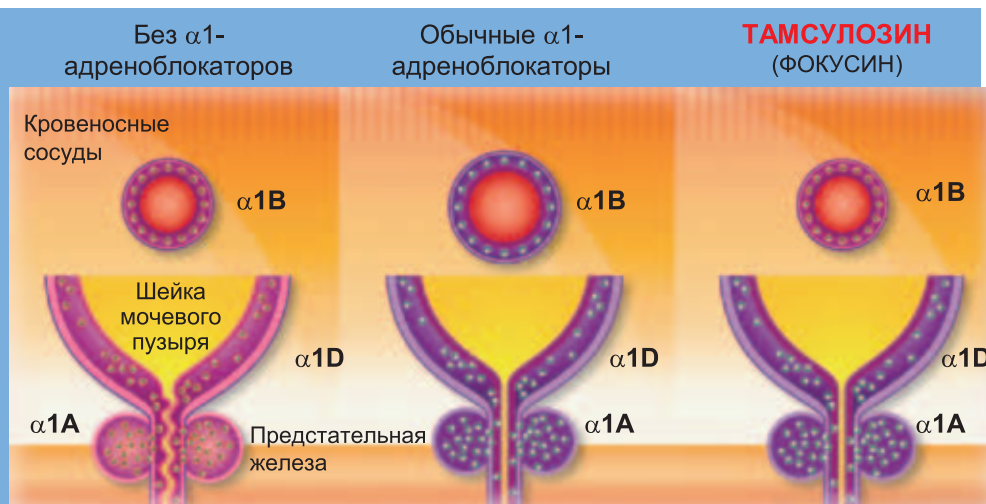
В тяжелых случаях заболевание ведет к снижению работоспособности, развитию неврозов, депрессии, нарушениям сна, сексуальным дисфункциям.

Установление диагноза ГАМП осуществляется на основании тщательного собранного анамнеза, анкетирования, осмотра больной в гинекологическом кресле, определении функциональных проб (кашлевой пробы, пробы Вальсальвы).

Безальтернативным методом для диагностики недержания мочи является комплексное уродинамическое исследование, которое при помощи ряда тестов позволяет определить нарушения функции мочевого пузыря, сфинктерной системы и мочевыводящих путей и осуществить выбор метода лечения данных нарушений (6, 9). Уродинамическими критериями ГАМП являются:

- повышение чувствительности уротелия;
- некоординированные колебания детрузорного давления в фазу наполнения мочевого пузыря (более 10-15 см водн. ст.);





AD — артериальное давление

Рисунок. Тамсулозин селективно блокирует α 1А- и α 1Д-адренорецепторы, уменьшая симптоматику ГАМП без влияния на АД

- снижение функционального и максимального цистометрических объемов мочевого пузыря;
- нестабильность уретры.

В настоящее время развитие компьютерных технологий предоставляет новые возможности в ультразвуковом исследовании нижних мочевых путей. Одним из перспективных направлений в УЗИ является трехмерная эхография. При трехмерной реконструкции оценивается объем, толщина стенок в разных отделах мочевого пузыря, состояние слизистой оболочки мочевого тракта, состояние внутреннего сфинктера уретры, а также, возможно, определить кровотоки в области шейки мочевого пузыря и уретры, что позволяет оценить степень ишемии детрузора (5, 10).

Лечение ГАМП, как правило, консервативное, в редких случаях оперативное (денервация мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря) (4, 7).

Консервативное лечение подразумевает немедикаментозные и медикаментозные методы, которые применяются в качестве монотерапии и в комбинации друг с другом.

Медикаментозная терапия:

- м-холинолитики;
- α -адреноблокаторы;
- заместительная гормоноте-

рапия;

- ингибиторы обратного захвата серотонина.

Немедикаментозные методы:

- тренировка мышц тазового дна методом биологической обратной связи;
- физиотерапия;
- электростимуляция (индукция сокращений мышц тазового дна);
- нейромодуляция (стимуляция корешка сакрального нерва).

Медикаментозная терапия является основополагающей в лечении императивных нарушений мочеиспускания. От правильности выбора препарата зависит эффективность лечения, которая выражается не только в клиническом улучшении на фоне терапии, но и в длительности последующей ремиссии.

Учитывая ишемический компонент в патогенезе ГАМП, для лечения пациенток с синдромом императивного мочеиспускания в настоящее время достаточно широко применяются α -адреноблокаторы. Препараты этой группы прерывают патогенетическую цепь, связанную с развитием ишемии мочевого пузыря, в самом начале – на уровне адренорецепторов. Блокада α 1-адренорецепторов сопровождается стереотипной реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения,

увеличении резервуарной функции мочевого пузыря (2, 13). Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта в ответ на ограничение влияния симпатической нервной системы, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания.

Одним из эффективных препаратов группы α -адреноблокаторов, применяемых для лечения ГАМП, является Фокусин® (тамсулозин, Zentiva). Фокусин® обладает высокой селективностью, избирательно и конкурентно блокируя постсинаптические α 1А-адренорецепторы в гладкой мускулатуре шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры, а также α 1Д-адренорецепторы в теле мочевого пузыря, в связи с чем развиваются следующие эффекты:

- снижение тонуса гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры;
- увеличение резервуарной функции мочевого пузыря;
- уменьшение частоты мочеиспусканий в сутки;
- уменьшение ишемии мочевого пузыря;
- уменьшение симптомов обструкции; снижение объема остаточной мочи.

Благодаря последнему фармакологическому эффекту, α -адреноблокаторы являются препаратами выбора для лечения пациенток с явлениями функциональной обструкции, когда на фоне частых, императивных позывов наблюдаются периодически возникающие эпизоды задержки мочи, несвязанные с анатомической патологией.

Высокая селективность препарата Фокусин® обеспечивает ему низкую токсичность, он редко вызывает побочные эффекты. Способность Фокусина воздействовать на α 1А-адренорецепторы в 20 раз превосходит его способность взаимодействовать с α 1В-адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов, в связи с чем препарат не вызывает какого-либо клинически значимо-



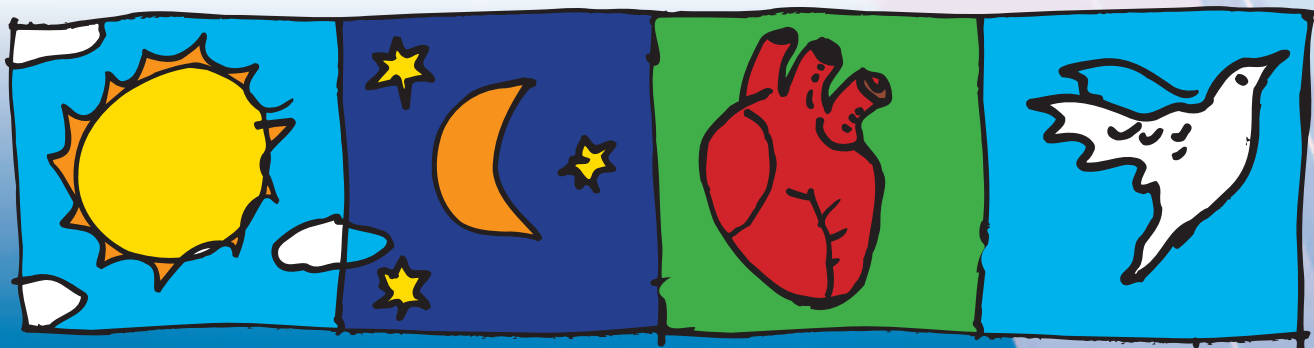


Фокусин®
ТАМСУЛОЗИН

ДОКСАЗОЗИН **1**
ЗОКСОН **2**
4

...На фоне многообразия лекарственных препаратов, применяемых в лечении СНМП, группа селективных α_1 -адреноблокаторов заняла лидирующие позиции благодаря высокой эффективности, скорости действия, относительно невысокой цене и небольшой частоте побочных эффектов...*

Шаплыгин Л. В. Применение блокаторов α_1 -адренорецепторов в урологической практике. Военно-медицинский журнал. Том CCCXXVIII; № 7, июль 2007: с. 40-47.



ЖИЗНЬ В ФОКУСЕ

* СНМП – симптомы заболеваний нижних мочевых путей.
Рег. уд.: ЛС-001633 (фокусин), П №014395/01 (зоксон)
На правах рекламы

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
119017, Москва, Б. Ордынка, 40/4-604
тел.: 721-16-66/67/68, факс: 721-16-69
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA

го снижения системного артериального давления (АД) как у лиц с артериальной гипертензией, так и у пациентов с нормальным исходным АД. В результате низкой токсичности Фокусина применение его может быть более длительным: до 6-12 месяцев.

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость препарата α -адреноблокатора Фокусин® при лечении женщин с императивным и смешанным недержанием мочи.

Материалы и методы. За период с января по апрель 2009 г. в отделении гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий» препаратом Фокусин пролечены 52 пациентки с недержанием мочи. Все больные были разделены на II группы: I группа – 30 пациенток с ГАМП; II группа – 22 женщины со смешанным недержанием мочи (медикаментозная терапия применялась в качестве I этапа для устранения императивного компонента). Возраст пациенток колебался от 36 до 68 лет (средний возраст – 52 года). Фокусин® применялся в дозе 400 мг в сутки в течение 3 месяцев.

Перед началом терапии всем пациенткам проводилось анкетирование, заполнение дневников мочеиспусканий, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). По результатам анкетирования и дневников мочеиспусканий до начала терапии суточный ритм мочеиспусканий у пациенток


I группы составил от 9 до 21 раза (в среднем – 15 раз); у пациенток II группы – от 8 до 17 раз (в среднем – 12 раз). По результатам уродинамического исследования у женщин обеих групп определялось снижение функционального и максимального цистометрического объемов, а у 57,4% женщин отмечались признаки нестабильности детрузора, у 30% определялись подпороговые колебания детрузорного давления, у 12,6% – нестабильность уретры. Кроме того, у пациенток II группы отмечались уродинамические признаки стрессового недержания мочи разной степени выраженности.

Результаты. При анализе эффективности медикаментозного лечения с применением препарата Фокусин® в течение 3 месяцев мы учитывали оценку, которую давали пациентки, а также результаты обследования (дневников мочеиспусканий, функциональных проб, КУДИ). Всем женщинам после окончания терапии было предложено оценить свое состояние в баллах: 0 – отсутствие эффекта или ухудшение состояния; 1 – минимальные изменения без чувства удовлетворения; 2 – значительное улучшение состояния, при этом остаются редкие эпизоды недержания мочи, возникающие при сильном позыве; 3 – полное исчезновение поллакиурии и непроизвольных потерь мочи. Результат, оцененный больными от 0 до 1, нами рассматривался как отрицательный, от 2 до 3 – как

положительный. Анкетирование показало, что 86,6% пациенток I группы оценили результат лечения как положительный (2 или 3 балла).

Во II группе процент положительных результатов был несколько ниже – 77,2%. Суточный ритм мочеиспусканий по дневникам у пациенток I группы после лечения составил от 6 до 10 раз (в среднем – 8 раз); у пациенток II группы – от 7 до 12 раз (в среднем – 9 раз). Высокая эффективность препарата подтверждалась и данными комплексных уродинамических исследований: у всех пациенток отмечалось увеличение функционального и максимального объемов мочевого пузыря; нестабильности детрузора и уретры не было выявлено ни у одной пациентки; у 33,4% женщин из I группы и у 36,4% из II отмечались подпороговые колебания (от 1 до 8 см водн. ст.) детрузорного давления.

Заключение. Проведенное исследование показало, что α -адреноблокаторы являются эффективными препаратами для лечения пациенток как с императивным, так и со смешанным недержанием мочи (в качестве I этапа лечения).

Блокада α 1-адренорецепторов приводит к устранению ишемии мочевого пузыря, к расслаблению детрузора в фазу наполнения, увеличению резервуарной функции мочевого пузыря, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания. 

Литература

1. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // Русский медицинский журнал. 2000; Т. 8, № 7.
2. Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневецкий А.Е. // Урофлоуметрия. М.: 2004; 263; 176-183; 183-208.
3. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Дис. канд. мед. наук. М., 2001.
4. Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении // Гинекология. 2004; Т. 4, № 3: 103-105.
5. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) // Дис. докт. мед. наук. М., 2005.
6. Савин В.Ф. Уродинамика нижних мочевых путей у женщин с недержанием мочи // Урол. и нефрол. 1985; № 5: 65-69.
7. Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // Consilium medicum. 2002; № 7: 348-354.
8. Aggazzotti G., Pesce F., Grassi D., Fantuzzi G., Righi E., De Vita D., Santacroce S., Artibani W. Prevalence of urinary incontinence among institutionalized patients: a cross-sectional epidemiologic study in a mid-sized city in northern Italy // Urology. 2000; V. 156, № 2: 245-249.
9. Fitzgerald M.P., Brubaker L. Urinary incontinence symptom scores and urodynamic diagnoses // Neurourol. Urodin. 2002; 21: 30-35.
10. Lingman K. Genuine stress incontinence // Current Obstet Gynecol 2001; Vol. 2: 353-358.
11. Madersbacher S., Hunskaer S., Waldmuller J. Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates, impact on quality of life and sexual life // Eur. urol. 2000; V. 37: 2.
12. Monz D., Ponz M., Hampel C., Hunskaer S., Quail D., Samsioe G., Sykes D., Wagg A., Papanicolaou S. Patien – reported impact of urinary incontinence. Results from treatment seeking women in 14 European countries // Maturitas. 2005; V. 52, № 2: 25-28.
13. Moore K.H., Conservative management for urinary incontinence // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2000; Vol. 14, №2: 251-289.
14. Stenberg F., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women // Maturitas. 1995; № 22, Suppl. 17-20.
15. Van de Vaart C.H. et al. The contribution of urge and stress urinary incontinence symptoms // Br. J. Obstet Gynecol. 2002; Vol. 109: 149-151.
16. Christopher Fry et al. International Continence Society 38th Annual Meeting // Cairo 2008.

X Юбилейный Всероссийский научный форум «Мать и дитя» и XI Международная специализированная выставка «Охрана здоровья матери и ребенка-2009»

С 29 сентября по 2 октября 2009 г. в Центре международной торговли пройдут X Юбилейный Всероссийский научный Форум «Мать и дитя» и XI Международная специализированная выставка оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии «Охрана здоровья матери и ребенка-2009».

Организаторами мероприятия выступают Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика Кулакова», Российское общество акушеров-гинекологов и Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо». Выставка проходит под патронажем Торгово-промышленной палаты РФ.

Сегодня, когда перед российской акушерско-гинекологической службой стоят задачи государственной важности, связанные с демографическим развитием страны, укреплением репродуктивного здоровья населения, снижением материнской и младенческой смертности, разработкой и внедрением передовых технологий в область охраны здоровья женщин и новорожденных детей, роль Всероссийского научного Форума «Мать и дитя» возрастает многократно.

Данный проект ежегодно посещает более 2,5 тысяч специалистов из всех регионов России – Форум является крупнейшим федеральным мероприятием, посвященным актуальным вопросам и проблемам в области акушерства, гинекологии и перинатологии. В этом году на проекте будут обсуждаться вопросы повышения эффективности работы учреждений родовспоможения, обеспечения женщин и новорожденных высокотехнологичной медицинской помощью, а также рассмотрены особенности оказания медицинской помощи в регионах.

В рамках мероприятия прозвучат доклады, посвященные хроническим воспалительным процессам женских половых органов, антибактериальной и противовирусной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Будут обсуждаться перспективы использования новых высокоинформативных методов визуализации в репродуктивной медицине и новые клеточные технологии в гинекологической и неонатологической практике, а также многие другие аспекты, включая проблемы развития системы непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов и повышения квалификации врачей, работающих в женских консультациях.

Выставка «Охрана здоровья матери и ребенка», проходящая параллельно Форуму, является единственным в России мероприятием подобной тематики и масштаба, предназначенным для гинекологов, акушеров, неонатологов, отмеченным знаком UFI (Всемирной ассоциации выставочной индустрии), что подтверждает ее высочайшее качество и является сертификатом соответствия мировому уровню.

В этом году в рамках Форума свою продукцию профессиональному сообществу делегатов, гостей и посетителей представят свыше 130 российских и зарубежных производителей и дилеров, среди которых компании с самым широким спектром медицинской техники и медикаментов: ЗАО «АО ШЕРИНГ», «Солвей Фарма», «Геден Рихтер», «Шеринг-Плау», «Мерк Шарп и Доум Идея Инк.», «Астеллас Фарма», «Безен Хескеа РУС», «Галена Фарма», «Польские лекарства», «Замбон С.п.А.», «Нижфарм», «ИТАЛФАРМАКО», «Мир-Фарм», «ФИК МЕДИКАЛЬ», «РОШ – Москва», «Пенткрофт Фарма», «Вёрваг Фарма Гмбх и Ко КГ» и многие другие.

*Более подробную информацию о форуме и выставке можно узнать на официальном сайте форума:
<http://www.mother-child.ru/> и по тел: +7 (495) 721-88-66*

В.Н. КОНОВАЛОВА,

К.М.Н.

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Экзогенные эстрогены и рак молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России и во всем мире и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований. За исключением возраста и семейного анамнеза рака молочной железы, почти все установленные факторы риска рака имеют гормональный компонент, включая репродуктивные факторы, антропометрические данные, употребление алкоголя (1, 18). При этом в структуре заболеваемости раком молочной железы гормонально-зависимый фактор доминирует над гормонально-независимым и наследственно-обусловленным.

Известно, что этиология рака молочной железы многофакторна и не может ассоциироваться с какой-либо одной причиной, в том числе и эстрогенами. По данным эпидемиологических исследований отмечен факт очень сложного взаимодействия между экзогенными и эндогенными эстрогенами, индивидуальным генетическим профилем и пр.

Высокие физиологические концентрации эстрогенов и гестагенов в плазме крови у женщин с РМЖ по сравнению со здоровыми иногда признается как доказательство причинной роли половых стероидов. Однако при этом игнорируется, что все плазменные концентрации гормонов являются отражением тканевого процесса, при этом повышение концентрации гормонов в крови на фоне экзогенных эстрогенов может не иметь никакого значения. Известно, что опухоли молочных желез могут автономно поддерживать постоянный уровень эстрадиола за счет локального синтеза, даже при чрезмерном градиенте из плазмы у женщин в постменопаузе.

Поскольку на протяжении всей жизни женщины – от репродуктивного периода до постменопаузы – в силу различных причин назначаются те или иные экзогенные эстрогеновые препараты, весьма актуальным стал вопрос о влиянии этих гормонов на риск рака молочной железы.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – наиболее

широко используемый метод эффективной и обратимой контрацепции и планирования семьи. Их положительные свойства хорошо изучены, однако многие эпидемиологические исследования были посвящены изучению взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и риском рака молочной железы.

В одном случай-контроль исследовании, в котором наблюдались женщины не старше 40 лет, относительный риск рака молочной железы на фоне приема оральных контрацептивов составил 1,4 (95% CI 0,8-2,4) у женщин, которые принимали КОК более 12 лет, в сравнении с женщинами, не принимавшими контрацептивы, повышение риска статистически недостоверно (29). На фоне длительного приема высокодозированных оральных контрацептивов риск также не повышался (ОР – 1,64; 95% CI 0,85-3,18).

Это повышение риска в целом соответствовало данным ранее проведенного группового анализа, в котором также было показано небольшое, но значимое повышение риска рака молочной железы (ОР – 1,24, 95% CI 1,15-1,33) у женщин, принимавших КОК на момент исследования (6). Такое повышение риска достигало исходных значений через 10 лет после окончания приема препаратов (ОР – 1,01, 95% CI 0,96-1,05). Однако следует отметить, что этот анализ впоследствии подвергался критике, так как количество женщин, когда-либо использовавших оральные контра-

Фемостон® – современный низкодозированный комбинированный препарат для заместительной гормональной терапии, содержащий аналоги натуральных половых гормонов (17 β-эстрадиол, дидрогестерон). Благодаря наличию трех форм возможен индивидуальный подбор препарата для пациенток как в пери-, так и в постменопаузе, полностью в соответствии с потребностям непрерывного (Фемостон® 1/5) и циклического (Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10) режимов.

цептивы, было очень маленьким (40%), при этом отсутствовал длительный последующий период наблюдения для изучения долговременных эффектов приема КОК.

По всей видимости, экзогенные эстрогены не повышают риск рака молочной железы даже у женщин с семейным анамнезом рака. Однако КОК, по данным Ursin, могут увеличить риск в большей степени у носительниц мутаций BRCA-1 и 2, чем в популяции в целом (28), хотя эта точка зрения не была подтверждена в дальнейшем исследовании Lee (20).

В результате двух крупных исследований не было получено разубеждающих данных о том, что прием оральных контрацептивов не повышает риск рака молочной железы в последующей жизни (14, 22). Основными выводами были отсутствие риска рака молочной железы у женщин, принимавших КОК в настоящее время (ОР – 1,0, 95% CI 0,8-1,3) или принимавших ранее (ОР – 0,9, 95% CI 0,8-1,0). Прием КОК и отсутствие риска также ассоциировались с длительностью использования и дозой эстрогенов.

В США Gill и соавторы провели популяционное случай-контроль исследование по частоте рака молочной железы у женщин белой и черной расы в возрасте 35-64 лет, жительниц округа Лос-Анджелеса. В группу случаев (n = 567) вошли женщины с диагнозом рака молочной железы *in situ*; в группу контроля (n = 614) были рандомизированы здоровые женщины за период с 1 марта 1995 г. по 31 мая 1998 г. Всем участницам проводилось маммографическое обследование за 2 года до постановки диагноза или включения в группу контроля. Прием оральных контрацептивов не был взаимосвязан с риском рака молочной железы *in situ* (ОР – 1,04, 95% CI 0,76-1,42), риск не повышался по мере увеличения длительности приема КОК. Взаимосвязи рака молочной железы *in situ* и приема КОК до наступления первой беременности также выявлено не было, как и возраста начала приема оральных контрацеп-

тивов или времени с момента последнего приема. При этом риск не изменялся в зависимости от дозы эстрогенов, возраста, расы или количества родов в анамнезе (12).

По мнению Jatoi (17), при изучении вопроса взаимосвязи рака молочной железы и приема КОК необходимо обращать внимание не только на данные анамнеза женщины, но и на возраст, в котором имели место те или иные события. Такие ассоциации нередко используются в исследованиях по этиологии, прогнозу и лечению рака молочной железы. По данным этой группы исследователей, отсутствие родов, ожирение и прием оральных контрацептивов может снижать риск рака у молодых женщин, но повышать его показатели у женщин старшего возраста.

Статья Vessey являет собой обновление данных, впервые опубликованных в 1981 г. – по вопросам взаимосвязи между оральными контрацептивами, содержащими менее 50 мкг эстрогенов, и доброкачественными заболеваниями молочных желез. В исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи на территории 17 клиник планирования семьи за период с 1968 по 1974 гг. были включены 17032 женщины, использовавшие различные методы контрацепции. Период наблюдения длился до середины 1994 г., во время которого отслеживалась информация об изменении используемого метода контрацепции и смертности по данным медицинской документации клиник. Данные представленного анализа основывались на большом числе случаев (185 случаев фиброаденомы, кисты – 1361 случай, наличие опухолевидного образования в молочной железе без специфического диагноза – 650 случаев). В результате было показано, что по мере увеличения длительности приема КОК снижалась частота выявления фиброаденом и кист в молочной железе, при этом эффект был наиболее сильным у недавно прекративших прием женщин. Относительное защитное действие

было выявлено как у женщин, принимавших высокодозированные контрацептивы, содержащие более 50 мкг эстрадиола, так и на фоне приема 50 мкг эстрадиола и менее, но не в отношении чисто прогестиновых контрацептивных препаратов (30).

Lech и соавторы представили большой обзор литературы по проблеме приема КОК и канцерогенеза в различных органах. В исследованиях не было категорически подтверждено существование такой взаимосвязи в отношении рака молочной железы (19).

Результаты исследования ЕЗН позволяют предположить, что выбор прогестагенового компонента заместительной гормональной терапии важен в отношении риска развития рака молочной железы; одним из самых безопасных гестагенов в составе ЗГТ является дидрогестерон (Фемостон®, «Солвей Фарма»).

Таким образом, у большинства женщин положительные свойства оральных контрацептивов перевешивают возможное минимальное абсолютное повышение риска рака молочной железы у молодых женщин (3, 8).

Рак молочной железы является классической моделью гормонозависимого злокачественного новообразования. В связи с этим, поскольку препараты для индукции овуляции, использующиеся и как часть программы ЭКО, способствуют повышению уровней эндогенных половых гормонов, то обсуждаются вопросы относительно возможной взаимосвязи между ЭКО и риском рака молочной железы.

Salhab и соавт. опубликовали обзор результатов 11 когортных и 4 случай-контроль исследований по определению взаимосвязи между проведением программы ЭКО и раком молочной желе-



зы. Ни в одном исследовании не была продемонстрирована такая ассоциация, при этом в одном из них было показано, что назначение ХГ способствует значимому снижению риска рака молочной железы у женщин, максимальный индекс массы тела до беременности которых был менее 27,5 кг/м². В этот комплексный анализ когортных исследований вошли данные 60050 женщин, которым проводилась индукция овуляции/ЭКО, и в результате был сделан вывод об отсутствии повышения риска рака молочной железы (ОР – 1,06, p = 0,337). В случай-контроль исследованиях наблюдались 11303 женщины в группе рака молочной железы и 10930 – в контрольной. Было выявлено, что у женщин основной группы частота проведения программы ЭКО была ниже (2,2% в сравнении с 2,5%, ОР – 0,88, p = 0,231). Тем не менее в одном исследовании было доложено, что лечение бесплодия ассоциируется с повышением риска рака молочной железы с пограничной статистической значимостью среди женщин с семейным анамнезом заболевания. В другом исследовании было показано, что частота рака молочной железы на протяжении первого года использования стимулирующих овуляцию препаратов была выше, чем ожидалось, вероятно, за счет промоции существующих ранее злокачественных поражений вследствие стимуляции суперовуляции или ранней диагностики в ходе программы ЭКО. Противоречивые данные были получены в отношении типа лечения бесплодия

и риска рака молочной железы. Таким образом, отсутствуют четкие доказательства того, что индукция овуляции и программа ЭКО способствуют повышению риска рака молочной железы (25).

Возраст старше 45 лет является самостоятельным фактором риска развития рака молочной железы, поэтому особого внимания требует рассмотрение вопроса влияния на молочную железу препаратов заместительной гормональной терапии в климактерический период.

Заместительная гормонотерапия является самым эффективным методом купирования климактерических симптомов. Спорные вопросы в отношении ЗГТ, раздутые прессой в начале XXI столетия, оставили многих женщин в замешательстве и страхе. В настоящее время гинекологи столкнулись с трудностями новой интерпретации уже давно известных положительных долгосрочных эффектов гормонотерапии.

Публикация результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative, WHI) в 2002 году имела эффект разорвавшейся бомбы, так как по сути своей заставила многих женщин-пациенток и врачей отказаться от приема ЗГТ из-за сообщения о повышении риска рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний на фоне комбинированной ЗГТ. Данные о повышении риска и побочных эффектах расценивались как достоверные, поскольку они были получены в рандомизирован-

ном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Однако в последующие годы проводился неоднократный реанализ WHI, который обнаружил ряд методологических ошибок: в исследовании использовались стандартные дозы гормонов независимо от возраста участниц и длительности менопаузы, имел место пожилой возраст большинства женщин на момент включения в исследование (67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% – в возрасте 50-59 лет), наличие множественных соматических заболеваний у части пациенток при включении в протокол. Также 26% участниц ранее, до включения в исследование WHI, принимали ЗГТ в течение 5-10 лет и больше.

Кроме того, пациентки, которые участвовали в этом исследовании, в качестве ЗГТ получали комбинацию конъюгированных эстрогенов с медросипрогестерон ацетатом, поэтому полученные результаты некорректно экстраполировать на другие препараты ЗГТ.

Впоследствии итоги проведенного реанализа нашли свое отражение в публикации в 2008 году заключительных рекомендаций от имени Международной ассоциации по менопаузе, Европейской ассоциации по андропаузе и менопаузе и Северо-Американской ассоциации по менопаузе (7, 13, 24).

Основным выводом этих работ служил факт, что риск рака молочной железы зависит от возраста женщины на момент начала приема ЗГТ и длительности менопаузы. При этом максимум положительных свойств применения ЗГТ можно достичь, когда **гормонотерапия начинается у женщин не старше 60 лет и при длительности менопаузы не более 10 лет.** В отношении молочной железы доказана безопасность приема в течение 5-7 лет в зависимости от режима гормонотерапии.

Так, по данным WHI при исключении 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, относительный риск рака снижается до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов. При этом

Циклический низкодозированный Фемостон® 1/10, как правило, назначается в качестве стартовой терапии в перименопаузе, особенно у женщин с признаками развития метаболического синдрома, а также с целью профилактики и лечения урогенитальных нарушений, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии вследствие атеросклероза и др. Препарат Фемостон® 2/10, содержащий стандартные дозы эстрогенов, показан женщинам с тяжелым климактерическим синдромом, ранней или преждевременной менопаузой, постовариоэктомическим синдромом.





фемостон®
17 β -эстрадиол + дидрогестерон

Ее благополучие сегодня и завтра



ПЕРИМENOПАЗУЗА

Циклический режим (45-50 лет)

- Эффективен с первых симптомов менопаузы
- Оптимальная имитация менструального цикла

ПОСТМЕНОПАЗУЗА

Монофазный режим (50-60 лет)

- Низкодозированный режим для длительной терапии в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции

Индивидуальное решение проблем климактерия

www.climax.ru

На правах рекламы

риск при предшествующем приеме гормонов менее 5 лет составил 1,70, а при предшествующем приеме более 5 лет – 2,27. Если эти данные выражать в абсолютных цифрах, то это значит, что на фоне комбинированной ЗГТ абсолютное увеличение риска рака молочной железы заключается в четырех дополнительных случаях на 1000 женщин в течение 5 лет лечения (2, 8).

Кроме того, доказано, что у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ (23).

В исследовании Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) относительный риск рака молочной железы на фоне приема комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30, а через 6,8 лет – 1,08, повышение риска статистически не значимо (5, 16).

В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск рака молочной железы на фоне 10-летнего приема различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного (15).

Заслуживает внимание широко-масштабное когортное исследование Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale – E3N (Европейское проспективное исследование в области рака и питания), в котором оценивался риск развития рака молочной железы на фоне приема ЗГТ у 54548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение 1 года перед включением в это исследова-

ние. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. Относительный риск рака молочной железы на фоне монотерапии эстрогенами составил 1,1 (0,8-1,6) и 1,3 (1,1-1,5) при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значение имеет тип гестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4 (1,2-1,7), на фоне прогестерона – 0,9 (0,7-1,2) (9). Влияние комбинации эстрогенов с дидрогестероном изучалось в продолжение данного исследования.

В 2008 г. были опубликованы результаты дальнейшего наблюдения за этой когортой (80377 женщин в постменопаузе, зарегистрировано 2243 случаев рака, длительность наблюдения 8,1 год).

По сравнению с женщинами, никогда не применявшими заместительную гормональную терапию, монотерапия эстрогенами сопровождалась достоверным повышением риска в 1,29 раза (95% доверительный интервал 1,02-1,65). Взаимосвязь комбинаций эстроген-прогестаген с риском рака молочной железы значительно варьировала в зависимости от типа прогестагена: для комбинации эстроген-прогестерон относительный риск был 1,00 (0,83-1,22), для комбинации эстроген-дидрогестерон – 1,16 (0,94-1,43), а для комбинаций эстрогена с другими прогестагенами – 1,69 (1,50-1,91). Последняя категория включала прогестины с различными физиологическими

эффектами (андрогенными, неандрогенными, антиандрогенными) (10).

Важно отметить, что для комбинации перорального эстрогена и перорального дидрогестерона (Фемостон®, «Солвей Фарма») относительный риск составил 0,77 (0,36-1,62), то есть риск рака молочной железы ниже, чем у женщин, не получавших заместительную гормональную терапию (относительный риск в этой группе равен 1,0).

Фемостон® – современный низкодозированный комбинированный препарат для заместительной гормональной терапии, содержащий аналоги натуральных половых гормонов (17 β-эстрадиол, дидрогестерон). Благодаря наличию трех форм возможен индивидуальный подбор препарата для пациенток как в пери-, так и в постменопаузе, полностью в соответствии с потребностям непрерывного (Фемостон® 1/5) и циклического (Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10) режимов.

Циклический низкодозированный Фемостон® 1/10, как правило, назначается в качестве стартовой терапии в перименопаузе, особенно у женщин с признаками развития метаболического синдрома, а также с целью профилактики и лечения урогенитальных нарушений, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии вследствие атеросклероза и др. Препарат Фемостон® 2/10, содержащий стандартные дозы эстрогенов, показан женщинам с тяжелым климактерическим синдромом, ранней или преждевременной менопаузой, постоварио-эктомическим синдромом.

Фемостон® 1/5 назначается в постменопаузе (при отсутствии менструации 1 год и более). Постоянное поступление дидрогестерона способствует развитию атрофии эндометрия. Благодаря минимальному содержанию эстрогенов (1 мг) Фемостон® 1/5 может применяться у женщин с сопутствующей миомой матки, эндометриозом в анамнезе, а также с целью профилактики проявлений метаболического синдрома.

Фемостон® 1/5 назначается в постменопаузе (при отсутствии менструации 1 год и более). Постоянное поступление дидрогестерона способствует развитию атрофии эндометрия. Благодаря минимальному содержанию эстрогенов (1 мг) Фемостон® 1/5 может применяться у женщин с сопутствующей миомой матки, эндометриозом в анамнезе, а также с целью профилактики проявлений метаболического синдрома.


Таким образом, результаты исследования E3N позволяют предположить, что выбор прогестагенового компонента заместительной гормональной терапии важен в отношении риска развития рака молочной железы; одним из самых безопасных гестагенов в составе ЗГТ является дидрогестерон.

В ряде экспериментальных работ была показана различная динамика пролиферативных процессов в клетках молочных желез в зависимости от типа гестагена. Наиболее благоприятные результаты были получены при использовании гестагенов, лишенных дополнительных свойств. Так, по данным Frank и соавт., инкубация с комбинацией 17β-эстрадиола и дидрогидрогестерона (Фемостон®, «Солвей Фарма») в фармакологических

концентрациях вызывает снижение числа клеток в культуре ER+ клеток рака молочной железы. В связи с этим предполагается, что продолжительное применение комбинации 17β-эстрадиола и дидрогидрогестерона может быть использовано в качестве ЗГТ без повышенного риска рака молочной железы (11).

В поддержку теории влияния типа гестагена в составе ЗГТ на показатели относительного риска рака молочной железы свидетельствуют данные Magnusson (21): на фоне приема комбинации эстрогенов с производными норстероидов относительный риск был больше, чем на фоне приема комбинации с производными прогестерона, однако эти данные статистически не достоверны. В то же

время во Франции на протяжении 20 лет назначается комбинированная эстроген-гестагенная терапия, в состав которой входят гестагены, лишенные эстрогенных и андрогенных свойств, например, дидрогестерон (Дюфастон®, «Солвей Фарма»), при этом частота рака молочной железы в целом не изменилась за эти годы (27).

Таким образом, можно сделать вывод, что большинство экзогенных эстрогенов не повышает риск рака молочной железы, если они подбираются индивидуально с учетом возраста женщины, показаний, результатов обследования и противопоказаний, а также с учетом гестагенного компонента ЗГТ. Наиболее безопасным гестагеном в современных препаратах ЗГТ является дидрогестерон. 

Литература

- American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003-2004 [electronic resource] / Electronic resource, 2003, <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF-2003BrFPWSecured.pdf>.
- Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. 2006; Vol. 55: 103-115.
- Casey P.M., Cernan J.R., Pruthi S. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer // *Mayo Clin Proc*. 2008; Vol. 83 (1): 86-91.
- Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial // *JAMA*. 2003; Vol. 289: 3243-3253.
- Colditz G.A. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med*. 1995; Vol. 33: 1589-1599.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer // *Lancet*. 1996; Vol. 347: 1713-1727.
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2008; Vol. 15 (4): 584-603.
- Foidart J.M., Desreux J., Pintiaux a et al. Climacteric. 2007; Vol. 10 (2): 54-61.
- Fournier A., Berrino F., Riboli E., Avenel V., Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // *Int J Cancer*. 2005; Vol. 114(3): 448-454.
- 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): 103-111.
- Frank H.R. et al. Действие комбинированной терапии 17β-эстрадиолом и дидрогестероном на апоптоз и пролиферацию опухолевых клеток в ткани молочной железы // *Международный бюллетень «Акушерство и гинекология»*, июль, 2005.
- Gill J.K., Press M.F., Patel A.V. et al. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States) // *Cancer Causes Control*. 2006; Vol. 17(9): 1155-1162.
- Gompel A., Rozenberg S., Barlow D.H., the EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2008; Vol. 61: 227-232.
- Hankinson S.E., Colditz G.A., Manson J.E. et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study US) // *Cancer Causes Control*. 1997; Vol. 83: 65-72.
- Heikkinen J., Vaheeri R., Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings // *J Br Menopause Soc*. 2006; Vol. 12(3): 115-125.
- Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E., Cauley J., Grady D., Haskell W., Knopp R., Lowery M., Satterfield S., Schrott H., Vittinghoff E., Hunninghake D.; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // *JAMA*. 2002; Vol. 288(1): 58-66.
- Jatoi I., Anderson W.F., Rosenberg P.S. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases // *Am J Clin Oncol*. 2008; Vol. 31(5): 504-506.
- Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E. Epidemiology of breast cancer // *Lancet. Oncol*. 2001; Vol. 2: 133 - 140.
- Lech M.M., Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; Vol. 11 (3): 162-168.
- Lee E., Ma H., McKean-Cowdin R. et al. Effect of Reproductive Factors and Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers and Noncarriers: Results from a Population-Based Study // *Cancer Epidem Biomark Prev*. 2008; Vol. 17: 3170-3178.
- Magnusson C. et al. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden) // *Cancer Causes Control*. 1998; Vol. 9(3): 259-267.
- Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346: 2025-2032.
- Newcomb P.A., Egan K.M., Trentham-Dietz A. et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008. Vol. 17: 864-871.
- Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H. et al. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues March 29-30, 2008 // *Climacteric*. 2008. Vol. 11(4): 267-272.
- Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review // *Int J Fertil Womens Med*. 2005; Vol. 50 (6): 259-266.
- Shapiro S. Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence // *Climacteric Medicine – where do we go?* Ed. H.P.G. Schneider, T. Naftolin. – Taylor & Francis, London and New York, A Parthenon Book. 2005. P. 166-174.
- Sitruk-Ware R. Plu-Bureau G. Exogenous progestagens and the human breast // *Maturitas*. 2004. Vol. 49: 58-66.
- Ursin G., Henderson B.E., Haile R.W. et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA ½ mutations more than in other women? // *Cancer Res*. 1997; Vol. 57: 3678-3681.
- Ursin G., Ross R.K., Sullivan-Halley J. et al. Use of oral contraceptive use and risk of breast cancer in young women // *Breast Cancer Res Treat*. 1998; Vol. 50: 175-184.
- Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study // *Contraception*. 2007; Vol. 76 (6): 418-424.

Применение фолиевой кислоты у беременных женщин, страдающих эпилепсией

Э.М. ДЖОБАВА,
Л.А. ХЕЙДАР,
Е.А. БОЯР,
Ф.А. ДЖАТДОВА,
Х.Т. ТЕЧАНЕ,
Л.А. АМИНТАВА,
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА

кафедра акушерства и
гинекологии Московского
факультета РГМУ

Медико-социальная значимость врожденной и наследственной патологии у детей от матерей, страдающих эпилепсией, ставит ее предупреждение в разряд важнейших задач здравоохранения всех стран мира.

Э

пилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами, которые возникают в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождаются различными клиническими и параклиническими проявлениями.

Частота встречаемости эпилепсии – 50-70 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность эпилепсии – 5-10 случаев на 1 тыс. человек, не менее 1 припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20-30% больных заболевание является пожизненным. Около 1% беременных женщин страдают эпилепсией, среди них у 13% манифестация заболевания приходится на период беременности, а приблизительно в 14% припадки у женщин наблюдаются исключительно во время беременности – так называемая гестационная эпилепсия (5).

При изучении сочетания эпилепсии и беременности возникают три основные проблемы: влияние беременности и родов на течение эпилепсии, влияние эпилепсии и противоэпилептической терапии на гестационный процесс, а также влияние эпилепсии и противоэпилептической терапии на перина-

тальное состояние плода.

Причиной высокой перинатальной заболеваемости у большинства новорожденных от матерей с эпилепсией является поражение центральной нервной системы (ЦНС). Так, при клиническом наблюдении неврологическая симптоматика выявляется у 35,4% новорожденных от больных эпилепсией матерей, у 11,6% она сохраняется и после выписки из стационара. Это объясняется тем, что у плодов при эпилепсии у матери имеется отставание в созревании нервной системы, что обусловлено применением антиконвульсантной терапии основного заболевания (7).

Процент случаев, вызвавших смерть детей в первые годы жизни от врожденных и наследственных заболеваний, достаточно высок, несмотря на хорошо развитую педиатрическую помощь в развитых странах. В случае отсутствия профилактики врожденные и наследственные заболевания вызывают смерть по крайней мере 14 детей из 1000 в первые 3 года жизни, при этом половина случаев приходится на *врожденные пороки развития (ВПР)* (9).

В структуре патологии детей с пороками развития 5,3% всех ВПР составляют *дефекты нервной трубки (ДНТ)*, при этом доля данной патологии среди причин смерти от ВПР гораздо выше. Почти каждый четвертый ребенок, умерший от осложнений, связанных с пороками развития, страдал ДНТ (3).

При анализе базы данных, полученных из региональных ре-

гистров российских территорий, контролируемых врожденные пороки у детей, в структуре ВПР внутри каждой группы пороков самыми многочисленными оказались спинно-мозговые грыжи и анэнцефалии (до 70% всех ВПР центральной нервной системы), расщелины губы и неба (57,23% в группе пороков пищеварительной системы) (2).

Известно, что выборочные сведения о том, что дефицит фолиевой кислоты у беременных является фактором риска возникновения наиболее тяжелых, не поддающихся коррекции, ВПР – ДНТ у плода, появились в мировой медицинской печати еще в начале 1990-х гг. Опубликованные в 2000 г. суммарные результаты клинических исследований, проведенных в Венгрии, Великобритании, Франции, США и других странах, показали, что ежедневное употребление фолиевой кислоты или поливитаминов, содержащих 0,4-1,0 мг фолиевой кислоты, женщинами в период, предшествующий зачатию, и в первые месяцы беременности снижает риск первичного и вторичного рождения детей с дефектом головного и спинного мозга, а также другими пороками развития. Данное научное открытие и полученный профилактический эффект имели для практического здравоохранения многих стран огромное значение, поскольку эта группа пороков в структуре ВПР, приводящих к младенческой летальности и ранней инвалидности, занимает ведущее место (8).

Так, в группу так называемых фо-

латзависимых ВПР, помимо ДНТ, вошли редуцирующие пороки конечностей, дефекты мочеполовой системы и некоторые челюстно-лицевые аномалии, а также ряд пороков сердечно-сосудистой системы. Основными факторами риска первичного поражения плода или ребенка, кроме недостаточности материнского содержания фолиевой кислоты и нарушения витамин-статуса V_1 , являются сахарный диабет, использование вальпроевой кислоты и карбамазепина, ожирение (4).

Фолиевая кислота может быть полезной при эпилепсии по следующим причинам. После приступа содержание фолиевой кислоты в мозге падает. Противосудорожные препараты также снижают уровень фолиевой кислоты в крови, поэтому возникло предположение, что дефицит витамина в обоих случаях может способствовать возрастанию частоты приступов.

Таким образом, становится ясно, что снижение частоты ВПР и перинатальной смертности от пороков развития возможно только при наличии эффективной и тщательно последовательной проводимой профилактики.

Одним из наиболее значимых мероприятий первичной профилактики фолатзависимых ВПР является назначение женщинам репродуктивного возраста, страдающим эпилепсией, фолиевой кислоты в период, предшествующий зачатию, и в течение всего периода гестации.

Профилактическое действие фолиевой кислоты относительно ВПР объясняется, в частности, влиянием ее активной формы (5-метилтетрагидрофолата) на превращение избытка гомоцистеина, известного токсическим действием на клетку, в метионин. Основным ферментом, превращающим фолиевую кислоту в ее активную форму, является 5, 10-метилтетрагидрофолатредуктаза (МТГФР), дефицит которой способствует накоплению в организме гомоцистеина и может иметь наследственный характер.

По данным многих авторов выяв-

лено, что на уровень активного фолата и концентрацию гомоцистеина в плазме крови влияет полиморфизм $C677T$ гена МТГФР. Так, при гомозиготном генотипе точечная мутация в 4-й экзоне гена МТГФР, заключающаяся в замене цитозина Тимином в 667-м нуклеозиде, приводит у человека к снижению активности фермента МТГФР, что потенциально сопровождается гипергомоцистеинемией и риском развития фолатзависимых ВПР у плода. Активная форма фолата, тетрагидрофолат, является ко-фактором метаболических реакций, которые изменяют органические молекулы посредством присоединения или удаления метильной группы. Эти реакции играют решающую роль в синтезе нуклеиновых кислот и многих других соединений, а также в метаболизме аминокислот. Возросший уровень гомоцистеина в плазме крови нарушает метаболизм нуклеиновых и аминокислот. Реакции, катализируемые тетрагидрофолатом, играют решающую роль в росте и делении клеток эмбриона. Недостаток фолата в совокупности с другими факторами на ранних стадиях развития приводит к нарушению миграции клеток эмбриона, зависящей от скорости их деления. Данным обстоятельством отчасти и объясняется механизм формирования врожденных аномалий (6, 10).

Известно, что основные источники фолата в пище – это свежие фрукты и овощи, а также печень животных, однако организм усваивает только около 50% фолатов, содержащихся в естественных продуктах. Ежедневная потребность человека в фолате составляет 0,2 мг, а запас его в организме равен 5-10 мг.

Единственным точным способом расчета содержания фолатов является измерение их уровня в крови, при этом содержание фолатов в плазме отражает текущее поступление фолиевой кислоты, в то время как уровень фолатов в эритроцитах связан с поступлением фолиевой кислоты в предыдущие месяцы, когда ныне циркулирую-

щие эритроциты еще развивались в костном мозге. В период беременности потребность в фолиевой кислоте значительно возрастает, контроль фолатного статуса женщины не столь необходим, насколько принципиально важен ежедневный прием рекомендуемой дозы фолиевой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучено состояние 70 детей, матери которых страдали эпилепсией. 38 (54,3%) матерей (I исследуемая группа) получали **Фолацин** (фолиевая кислота) в рекомендуемой дозе 5 мг/сут. 32 (45,7%) матери (II исследуемая группа) не получали препарат по различным социально-экономическим причинам. Анализ проводился в сравнении с состоянием новорожденных в контрольной группе – от матерей с физиологическим течением беременности.

Кроме того, мы изучили уровень фолатов в эритроцитах и уровень гомоцистеина в плазме венозной крови у матерей всех трех исследуемых групп накануне родов.

Анализируя полученные результаты, было отмечено, что концентрация гомоцистеина в группах распределилась следующим образом: в I группе – $6,3 \pm 0,2$ мкмоль/л, во II – $10,5 \pm 0,3$ мкмоль/л, а в контрольной – $5,1 \pm 0,1$ мкмоль/л, что показывает значительную гипергомоцистеинемия в группах с эпилепсией, при этом отмечается положительное влияние на данный показатель приема фолиевой кислоты в дозе 5 мг в сутки (Фолацин).

При оценке результатов фолатного статуса эритроцитов обращало на себя внимание значительное снижение большинства фолатов, однако необходимо отметить, что только уровень метилтетрагидрофолата снижался незначительно, и в среднем приближался к физиологическим значениям.

Первоначально, сразу после рождения, состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар с целью ориентировочного определения степени тяжести асфиксии и проведения необходимого объема реа-



нимационных мероприятий. В дальнейшем все дети подвергались детальному клинико-лабораторному обследованию, после которого окончательно определялась степень асфиксии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частым осложнением при эпилепсии беременных II группы явилась хроническая гипоксия плода – 21,4%, в I же группе данный показатель был ниже и составил 18,3% случаев, а в контрольной группе – 6,7%. Острая гипоксия плода наблюдалась в родах во II группе в 5,7% случаев, в I группе – в 4,3%, наряду с 3,3% – в контрольной группе. Внутриутробная гибель плода не имела места ни в одной из исследуемых групп. Необходимо отметить, что одним из ближайших осложнений у детей, рожденных матерями, страдающими эпилепсией, явилась адинамия плода во II группе 18,6%, наряду с 6,7% – в контрольной группе. Для новорожденных от матерей с эпилепсией характерным признаком является морфо-функциональная незрелость, составляющая во II группе – 25,7% и в I группе – 18,6%.

В I исследуемой группе 89,5% новорожденных были доношенными и 10,5% – недоношенными. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила 3320 ± 290 г, масса тела у недоношенных детей – 2250 ± 180 г. Рост детей равнялся $50,4 \pm 1,1$ см и $43,8 \pm 1,8$ см соответственно.

Во II исследуемой группе 87,5% новорожденных были доношенными и 12,5% – недоношенными. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила $3080 \pm$

310 г, масса тела недоношенных – 2110 ± 140 г. Рост детей равнялся $49,8 \pm 1,4$ см и $42,6 \pm 1,2$ см соответственно.

В наблюдаемых группах случаев асфиксии тяжелой степени не зарегистрировано. В состоянии асфиксии средней степени (с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни 6-7 баллов) родилось соответственно 7,9% и 12,5% детей. Состояние асфиксии средней степени характеризовалось ослабленным дыханием, периоральным и акроцианозом, снижением мышечного тонуса. В целом показатель асфиксии в исследуемых группах превышал частоту асфиксий в контрольной группе новорожденных.

У этих новорожденных наблюдались нарушения периода адаптации, которые сопровождались изменениями со стороны ЦНС (нарушение гемодинамики), большой первоначальной потерей массы и поздним ее восстановлением, развитие синдрома дыхательных расстройств. По сравнению с рождением дефицит массы в этой группе составил $124,1 \pm 46,6$ г ($p < 0,05$). Развитие дистресса и срыв адаптации у новорожденных зачастую возникали в 1-3 сутки жизни. Особенно уязвимы в этом плане были дети с проявлениями внутриутробной гипотрофии.


При анализе врожденной патологии в исследуемых группах выявлено, что в I и контрольной группе врожденных аномалий не выявлено. В группе женщин, не получающих профилактику **Фолацином**, родилось 2 (5,9%) ребенка с врожденной патологией: расщелиной губы и неба.

Как видно из представленных данных, применение препарата положительно влияет не только на врожденную патологию, но и улучшает течение самого процесса гестации, снижая риск акушерских осложнений.

Проблемы новорожденных от матерей с эпилепсией были обусловлены как внутриутробным страданием плода в связи с ухудшением обменных процессов в организме матери, использованием различных схем антиконвульсантной терапии, так и целым рядом акушерских осложнений, и зависели от степени компенсации эпилепсии у матери, своевременной диагностики осложнений беременности, срока и способа родоразрешения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные еще раз показали, что существует определенная взаимосвязь между степенью поражения плода в процессе гестации и тяжестью течения эпилепсии у матери. При этом благоприятным фактором являлось использование **Фолацина**. В ходе исследования выявлена прямая взаимосвязь между применением препарата фолиевой кислоты и степенью выявленной патологии перинатального периода.

Все вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего изучения этой патологии с целью улучшения показателей перинатальной заболеваемости у этого контингента женщин. Применение врачами профилактических технологий позволит уменьшить частоту врожденной и наследственной патологии у детей от матерей с эпилепсией. 

Литература

- Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Болдырева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов // С-Пб.: Речь, 2000. 204 с.
- Демикова Н.С., Лапина А.С. Частота и структура врожденных пороков развития по данным мониторинга. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, №4: 149.
- Демикова Н. С. Тератогенность антиэпилептических препаратов // В кн. «Эпилептология детского возраста» под ред. проф. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 596-618.
- Battino D., Binelli S., Caccamo M.L. et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study // Acta Neurol. Scand. 2002; Vol. 85: 204-207.
- Commission on Classifications and Terminology of the ILAE. Proposal for Classifications of Epileptic Seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489-501.
- Dansky L.V., Rosenblatt D., Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy // Neurology. 2002; Vol. 42. (Suppl. 5): 32-42.
- Garza Morales S., Ibarra Puig J.M., Poblano Luna A., Gilda Mayen Molina D., Cordova Lopez S. Epilepsy and pregnancy. Prospective study of 100 cases // Ginecol. Obstet. Mex. 2006; Vol. 64: 449-454.
- Gonzalez M.J., Schmitz K.J., Matos M.I. et al. Folate supplementation and neural tube defects: a review of a public health issue // P R Health Sci J. 1997; Vol. 16: 387-93.
- Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // N Engl J Med. 2001; Vol. 344: 1132-1138.
- Sills G.J., Mohanraj R., Butler E. et al. A single nucleotide polymorphism in the SCN2A gene is associated with uncontrolled epilepsy. Epilepsia 2004; 45 suppl 7: 226.



ФОЛАЦИН - НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И ПЛОДА



Показания к применению:

Профилактика развития у плода врожденных пороков:

- Дефектов нервной трубки
- Гидроцефалии
- Мозговых грыж
- Волчьей пасти
- Заячьей губы

Схема назначения:

1 таблетка (5мг) в сутки в течение 30 дней.

Эффективность энзимотерапии (препарат Лонгидаза НПО «Петровакс Фарм») в комплексной реабилитации пациенток с бесплодием

Л.В. ДУБНИЦКАЯ
НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Внедрение в клиническую практику эндоскопических методов обследования и лечения пациенток с бесплодием позволило выделить факторы, способствующие нарушениям репродуктивной функции, и разработать алгоритмы реабилитации пациенток при различных нозологических формах бесплодия.

Как свидетельствуют результаты наших исследований и данные литературы, в структуре бесплодия лидируют трубно-перитонеальная патология в виде спаечного процесса органов малого таза различной степени выраженности и хронические эндометриты как исходы перенесенного ранее остро воспалительного процесса органов малого таза. При этом более 70% пациенток имеют сочетания нескольких факторов бесплодия, что существенно осложняет процесс комплексной реабилитации нарушений их генеративной функции.

Формирование соединительнотканых сращений между

висцеральным и париетальным листками брюшины малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза, что может сопровождаться нарушением механизмов овуляции, формированием хронического болевого синдрома, диспареунии, дисменореи, нарушениям функций кишечника, мочевой системы и т.д. Спаечный процесс в малом тазу снижает качество жизни пациенток, так как служит причиной полиорганных нарушений женского организма и пусковым механизмом формирования множества дополнительных факторов женского бесплодия: частичного или полного нарушения проходимости маточных труб, приобретенной патологии матки, шейки матки и яичников, эндометриозу, нейроэндокринному дисбалансу в виде хронической ановуляции и т.д.

При гистероскопическом обследовании более чем у половины пациенток с бесплодием выявляются различные патологические изменения эндометрия, преиму-

щественно в виде полиповидных нарастаний и полипов эндометрия, внутриматочных синехий, очаговой гиперплазии эндометрия как исходов хронического эндометрита.

Известно, что причиной хронического воспалительного процесса в любой ткани является персистенция повреждающего агента, которая обусловлена, с одной стороны, особенностями патогенного микроорганизма (феномен биологической мимикрии, внутриклеточные формы существования, резистентные штаммы и др.), а с другой стороны – разнообразными дефектами в системе защиты макроорганизма.

Тенденция к увеличению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза в последнее десятилетие связана с широким применением инвазивных вмешательств в полости матки (искусственные аборты, диагностические выскабливания эндометрия, длительное использование внутриматочных спиралей (ВМС) и т.д.) и существенными нарушениями общего и местного иммунитета.

Проведение адекватного, щадящего хирургического лечения в условиях эндоскопии является первым и очень важным этапом реабилитации пациенток с бесплодием. Однако окончательная эффективность лечения определяется адекватностью следующего этапа терапии, направленной на полное восстановление анатомической целостности, функцио-

Комплексное применение препарата Лонгидаза и антибактериальных препаратов повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов органов малого таза. Эффективно включение препарата Лонгидаза в комплекс лечебных мероприятий у пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и внутриматочной хирургии.

Таблица 1. Сравнительные результаты обследования пациенток

Группы Обследования	Жалобы				Состояние эндометрия			
	Болевой синдром		Нарушения менструального цикла		Хронический эндометрит		Внутриматочные синехии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа N = 50	42	-	45	-	24	3 (12,5%)	27	1 (4,3%)
II группа N=30	30	8 (26,7%)	15	5 (33,3%)	23	12 (52,2%)	10	4 (40%)

нальной полноценности и активности рецепторного аппарата органов репродуктивной системы.

В настоящее время в результате эволюции микробных факторов основными возбудителями воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются ассоциации облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, что предполагает на этапе реабилитации назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, противовирусных препаратов, метронидазола. Однако поступление лекарственных препаратов в очаг воспаления у пациенток этой категории затруднено из-за гемодинамических нарушений в подлежащих тканях в виде хронического венозного стаза. Длительная активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, экссудацией и отложением фибрина с формированием вторичных внутриорганных соединительнотканых изменений в результате декомпенсации фибринолитической активности тканей, что и обуславливает множественные нарушения микроциркуляции.

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчать их проникновение в ткани обладают, как известно, протеолитические ферменты. Особого внимания среди препаратов этой группы заслуживает препарат Лонгидаза («НПО Петровакс Фарм»), являющийся конъюгатом гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя полиоксидония.

Лонгидаза является полифункциональным лекарственным

средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, т.е. корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани.

Препарат Лонгидаза обладает:

- протеолитической активностью, во много раз превышающей активность используемых ранее препаратов лидазы;
- хелатирующими свойствами (связывает свободные радикалы и стимулирует радикальные реакции);
- противовоспалительными свойствами за счет снижения уровней цитокинов и усиления бактерицидных свойств макрофагов;
- системным воздействием на гиперплазию соединительной ткани;
- регулирующим воздействием на сосудисто-тканевые барьеры и состояние иммунной системы.

Препарат Лонгидаза производится в виде 2 лекарственных форм – раствора для внутримышечных инъекций и свечей для ректального и вагинального введения.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности препарата Лонгидаза в комплексной терапии пациенток с нарушениями репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 130 женщин репродуктивного возраста. Из них 80 пациенток перенесли реконструктивно-пластические операции на органах малого таза,

диагностическое выскабливание эндометрия, полипэктомия, разрушение внутриматочных синехий; 50 пациенток – с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Всем пациенткам проводилась

Препарат Лонгидаза обладает не только протеолитической активностью, во много раз превышающей активность используемых ранее препаратов лидазы, но и хелатирующими свойствами (связывает свободные радикалы и стимулирует радикальные реакции). Следует отметить его противовоспалительные свойства за счет снижения уровней цитокинов и усиления бактерицидных свойств макрофагов, системное воздействие на гиперплазию соединительной ткани и регулирующее воздействие на сосудисто-тканевые барьеры и состояние иммунной системы.

противовоспалительная терапия антибиотиками широкого спектра действия, метронидазолом, нестероидными противовоспалительными средствами. Со вторых суток послеоперационного периода или начала антибактериальной терапии 50 пациенткам после хирургического лечения и всем пациенткам с неэффективными попытками ЭКО в комплекс лечебных мероприятий включали Лонгидазу по 3000 МЕ внутримышечно с интервалом 1-2 дня до 10-15 инъекций, или Лонгидазу в свечах по 3000 МЕ вагинально с интервалом 1-2 дня до 10 процедур и физиотерапию – переменное магнитное поле (ПеМП). 30 пациенток, перенесших хирургическое лечение, составили контрольную группу и получали только стандартную ме-

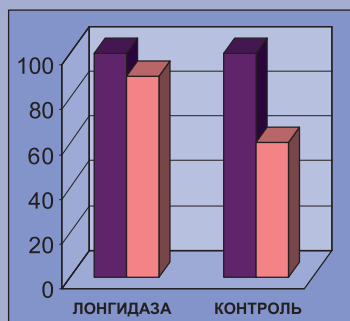


Рисунок 1. Состояние эндометрия. УЗИ мониторинг

дикаментозную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе наблюдения большинство пациенток указывало на хорошую переносимость препарата Лонгидаза. Болезненность в месте инъекции регистрировалась только при внутримышечном способе введения препарата – почти у половины пациенток (47,5%). При вагинальном способе введения Лонгидазы побочные реакции зарегистрированы не были.

Все пациентки основной группы отметили исчезновение болевого синдрома внизу живота, уменьшение объема менструальной кровопотери, исчезновение «мажущих» кровяных выделений до и после менструаций, менструации стали малоболезненными или безболезненными, прекратились бели из половых путей.

В группе сравнения все пациентки отметили уменьшение жалоб

на тянущие боли внизу живота, из них у 73,3% женщин менструации стали безболезненными, 66,7% пациенток отметили нормализацию менструального цикла (таблица 1). Из них в течение первых 4 месяцев наблюдения спонтанная беременность наступила у 67% пациенток, перенесших реконструктивно-пластические операции на органах малого таза (у одной из них – внематочная).

Представляют интерес полученные нами результаты лечения пациенток с хроническим эндометритом и как следствие его – внутриматочными синехиями и полипами эндометрия.

Как известно, диагностика хронического эндометрита затруднена. На амбулаторном этапе обследования основным скрининговым методом диагностики хронического эндометрита является ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время разработаны эхографические критерии хронического эндометрита. К ним относятся сохраняющееся расширение полости – серозометра спустя 3-4 дня после окончания менструации, асимметрия и изменение эхоструктуры эндометрия, появление гиперэхогенных включений в базальном слое. Диагностическая ценность УЗИ составляет 80%.

Гистероскопические критерии хронического эндометрита менее специфичны и не превышают 50%. При гистероскопии в 1 фазу менструального цикла слизистая неравномерной толщины с участками очаговой гипертрофии и мелкими полиповидными образованиями, участками локальной гиперемии.

Референтным методом диагностики является патоморфологическое исследование биоптата эндометрия. Специфическим морфологическим признаком считается наличие очаговой или рассеянной лимфоидной инфильтрации стромы с или без плазматических клеток, очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия, очаговый фиброз и склероз стенок спиральных артерий.

После проведения диагностического выскабливания и разрушения синехий всем пациенткам, помимо противовоспалительной терапии, в течение 2 мес. назначали гормональную терапию: эстроген-гестагенные препараты при гиперпластических изменениях эндометрия (очаговая гиперплазия, полипы) или циклическую терапию эстрогенами и гестагенами (пациенткам с вну-

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчать их проникновение в ткани обладают, как известно, протеолитические ферменты. Особого внимания среди препаратов этой группы заслуживает препарат Лонгидаза, являющийся конъюгатом гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя полиоксидония. Лонгидаза – полифункциональное лекарственное средство, способное подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, т.е. корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани.



Лонгидаза® – оригинальный ферментный препарат нового поколения

– лечение заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани

В гинекологии:

- трубно-перитонеальное бесплодие
- спаечный процесс (профилактика и лечение) в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, после гинекологических манипуляций, в том числе искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза
- лечение спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах малого таза
- хронический эндометрит; внутриматочные синехии

- высокая ферментативная активность
- выраженные противофиброзные, противовоспалительные свойства
- устойчивость к действию ингибиторов
- хорошая переносимость
- высокий уровень безопасности
- пролонгированное действие
- может назначаться в острую фазу воспаления

Производится в 2-х лекарственных формах:

– инъекции 3000 ME №5

– суппозитории 3000 ME №10

для ректального или вагинального введения



Группа Компаний
ПЕТРОВАКС
Здоровья каждому уже сегодня!

Горячая линия
(495) 410-6634

Группа Компаний "Петровакс" 117587, г. Москва ул. Днепропетровская, д. 2
тел./факс: (495) 984-2753/54, e-mail: npo@petrovax.ru www.petrovax.ru

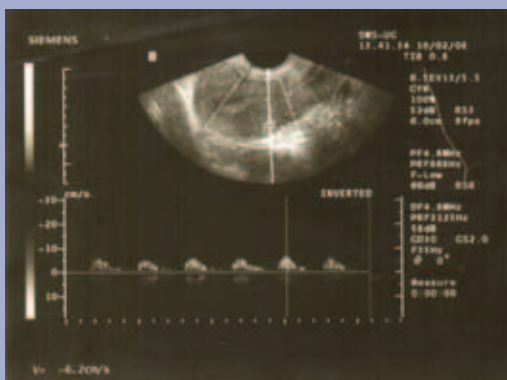


Рисунок 2. Гемодинамика миометрия до лечения

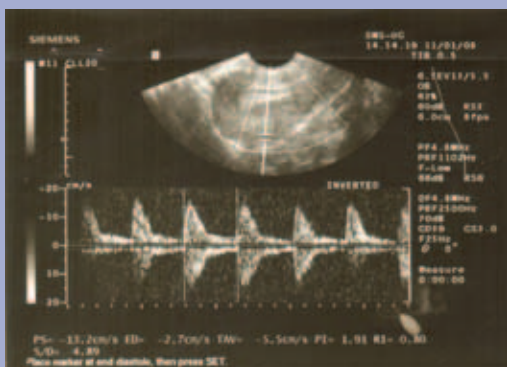


Рисунок 3. Гемодинамика миометрия после лечения

триматочными синехиями или фиброзными изменениями стромы эндометрия).

При контрольном УЗИ в перивуляторный период менструального цикла правильная эходифференциация слоев эндометрия зарегистрирована у 88% пациенток, получавших Лонгидазу и

у 67% пациенток группы сравнения (рисунок 1).

При контрольной гистероскопии рецидив внутриматочных синехий обнаружен у 4% пациенток основной группы и у 40% пациенток группы сравнения.

В течение 4 месяцев после окончания терапии беременность в результате повторного применения методов вегетативного резонансного теста (ВРТ) наступила у 43,6% пациенток основной группы и у 13,3% пациенток группы сравнения.

Для иллюстрации лечебного эффекта Лонгидазы нами проведено исследование кровотока в сосудах матки с помощью цветного доплеровского картирования и спектральной доплерометрии, произведенного в период предполагаемого «окна имплантации» на 18-21-й день цикла (рисунки 2, 3).

Как видно на рисунке 2, до начала лечения практически во всех сосудах матки объемные показатели кровотока снижены, отсутствует диастолический компонент, сосудистый рисунок обеднен, что свидетельствует о выраженном нарушении перфузии матки. Толщина М-эхо на 18-й день цикла составляет 4 мм при наличии желтого тела овуляции в яичнике, что свидетельствует о повреждении рецепторного аппарата эндометрия и неадекватной реакции эндометрия на гормональную стимуляцию яичниками.

После проведенного комплексного лечения (циклическая гормонотерапия (ЦГТ) + Лонгидаза в свечах) при динамическом обследовании (рисунок 3) количество


сигналов сосудов матки значительно увеличивается с равномерным распределением их по всей толще миометрия. В спектрах кровотока появляется диастолический компонент, скоростные показатели увеличиваются, хотя цифровые показатели перфузии остаются сниженными по сравнению со здоровыми женщинами. Величина М-эхо на 18-й день цикла составила 11 мм с правильной дифференциацией слоев, что свидетельствует о восстановлении морфо-функционального потенциала эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Комплексное применение препарата Лонгидаза и антибактериальных препаратов повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов органов малого таза.

- Эффективно включение препарата Лонгидаза в комплекс лечебных мероприятий у пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и внутриматочной хирургии.

- Сочетанное применение препарата Лонгидаза нормализует морфо-функциональный потенциал тканей, что необходимо учитывать при подготовке пациенток к проведению программ ВРТ.

- Применение препарата Лонгидаза способствует улучшению качества жизни пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и фиброзными изменениями эндометрия. 

Литература

1. Подготовка к внедрению вакцин против вируса папилломы человека. Руководство для стран по разработке политики и программ. ВОЗ, 2007. www.who.int/reproductive-health.
2. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки // Гинекология. 2007; № 1, Том 9: 12-15.
3. Dubin G. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens/Adolescents (submitted, 2005).
4. Bray F.J., Pisani P., Parkin D.M. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide / IARC cancer database 5. Version 2,0, IARC Press. Lyon, 2004.
5. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., Ferris D.G., Jenkins D., Schuind A. et al. Lancet 2006; 367: 1247-55.
6. Roden R., Wu T-C. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 495-516.
7. Kimbauer R., Booy F., Cheng N., Lowy D.R., Schiller J.T. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 12180-12184.
8. Kimbauer R., Taub J., Greenstone H. et al. J Virol. 1993; 67: 6929-6936.
9. Stanley M.A. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 381-389.
10. Jansen K.U., Rosolowsky M., Schultz L.D. et al. Vaccine. 1995; 13: 1509-1514.
11. Bryan J.T., Jansen K.U., Lowe R.S. et al. Med Virol. 1997; 53: 185-188.
12. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. J Pathol. 1999; 189: 12-19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006.
13. Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M. et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783.
14. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 1-22.
15. Münger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. J Virol. 2004; 78: 11451-11460.
16. Villa L.L. et al. British Journ of cancer. 2006; 95, 1459-66.
17. Razer J.H. et al. The Pediatric Infectious Dis.
18. Tying S.K. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. Curr Ther Res Clin Exp. 2000; 61: 584-596.



Новые

ТЕХНОЛОГИИ В ГИНЕКОЛОГИИ



XXII Международный конгресс

с курсом эндоскопии

8 – 11 июня 2009 года

Место проведения

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.

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

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития
Российское общество акушеров-гинекологов

Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

М+Э МЕДИ Экспо



Тел.: +7 (495) 938 92 11

Факс: +7 (495) 938 24 58

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

Ю.Н. КУЗНЕЦОВА

К.М.Н.,
Уральский НИИ
дерматовенерологии
и иммунопатологии,
Екатеринбург

Эффективность применения препарата Дазолик (орнидазол) в терапии бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз является одной из самых распространенных вульвовагинальных инфекций, особенно среди женщин репродуктивного возраста. Многочисленными исследованиями установлено, что влагалищная экосистема очень сложная, многокомпонентная, гормонозависимая и легко ранимая. Многие факторы в жизни современной женщины способны нарушить этот баланс: применение антибиотиков, контрацептивов, случайные половые связи и другое.

Оценивая значимость этой проблемы в здоровье женщины, в 80-х годах прошлого века, что сравнительно недавно, бактериальный вагиноз был выделен в самостоятельную нозологическую форму, которая определяется как инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалища, и характеризуется массивным размножением строго анаэробных грамотрицательных бактерий. Частота этого типа нарушения биоценоза из года в год повышается. В 90-х годах прошлого века он диагностировался у 19-33,0% женщин, в начале XXI века выявлялся у 38-44,6% женщин, а в 2005 г. – почти у 70% «условно здоровых» женщин. Бактериальный вагиноз является полимикробным вагинальным синдромом, наиболее распространенными возбудителями, которого являются облигатно-анаэробные бактерии рода *Prevotella* (*Bacteroides*), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, а также микроаэрофилы – *Gardnerella vaginalis*

и *Mycoplasma hominis*. Учитывая многокомпонентный этиологический фактор заболевания, задачей нашего исследования было доказать, что препарат Дазолик (орнидазол) является оптимальным для лечения бактериального вагиноза. Известно, что орнидазол не имеет резистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры, кроме того, не ингибирует лактобактерии. Также преимуществами в выборе препарата Дазолик (орнидазол) следует считать оптимальную комплаентность: переносимость орнидазола с алкоголем (не ингибирует альдегиддегидрогеназу). Кроме того, поскольку орнидазол не дает активных метаболитов, при его приеме наблюдалось меньше случаев проявления интоксикации (тошноты, ощущения металлического привкуса во рту).

Цель клинических испытаний – оценить клиническую эффективность и переносимость перорального приема препарата Дазолик в терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

Критерии включения. Пациентки 18-45 лет с бактериальным вагинозом, диагноз должен быть подтвержден клинико-лабораторными признаками, предложенными Apffel R et al. В (1983 г.).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 45 лет;

- восходящий процесс генитальной патологии, соматическая отягощенность, в том числе эндокринная патология, ожирение, сердечная недостаточность, серьезная пече-

ночная или почечная патология;

- асоциальный статус пациента, который делает невозможным проведение клинико-серологического контроля;

- системная и/или местная терапия в течение 1 месяца до настоящего исследования;

- женщины в период беременности и кормления грудью;

- пациенты с ИППП (сифилис, гонорея и т.д.);

- больные с непереносимостью орнидазола в анамнезе.

Критерии оценки эффективности: динамика жалоб и клинических проявлений; **лабораторная эффективность:** нормализация мазков на микрофлору и отсутствие роста анаэробной микрофлоры в бактериологическом посеве.

Хороший эффект:

- полный регресс клинических симптомов;

- полная элиминация возбудителя.

Удовлетворительный эффект:

- полный регресс клинических симптомов;

- обнаружение патогенных микроорганизмов одним из методов после окончания терапии.

Плохой эффект:

- отсутствие регресса клинических симптомов;

- клинический рецидив;

- обнаружение патогенных микроорганизмов после окончания терапии.

Критерии оценки побочных реакций (переносимость) от проводимого лечения:

- I (легкая) степень – наличие побочных реакций, не влияющих на

Дазолик

ОРНИДАЗОЛ



**Современный нитроимидазол,
с высокой клинической эффективностью
и улучшенной комплаентностью**



Преимуществом Дазолика в группе 5-нитроимидазола является:

- высокая эффективность** - резистентность патогенной инфекции не обнаружена;
- совместим с алкоголем** - не вызывает дисульфирамоподобных реакций;
- отличная комплаентность** - метаболиты инертны, не вызывают интоксикации, меньшее проявление металлического привкуса во рту;
- короткий курс применения** - сохраняет терапевтическое действие в течение 5 дней после последнего приема лекарства;
- двойной путь выведения** - не требуется корректировки дозировки у пожилых и людей, с печеночной и почечной недостаточностью;
- разрешен к применению у беременных со 2 триместра;**
- сохраняет нормальный биоценоз - лактобациллы.**

Дазолик назначается в гинекологии при:

- ✓ **бактериальном вагинозе вызванном анаэробной и пиогенной флорой;**
- ✓ **урогенитальных неспецифических инфекционных заболеваниях:**
уретрит, вульвовагинит, бартолонит, кольпит, цирвиит;
- ✓ **при трихомониазе;**
- ✓ **профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями:**
при операциях на органах малого таза;
постановке ВМС, гистерографии, аборте.
диатермокоагуляции шейки матки.



За подробной информацией обратитесь в Представительство
компании Сан Фармасьютикл по адресу:
117420 Москва, ул. Профсоюзная 57, офис 722
т/ф.: (495) 334-28-77, 332-61-13; e-mail: sunpharm@ron.ru

Регистрационный номер: П № 015785/01



Таблица 1. Длительность заболевания

Длительность заболевания	Абс.	%
До 2 недель	12	54,5
2-4 недели	7	31,8
Более 4 недель	2	9,1
Более 6 месяцев	1	4,5

ежедневную активность пациента;

II (средняя) степень – наличие побочных явлений, вызывающих дискомфорт с некоторым влиянием на ежедневную активность;

III (тяжелая) степень – наличие побочных явлений, приводящих к потере работоспособности и невозможности выполнения обычных ежедневных занятий.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациенток была исследована микрофлора мочеполовых органов с определением количества и видов микроорганизмов и общий мазок до и через 7-10 дней после лечения.

Общеклинические исследования проведены у всех пациенток и включали общий анализ крови и общий анализ мочи.

Исследование проводилось на базе ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий». В исследование были включены 26 женщин в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $29,5 \pm 2,7$) с диагнозом бактериальный вагиноз. Жалобы на обильные сливкообразные выделения с неприятным запахом, которые усиливаются перед менструацией, предъявляли 19 пациенток, зуд наружных половых органов отмечали 3 женщины, дискомфорт в мочеиспускательном канале – 2 пациентки.

Длительность заболевания у большинства пациенток состави-

ла менее четырех недель. И лишь у одной пациентки симптомы сохранялись более 6 месяцев до обращения в специализированное учреждение.

При проведении объективного обследования гиперемия вульвы определялась лишь у одной пациентки, обильные или умеренные влагалищные выделения, которые находилось в заднем своде и/или равномерно распределялось по стенкам влагалища – у всех пациенток. У 19 женщин (86,3%) с длительностью заболевания менее одного месяца они были жидкой консистенции белого или сероватого оттенка. У трех пациенток (13,6%) отделяемое в заднем своде влагалища имело густую консистенцию, серую окраску и обладало свойством тянуться. У всех женщин отсутствовали признаки воспаления со стороны слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Распределение типичных лабораторных признаков бактериального вагиноза у пациенток представлено в таблице 2.

У большинства обследованных пациенток рН влагалищного отделяемого смещалось в щелочную сторону. Неприятный «рыбный» запах выделений, усиливающийся при смешивании с 10% раствором KOH, определялся у всех, кроме двух пациенток. Наличие «ключевых клеток» во влагалищных мазках также было выявлено у большинства пациенток (92,3%). Количество лейкоцитов варьировало в пределах от 8 до 40 в поле зрения, но у большинства пациенток (73,1%) не превышало 15. У всех пациенток (26 человек) возбудителем бактериального вагиноза являлась

Gardnerella vaginalis, в отношении которой активны 5-НИМЗ активны и орнидазол. При микроскопии вагинального мазка не обнаружены известные патогенные возбудители – *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, поэтому все пациентки, находящиеся под нашим наблюдением получали монотерапию препаратом Дазолик по 500 мг два раза в день в течение пяти дней *per os*.

Исследование закончили все 26 женщин. На фоне проводимой терапии достигнута нормализация клинической картины и лабораторных показателей у большинства пациентов. Клинические симптомы исчезли на 3-4 день лечения у 23 пациенток, у 1 пациентки сохранялись жалобы на дискомфорт в мочеиспускательном канале, у двух пациенток – на выделения.

При проведении контроля излеченности через 7-10 дней после окончания терапии препаратом Дазолик все 26 пациенток отмечали улучшение состояния, жалобы на выделения сохранялись лишь у одной пациентки. В мазках на микрофлору у 3 женщин были обнаружены единичные «ключевые клетки», при бактериологическом исследовании рост *G.vaginalis* в титре менее 10^3 КОЕ/мл определялся также у 2 пациенток. Кроме того, у 12 пациенток (46,2 %) сохранялось недостаточное количество или отсутствие лактофлоры. У всех пациенток, получавших терапию препаратом Дазолик, произошло смещение рН влагалищного отделяемого в кислую сторону. Аминотест также был отрицательным у всех обследованных.

В проведенном клиническом исследовании, отмечена хорошая переносимость препарата Дазолик: побочных эффектов и осложнений отмечено не было ни у одной пациентки.


Таким образом, проведенные на базе ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» исследования показали, что Дазолик обладает высокой эффективностью при терапии женщин с бактериальным вагинозом и хорошо переносится пациентками. 

Таблица 2. Частота обнаружения типичных лабораторных признаков бактериального вагиноза

Лабораторные признаки	Частота обнаружения	
	Абс.	%
«Ключевые клетки»	24	92,3
Повышение рН влагалищного отделяемого > 4,5	23	88,5
Положительный аминотест	24	92,3
Снижение количества или отсутствие лактобактерий	19	73,1
Рост <i>G.vaginalis</i> > 10^4 КОЕ/мл	26	100



11-12 ФЕВРАЛЯ 2010 ГОДА

Четвертая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием



Рациональная фармакотерапия в урологии-2010

Всероссийская междисциплинарная школа для урологов, терапевтов, семейных врачей, гинекологов, дерматовенерологов, заместителей главных врачей ЛПУ, микробиологов, иммунологов, специалистов по антимикробной химиотерапии и клинических фармакологов России

Организаторы конференции

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российское общество урологов
- ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ»

Организатор выставочной экспозиции



В программе конференции

Проблемные вопросы лечения инфекции почек, мочевых путей и мужских половых органов

- Новое руководство Европейской Урологической Ассоциации по ведению больных с мочевой инфекцией
- Роль биопленок в патогенезе мочевой инфекции
- Кишечная палочка как возбудитель мочевой инфекции и асимптоматической бактериурии – разные штаммы? Связь клинического течения заболевания со свойствами микроорганизма-возбудителя
- Уропатогенная кишечная палочка – угроза распространения бета-лактамаз расширенного спектра действия
- Трудности в лечении неосложненной и осложненной инфекции мочевых путей. Выбор антибактериального препарата
- Принципы дозирования антибактериальных препаратов
- Хронический простатит – роль воспаления в генезе рака простаты
- Бактериемия и уросепсис – причины и возможности терапии
- Пиелонефрит у детей, беременных и на фоне сахарного диабета: особенности течения и ведения пациентов
- Инфекции, передаваемые половым путем: роль внутриклеточных микроорганизмов
- Микоплазмы – истинная роль в генезе уретрита
- Антибактериальная профилактика урологических заболеваний
- Современные антимикробные и антимикотические средства
- Бактериофаготерапия мочевой инфекции
- Оптимизация антибактериальной политики в урологическом отделении

Медикаментозная терапия урологических заболеваний

- Роль фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов при лечении урологических заболеваний
- Пути введения лекарственных средств
- Расчет дозы лекарственных средств
- Принципы дозирования лекарственных средств
- Нежелательные побочные действия лекарственных средств
- Значение фармакоэкономических исследований для практического врача, для пациента, для больницы и для здравоохранения
- Расстройства мочеиспускания у мужчин и женщин
- Доброкачественная гиперплазия простаты – фармакотерапия или операция? 20-летний опыт
- Фитотерапия урологических заболеваний
- Эректильная дисфункция – что нового в фармакотерапии?
- Метафилактика уrolитиаза
- Андрогендефицитные состояния у мужчин
- Недержание мочи (гиперактивный мочевой пузырь)
- Метаболический синдром как причина урологических заболеваний
- Новые технологии, медицинская техника и диагностическое оборудование в госпитальном секторе, средства ухода за урологическими пациентами

В работе конференции примет участие президент Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии профессор Курт Набер.

Проводится конкурс молодых ученых: принимаются научные работы по рациональной фармакотерапии урологических заболеваний от ученых до 35 лет. Объем работы – не более 14 тыс. знаков с пробелами.

Работы принимаются до 10 декабря 2009 г. по адресу: imp2006@bk.ru

Место проведения: Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д.16

Оргкомитет: НИИ Урологии: 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д.51, сайт: www.uro.ru

тел.: (499) 367-17-17; 165-88-55; 165-09-11; (495) 234-07-34

Прием тезисов до 10 декабря 2009 г. по адресу: medforum2008@mail.ru

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум». Телефон: (495) 234-07-34

Генеральный информационный спонсор



Информационные спонсоры



**ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Вагинальная атрофия в климактерии

В.Е. БАЛАН

д.м.н., профессор
НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Климактерий – естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Патогенетический метод коррекции климактерических нарушений – заместительная гормональная терапия.

В настоящее время пересмотрены показания к заместительной гормонотерапии. Ими являются: климактерический синдром (средней и тяжелой степеней); урогенитальная атрофия; профилактика и лечение постменопаузального остеопороза; преждевременная менопауза; овариоэктомия в любом возрасте; сексуальная дисфункция (12).

Среди всех урогенитальных расстройств вагинальная атрофия занимает ведущее место и более чем в 70% случаев сопровождается симптомами цистоуретральной атрофии.

Наиболее частыми клиническими симптомами вагинальной атрофии являются сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения, контактные кровянистые выделения, опущение стенок влагалища.

Первым симптомом, появляющимся у 10% женщин еще в пременопаузе, является ощущение сухости во влагалище (1). Мы полагаем, что это связано с нарушением кровообращения в стенке влагалища, способствующим развитию атрофических процессов на фоне эстрогенного дефицита не только в слизистой оболочке влагалища, но и в мышцах влагалищной стенки. Редуци-

рование сосудистой сети приводит к снижению в ней давления кислорода, изменению синтеза цитокинов и факторов роста. Синтез ФРЭ (фактор роста эндотелия) сосудов стимулируется создающейся в условиях эстрогенного дефицита гипоксией. Именно вследствие гипоксии проявляется ангиогенез капиллярной сети, приводящий к развитию большого количества тончайших капилляров, что обуславливает характерный внешний вид влажной стенки при вагинальной атрофии, легко возникающую кровоточивость при любом контакте. Прогрессирующая гипоксия стенки влагалища со временем приводит к появлению характерных изъязвлений. Шейка и тело матки атрофируются, и для постменопаузы характерным является соотношение размеров тела матки и шейки матки, равное 1 : 2, что аналогично соотношению в детском возрасте (15).

Петехиальная кровоточивость вначале сочетается с асептическим воспалительным процессом, но по мере удлинения времени постменопаузы возможно присоединение вторичной инфекции.

Диспареунию при вагинальной атрофии также рассматривают как следствие гипоксии влагалищной стенки, а рецидивирующие вагинальные выделения в условиях асептического воспаления объясняют возможным появлением лимфорреи (15).

Зуд и жгучая боль, часто возникающие при вагинальной атрофии, обусловлены атрофическими изменениями малых половых губ. Одновременно с развитием зуда могут проявляться склеротические процессы

в вульварном кольце, которые вместе с атрофическими процессами становятся основой заболевания, ранее называемого краурозом вульвы. Указанное состояние характеризуется стойким зудом, устойчивым к различным видам терапии препаратами, содержащими половые стероиды.

Основными методами объективной диагностики вагинальной атрофии являются цитологическое исследование, определение pH вагинального содержимого, расширенное кольпоскопическое исследование. Микробиологическое исследование проводится женщинам с рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта.

Многочисленными исследованиями установлено, что показатели вагинальной цитологии и величины pH влагалищного содержимого коррелируют с уровнем эстрогенов в плазме крови и могут служить объективной оценкой эстрогенного дефицита (1, 4, 5, 11).

С увеличением длительности постменопаузы нарастают атрофические изменения во влагалищной стенке, обусловленные эстрогенным дефицитом; величина pH вагинального отделяемого возрастает с 3,8-4,5 в пременопаузе до 6,0-7,0 в постменопаузе длительностью более 5 лет (2, 6, 17). Результаты кольпцитологического исследования свидетельствуют о снижении показателей. Показано, что значение зрелости влагалищного эпителия значительно снижается у женщин с длительностью постменопаузы более 5 лет (1, 2).

Исследованиями, проведенными в отделении гинекологической эн-

докринологии ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», выявлены особенности изменения вагинальной микроэкологии, зависящие от периода климактерия и длительности постменопаузы.

Нами выявлены различия вагинальной микроэкологии в перименопаузе и постменопаузе. Несмотря на одинаковые клинические симптомы вагинальной атрофии в перименопаузе наиболее часто диагностировали нормоценоз (59,8%). Неспецифические инфекции выявлены у 28,5% – неспецифический вагинит (22%) и бактериальный вагиноз (6,5%). Вагинальная атрофия установлена лишь у 11,7% женщин (5).

Из числа больных с длительностью постменопаузы до 5 лет у 33,3% женщин выявлен бактериальный вагиноз, у 6,1% – диагностирован неспецифический кольпит, характеризующийся умеренной воспалительной реакцией (до 15 лейкоцитов в поле зрения), небольшим количеством однородной микрофлоры, представленной грамположительными кокками: эпидермальным стафилококком в небольшом титре (10 КОЕ/мл) и стрептококками группы в титре 10 КОЕ/мл. У 61,1% больных, несмотря на выраженные клинические симптомы вагинальной атрофии, выявлен нормоценоз.

При длительности постменопаузы 7-10 лет в 50% случаев диагностирована вагинальная атрофия, в 5% – бактериальный вагиноз, в 45% случаев установлен нормоценоз, имеющий некоторые микробиологические особенности. Состав микрофлоры, классифицируемый как нормоценоз, претерпевает определенные изменения. Так, отмечается тенденция к снижению концентрации лактобактерий на один-два порядка и возрастание титра условно-патогенных микроорганизмов, как факультативных, так и облигатно-анаэробных, до умеренных значений ($5 \cdot 10^3$ КОЕ/мл) и появление парабазальных клеток эпителия в сочетании с жалобами на сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, неприятные выделения из половых путей.

Мы полагаем, что снижение титра лактофлоры в сочетании с присутствием в вагинальном содержимом

отдельных парабазальных клеток может считаться признаком нарастания атрофических процессов в слизистой оболочке влагалища вследствие прогрессирующего эстрогенного дефицита.

Принимая во внимание наметившиеся изменения состава микрофлоры у пациенток с нормоценозом в сочетании с жалобами (сухость, зуд во влагалище, диспареуния, неприятные выделения), а также симптомами цистоуретральной атрофии и проявлениями истинного недержания мочи при напряжении, нами предложено данное состояние микроценоза определять термином «условно нормоценоз» (1).

При длительности постменопаузы более 10 лет выявлено повышение частоты вагинальной атрофии до 73,7%. Микробиологической особенностью атрофического вагинита, по нашим данным, является либо элиминация лактобацилл (66,4% больных), либо резкое снижение их титра (33,6% пациенток) при отсутствии массивной колонизации вагинального биотопа условно-патогенными микроорганизмами и воспалительных изменений влагалищной стенки. В связи с отсутствием инфекционного компонента в генезе атрофического вагинита, назначение антибиотиков при данной патологии является необоснованным.

У 26,3% больных данной группы, несмотря на выраженные клинические проявления атрофического вагинита (сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения), определялась микробиологическая картина условно нормоценоза.

Таким образом, при микробиологической диагностике у больных с вагинальной атрофией в перименопаузе доминирует нормоценоз (59,8%) и неспецифические инфекции (неспецифический вагинит 22% и бактериальный вагиноз 6,5%) (5). В постменопаузе с длительностью от 1 года до 19 лет в 43,9% случаев выявлен условно нормоценоз, в 42,1% случаев установлен атрофический вагинит, в 12,3% случаев – бактериальный вагиноз. Лишь у 1,7% больных установлен неспецифический вагинит. Эти данные свидетельствуют о колонизационной резистент-

Таблица 1. Данные микробиологической диагностики у больных с вагинальной атрофией (n = 134)

Микробиологический диагноз	Количество пациенток	
	абс.	%
Нормоценоз	46	34,3
Условно нормоценоз	25	18,6
Бактериальный вагиноз	12	8,9
Вагинальная атрофия	33	24,6
Неспецифический вагинит	18	13,4

ности вагинального биотопа во всех возрастных группах больных с УГР. Суммарные данные микробиологической диагностики представлены в таблице 1 (1, 3, 5).

Таким образом, уровень pH, кольпоцитологические исследование, определение индекса вагинального здоровья и кольпоскопическое исследование могут использоваться как в сочетании, так и отдельно для диагностики атрофических изменений во влагалище, хотя ведущее место в диагностике атрофического вагинита должно отводиться тщательно собранному анамнезу, связи симптомов с наступлением климактерия и своевременной диагностике и лечению сопутствующих заболеваний, передающихся половым путем.

ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Терапия эстрогенами является наиболее эффективным методом лечения вагинальной атрофии. В то же время и препараты для системного применения купируют симптомы вагинальной атрофии. Однако если гормонотерапия назначается только для терапии симптомов вагинальной атрофии, рекомендуется использовать локальные формы препаратов.

Локальная гормонотерапия – терапия вагинальными формами эстриола, не оказывающего клинически значимых системных эффектов (12).

С 1991 г. крем и свечи для влагалищного применения с действующим компонентом эстриол были объявлены в Швеции лекарственными препаратами, отпускаемыми без рецепта и не требующими медицинского мониторингового наблюдения. Эффективность же лечения низкими дозами эстрогенов была

Таблица 2. Показатели состояния эпителия влагалища на фоне заместительной гормонотерапии

Длительность терапии	pH	Зрелость эпителия, баллы	ИВЗ, баллы	Интенсивность симптомов по шкале D, баллы
До лечения	6,0-7,0	30-35	1-2	4-5
3 мес.	5-5,5*	55-60*	3*	3*
6 мес.	3,5-4,5**	75-80**	5**	0-1**
12 мес.	3,5-4,5	75-80**	5**	0-1**

*p < 0,05; **p < 0,01

продемонстрирована в многочисленных исследованиях, касающихся вагинальной, цистоуретральной атрофии и недержания мочи (9, 15).

Несмотря на многолетний опыт использования эстриола, интерес клиницистов к нему не только не угасает, но увеличивается с тех пор, как были продемонстрированы его эффективность в отношении урогенитальной атрофии и снижение в несколько раз потребления антибиотиков у гериартрических пациентов с развивающимися рецидивирующими инфекциями мочевых путей (9, 14).

После однократного введения эстриола в эксперименте ядерный хроматин замещается комплексом эстроген-эстриолового рецептора на слишком короткий период времени (1-4 ч.), чтобы вызвать полную утеротропную реакцию, сопровождаемую пролиферацией эндометрия. Сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу приблизительно в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. В сродстве рецепторов влагалища и эндометрия различий не установлено (20).

Местное применение эстрогенов считается оптимальным в лечении атрофических изменений в структурах урогенитального тракта. Эффект эстрогенов, вводимых местно, достигается двумя способами: локальной диффузией или вагинальной абсорбцией (6). При локальной диффузии эстрогены способны диффундировать из влагалища в структуры нижней трети мочевого тракта, достигая там адекватных концентраций, взаимодействовать с рецепторами и вызывать закономерную ответную реакцию в этих структурах. Однако этот механизм ставится под сомнение – возможно, и в связи с нарушением кровообращения в структурах урогенитального тракта (19). Вместе с тем выраженная вагинальная абсорбция эстрогенов позволя-

ет предполагать, что локально примененные эстрогены всасываются и достигают структур урогенитального тракта через общий кровоток (6).

К механизмам действия эстрогенов на структуры урогенитального тракта относятся:

- улучшение кровоснабжения влагалищной стенки, восстановление трансудации и ее эластичности, что приводит к исчезновению сухости влагалища, диспареунии, повышению сексуальной активности;
- пролиферация влагалищного эпителия, увеличение синтеза гликогена, восстановление популяции лактобацилл во влагалищном биоотопе, а также восстановление кислой среды влагалищного содержимого;
- улучшение кровоснабжения всех слоев уретры, восстановление ее мышечного тонуса, качества коллагеновых структур, пролиферация уротелия, увеличение количества слизи. Опосредованный эффект эстрогенов проявляется увеличением внутриуретрального давления и уменьшением симптомов истинного недержания мочи при напряжении;
- улучшение кровоснабжения детрузора и нормализация сократительной его активности путем улучшения трофики и развития адренорецепторов, а возможно и мускариновых рецепторов (M_2 , M_3), что повышает способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную адренергическую стимуляцию. Обладая свойствами ингибиторов кальциевых каналов, эстрогены способствуют снижению симптомов гиперактивности мочевого пузыря;
- улучшение кровообращения, трофики и сократительной активности мышц тазового дна, коллагеновых структур, входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также способствует удержанию мочи и препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистоцеле;

– влияние эстрогенов на активность эффективных компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета, что может являться одним из факторов, препятствующих развитию восходящей урологической инфекции.

Локальная терапия эстриолом используется:

- при наличии изолированных УГР;
- при абсолютных противопоказаниях к назначению системной ЗГТ;
- при неполном купировании симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии на фоне системной терапии;
- при нежелании пациентки принимать системную ЗГТ;
- при первом обращении к гинекологу-эндокринологу по поводу УГР в возрасте старше 65 лет.

Следует помнить, что введение эстриола должно быть строго однократным.

При местном применении эстриола и при соблюдении правил и интервалов лечения побочные действия практически отсутствуют.

Наиболее часто используемые местные формы эстриола – крем и свечи. Это оригинальный препарат, для которого было проведено значительное число клинических исследований, подтвердивших его преимущества в отношении эффективности и безопасности. У некоторых пациенток с выраженными атрофическими изменениями кожи наружных половых органов более целесообразно использование крема Овестин. Согласно инструкции по медицинскому применению в таких случаях рекомендуется начинать лечение с 1 дозы крема (0,5 мг), вводя ее во влагалище однократно в сутки. Через 3-4 недели показан переход на поддерживающую дозу: 1 свеча или одна доза крема два раза в неделю. Необходимо отметить, что простыми критериями определения эффективности ЗГТ являются результаты кольпоцитологического исследования, уровень pH вагинального отделяемого и индекс вагинального здоровья (таблица 2) (7).

Учитывая корреляционную связь вагинальной цитологии, величины pH влагалищного содержимого с уровнем эстрогенов в плазме крови, данные показатели могут служить

как объективными критериями степени дефицита эстрогенов, так и критериями оптимального подбора ЗГТ и ее контроля.

Для полноценной пролиферации эпителия, восстановления кровообращения влагалища, следствием которого является появление достаточного количества транссудата, необходимо 6 месяцев, хотя субъективное улучшение состояния отмечается уже в течение 3 месяцев после начала терапии.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

Безопасность и отсутствие системного эффекта Овестина при правильном его применении, является доказанным фактом. Показано, что при его отмене симптомы вагинальной атрофии рецидивируют в течение ближайших месяцев. В связи с этим лечение Овестинком может продолжаться практически пожизненно.

Наш опыт и результаты исследований, проведенных в отделении, позволяют рекомендовать следующую схему применения местных форм Овестина. В качестве начальной дозировки можно использовать одну дозу крема, или свечи Овестин, ежедневно либо через день в течение 3 месяцев. У более пожилых пациенток предпочтение должно отдаваться лекарственной форме Овестина в виде крема в 1/2 дозировки от стандартной. Затем продолжается поддерживающая терапия 1-2 раза в неделю.

Таким образом, локальное применение Овестина в форме крема или свечей и в индивидуально подобранной дозировке в настоящее время является единственной формой гормонотерапии местного применения для лечения всех вариантов урогенитальных расстройств, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов.

Правильно подобранная дозировка при **однократном введении практически** не имеет побочных действий, системного эффекта и ограничений по длительности применения и возрасту начала терапии.



Литература

1. Балан В.Е. Дис... д-ра мед. наук. М., 1998. 305 с.
2. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Урогенитальные расстройства в климактерии // Медицина климактерия. М.: Литера, 2006. С. 217-290.
3. Гаджиева З.К. Дис... канд. мед. наук. 2001. 161с.
4. Муравьева В.В. Дис... канд. мед. наук. 1997. 227 с.
5. Тихомирова Е.В. Дис... канд. мед. наук. 2005. 159 с.
6. Alsina C. J. // Maturitas, 1996. № 33. P. 51-57.
7. Bachman G. // Maturitas, 1995. №22. Suppl. P. 1-5.
8. Forsberg J.G // Maturitas, 1995. №22. Suppl. P. 7-15.
9. Heimer G.M. // Eglund D.E. // Maturitas, 1992. №14. P. 171-79.
10. Hustin J., Van den Eunde J.P. // Acta Cytol. 1977. №21. P. 225-228.
11. Molander U., Milson I., Ekelung P. et al. // Maturitas, 1990. № 13. P. 51-60.
12. NAMS The North American Menopause Society // The Journal of The North American Menopause Society, 2008. № 4. P. 584-603.
13. Notelovitz M. // Maturitas, 1995. №22. P. 31-33.
14. Raz R., Stamm W. // N. Engel. J Med. 1993. Vol. 329. P. 753-756.
15. Samsioe G. // Menopause Reviev. 1998. Vol. 3. № 1. P. 9-17.
16. Samsioe G. // Int. J. Fertil. 1996. Vol. 41(2). P. 136-141.
17. Ulmsten U. // Maturitas, 1995. № 21. P. 163-169.
18. Utian W.H. // Am. J. Obstet. Gynelog. 1987. Vol. 156. P. 1280-1283.
19. Van der Rest M., Garrone R. // FASEB J. 1991. № 5. P. 2814-2823.
20. Van Haafden M., Donker G.H., Sie-Go D.M.D., Haspels A.A. // Gynel. Endocrinol. 1997. № 11. P. 175-185.

Овестин®

Эффективная терапия урогенитальных расстройств, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов

- Оказывает преимущественно местное действие^{1,4}
- Восстанавливает слизистую оболочку влагалища и мочевого пузыря^{1,3}
- Способствует улучшению трофики тканей, повышает их эластичность^{1,4}
- Снижает риск инфекционных осложнений^{2,3}
- Удобные формы выпуска: свечи и крем



Овестин®

простое решение деликатных проблем

1. Балан В.Е. и соавторы. Consilium Medicum. 2004; №6(9).
2. Костава М.Н. и соавторы. Гинекология. 2006; экстравыпуск.
3. Пушкарь Д.Ю. и соавторы. Медпрессинформ. 2006.
4. Серов В.Н. и соавторы. Москва, 2008.

Schering-Plough

ООО «Шеринг-Плау»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94

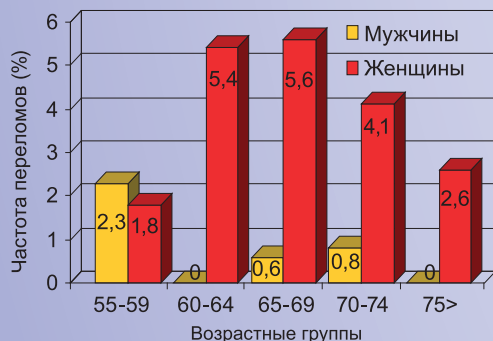
ОСТЕОПОРОЗ – БЕЗМОЛВНАЯ

24-25 ноября в Москве в Центральном доме ученых РАН состоялась научно-практическая конференция «Репродуктивное здоровье: междисциплинарные аспекты», в работе которой приняли участие более 500 специалистов из большинства регионов страны. В рамках конференции были организованы несколько симпозиумов, посвященных наиболее актуальным проблемам современной медицины. Огромный интерес участников конференции вызвал симпозиум «Остеопороз – безмолвная эпидемия XXI века». Предлагаем вашему вниманию два доклада, сделанных ведущими российскими специалистами по остеопорозу.



Л.И. Алексеева, д.м.н., профессор

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости кости и риска переломов. Эта нозология чрезвычайно распространена, около 200 млн женщин во всем мире



Перелом шейки бедра Женщины – **135,9** Переломы дистального отдела предплечья: Мужчины – **195,3** Женщины – **1290**

Рисунок 1. Частота новых случаев переломов костей периферического скелета (на 100 человеко-лет) за 9 лет наблюдения

страдает этим заболеванием. Клиническое значение остеопороза определяется в первую очередь высоким риском переломов костей скелета. Наиболее частыми и характерными являются переломы позвоночника, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Остеопоретические переломы позвоночника и предплечья сопровождаются хроническими болями, приводящими к снижению качества жизни, а нередко – и к инвалидности. Но самое серьезное последствие остеопороза – переломы бедра, после которых треть пациентов становятся инвалидами, а каждый пятый умирает в течение года после травмы. Почти каждая четвертая женщина старше 50 лет имеет уже один или более переломов. Остеопоретические переломы бедра по частоте занимают третье после стенокардии и инсульта у женщин старше 65 лет. Отсюда социальная значимость этой проблемы.

А если мы говорим о мужчинах, то каждый пятый случай остеопороза – это остеопороз у мужчин. Почти треть всех остеопоретических переломов бедра приходится на долю представителей сильного пола. А показатели смертности в течение первого года после переломов у мужчин даже выше, чем у женщин. Можно сказать, что для мужчин остеопороз – более тяжелое заболевание.

В России распространенность остеопороза довольно высока. Чаще всего об этом заболевании узнают, когда случается осложнение, а именно переломы. Исследования, проведенные в нашем институте, в которые были включены 16 городов России, показали, что частота переломов шейки бедра

ОСТЕОПОРОЗ

Рисунок 2. Вторичный остеопороз

I. Заболевания эндокринной системы

1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко–Кушинга)
2. Тиреотоксикоз
3. Гипогонадизм
4. Гиперпаратиреоз
5. Сахарный диабет (инсулинозависимый)
6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность

II. Ревматические заболевания

1. Ревматоидный артрит
2. Системная красная волчанка
3. Анкилозирующий спондилартрит

III. Заболевания органов пищеварения

1. Состояние после резекции желудка
2. Мальабсорбция
3. Хронические заболевания печени

IV. Заболевания почек

1. Хроническая почечная недостаточность
2. Почечный канальцевый ацидоз
3. Синдром Фанкони

V. Заболевания крови

1. Миеломная болезнь
2. Талассемия
3. Системный мастоцитоз
4. Лейкозы и лимфомы

VI. Другие заболевания и состояния

1. Иммобилизация
2. Овариэктомия
3. Хронические обструктивные заболевания легких
4. Алкоголизм
5. Нервная анорексия
6. Нарушения питания
7. Трансплантация органов

VII. Генетические нарушения

1. Несовершенный остеогенез
2. Синдром Марфана
3. Синдром Элерса-Данлоса
4. Гомоцистинурия и лизинурия

VIII. Медикаменты

1. Кортикостероиды
2. Антikonвульсанты
3. Иммунодепрессанты
4. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона
5. Антациды, содержащие алюминий
6. Тиреоидные гормоны

ЭПИДЕМИЯ XXI ВЕКА

среди городского населения России – 115 на 100 тыс. населения. Частота переломов дистального отдела предплечья среди городского населения России – 563 случая на 100 тыс. населения. Чрезвычайно

мы существенно уступаем США и Европе. Хотелось бы, чтобы наши органы здравоохранения уделяли большее внимание лечению переломов различной локализации. Если говорить о классификации

падения в старческом возрасте, связанные также с дефицитом витамина D. Поэтому программа по управлению остеопорозом включает в себя и воздействие на факторы риска. И, пожалуй, это одно

КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

распространенная патология! Частота новых случаев переломов кости и периферического скелета за 9 лет наблюдений еще более впечатляет (рисунок 1).

Впрочем, эти российские показатели в целом соответствуют распространенности остеопоретических переломов в некоторых странах Западной и Восточной Европы. Если же говорить о нарушении функций в результате переломов шейки бедра, то в нашей стране ситуация более неблагоприятная, чем в развитых странах. Прикованы к постели практически 14% через два года после переломов. Резко ограничены в передвижении размерами квартиры – более половины. Полное восстановление функций наблюдается только у 19,5% пациентов с переломом шейки бедра. Итак, очевидно, что остеопороз имеет огромное медицинское значение, риск любых переломов, и периферических, и тел позвонков, составляет 30-40%, то есть практически каждая третья женщина после 65 лет может иметь тот или иной перелом. Эта проблема имеет еще и экономический аспект, поскольку значительная часть переломов, особенно бедра, требует лечения в стационаре.

Человек с переломом костей скелета испытывает хронические боли. Возникает необходимость использования большого количества препаратов. Переломы костей скелета ведут к снижению качества жизни, снижению продолжительности жизни и увеличению риска сопутствующих заболеваний. Все это определяет медицинское значение остеопороза. Между тем, по затратам на лечение остеопороза и остеопоретических переломов

данной нозологии, остеопороз делится на две большие группы. Это первичный остеопороз и вторичный остеопороз. Два самых распространенных вида первичного остеопороза – постменопаузальный (1 тип) и сенильный (2 тип). Помимо этого мы различаем ювенильный остеопороз и идиопатический остеопороз, когда не ясна причина заболевания. Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, ревматологических, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии – например, глюкокортикоидный остеопороз (рисунок 2).

Существуют факторы риска развития остеопороза – немодифицируемые и модифицируемые, одни не поддаются нашему влиянию, на другие мы можем воздействовать, и это является профилактическим направлением в лечении остеопороза (рисунок 3).

Необходимо обратить внимание на модифицируемые факторы. В последние годы огромное значение придается проблеме дефицита витамина D. Здесь и снижение минеральной плотности кости, и

из немногих заболеваний, которые можно, так сказать, профилактически лечить.

Что касается патогенетической терапии, сегодня у нас есть достаточно много препаратов, чье действие направлено на ингибирование резорбции кости, на стимулирование костеобразования. На этом симпозиуме мы услышим доклад о применении золотого стандарта в лечении остеопороза – это препараты группы бифосфонатов.


Мне повезло быть в музее инков в Перу. Оказалось, что в XIV веке люди уже знали, что такое остеопороз, они умели определять это заболевание. Понадобилось более 500 лет, чтобы мы тоже обратили внимание на это страдание и стали эффективно им заниматься. Период с 2000 по 2010 гг. ВОЗ провозгласила декадой заболеваний костей и суставов. Остеопоретические переломы бедра и сам остеопороз являются одной из центральных проблем этой большой ВОЗовской программы. И я надеюсь, что такое бурное развитие и признание этой нозологии даст нам возможность помогать нашим больным и справляться с этим тяжелым недугом. 

Рисунок 3. Первичный остеопороз

Немодифицируемые факторы риска

- низкая МПК
- женский пол
- возраст старше 65 лет
- белая (европеоидная) раса
- семейный анамнез остеопороза и/или переломы при минимальной травме у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше
- гипогонадизм у мужчин и женщин
- системный прием ГК более трех месяцев

Модифицируемые факторы риска

- индекс массы тела <19 кг/м² и/или вес < 57 кг
- курение
- низкая физическая активность
- склонность к падениям
- недостаточное потребление кальция
- дефицит витамина D
- злоупотребление алкоголем

БИФОСФОНАТЫ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ



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

Основная цель лечения остеопороза – предотвращение переломов. А для того, чтобы предотвратить переломы и оценить тем самым качество проводимой терапии, нам необходимо добиться улучшения качества кости, предотвратить падения, которые очень часто наблюдаются, особенно в пожилом возрасте, и увеличить минеральную плотность кости. Естественно, вы знаете, что, если стандартное отклонение Т-индекса от -1 до -2,5, мы не можем утверждать, что это остеопороз, мы говорим об остеопеническом состоянии. Но там, где есть стандартное отклонение уже более чем -2,5, необходимо таким пациентам назначать препараты патогенетического действия, ибо у них действительно остеопороз, и риск переломов становится высоким (таблица 1).

Чем раньше поставлен диагноз, тем раньше может быть начато лечение. К сожалению, до сих пор иногда пытаются диагностировать остеопороз с помощью рентгеновского снимка. Рентгенологически диагноз остеопороза может быть поставлен, когда уже 20-30% массы кости потеряно, что для нас категорически неприемлемо. Вот когда будет перелом, тут без рентгена действительно не обойтись! Но наша задача – начать лечение до первого перелома.

Сегодня для ранней диагностики остеопороза используются различные методы костной денситометрии, позволяющие выявить уже 2-5% потери массы кости. Применяются изотопные методы, рентгеновские и ультразвуковые. Наиболее универсальным является применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме. Сейчас и в Москве, и в регионах лечебные учреждения закупают подобные аппараты, но в целом по стране своевременное выявление остеопороза пока не стало системой.

Со своевременно начатым лечением тоже существуют проблемы. Считаю, что необходимо более активно обучать не только врачей, но и пациентов. В этом смысле я всегда призываю брать пример с эндокринологов: школы диабетиков дали очень хорошие результаты во всем мире. Мне бывает стыдно, когда пациент приходит ко мне и

говорит, что доктор посоветовал ему сварить яйца и скорлупу не выбрасывать, а мелко растолочь и употреблять внутрь. Мол, средство, проверенное многолетним опытом. Думаю, что такого рода «опыт» годился долгое время, пока на арену не пришла доказательная медицина. Надо создать у врачей первичного звена и у больных восприятие остеопороза как очень серьезного заболевания, которое требует незамедлительного лечения – так же, как сахарный диабет, артериальная гипертония и другие социально значимые хронические заболевания.

В настоящее время зарегистрировано немало антиостеопоретических препаратов, некоторые из них нам давно и хорошо известны, другие появились сравнительно недавно (таблица 2).

Почему именно бифосфонаты получили титул золотого стандарта в лечении остеопороза? Это обусловлено их высокоселективным действием на костную ткань. Бифосфонаты связываются с гидроксипатитом кальция именно на той поверхности, которая подвержена резорбции. И точкой приложения этих препаратов являются остеокласты, кстати, самые крупные клетки в нашем организме, клетки, которые вырабатывают лизосомальные ферменты, способные рассасывать кость. Клеточный механизм действия бифосфонатов заключается в прямом ингибировании активности и подвижности остеокластов и в блокировании их связывания с костной тканью. Помимо антирезорбтивного действия, бифосфонаты обладают способностью

Таблица 1. Рекомендации по лечению остеопороза

МПК (Т-критерий)	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
+2 до -1 SD	Норма	Низкий	Диета, упражнения
-1 до -2.5 SD	Остеопения	Умеренный	Препараты Са, витамина D
Более -2.5 SD	Остеопороз	Высокий	Препараты патогенетического лечения
Более -2.5 SD + переломы	Тяжелый остеопороз	Очень высокий	Препараты патогенетического лечения максимально интенсивно

В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

стимулировать образование новой кости. Важно отметить и то, что бифосфонаты положительно влияют на механическую прочность кости. Антирезорбтивная активность бифосфонатов различна. Азотсодержащие бифосфонаты – более сильные ингибиторы остеокластической активности и остеолиза, чем препараты первого поколения, не содержащие в своей структуре атомов азота. Говоря об ибандронате, можно с уверенностью отметить две клинически важные вещи. Во-первых, это один из наиболее активных бифосфонатов (таблица 3). Во-вторых, эффективность ибандроната зависит от его общей дозы, а не от режимов его применения. Клиническая эффективность ибандроната была подтверждена результатами целого ряда многоцентровых исследований. Доказано, что ежедневный прием ибандроната достоверно снижает риск переломов тел позвонков на 62%, а внепозвоночных переломов – на 69%, и это касается больных с высоким риском переломов. Таковы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования BONE. Очень важно, что ибандронат увеличивает массу и плотность кости в местах повышенной нагрузки – в позвоночнике, бедре. У ежедневного приема бифосфонатов есть одна, скажем так, особенность: далеко не все пациенты способны придерживаться такого режима в течение длительного времени (рисунок 1). Приверженность больных остеопорозом лечению – это особая проблема. Мой знакомый профессор, клиницист, серьезный человек и к тому же дама, страдающая остеопорозом, через 4-5 месяцев приема хорошего препарата при встрече со мной сказала: «Послушайте, а он не помог, я не чувствую никаких перемен к лучшему...» К сожалению, она не одинока. «Я не вижу эффекта» – довольно типичная причина прекращения приема препаратов. Но у нее за эти 4-5 месяцев переломов не было? Нет! Вот это и



Таблица 2. Лечение остеопороза

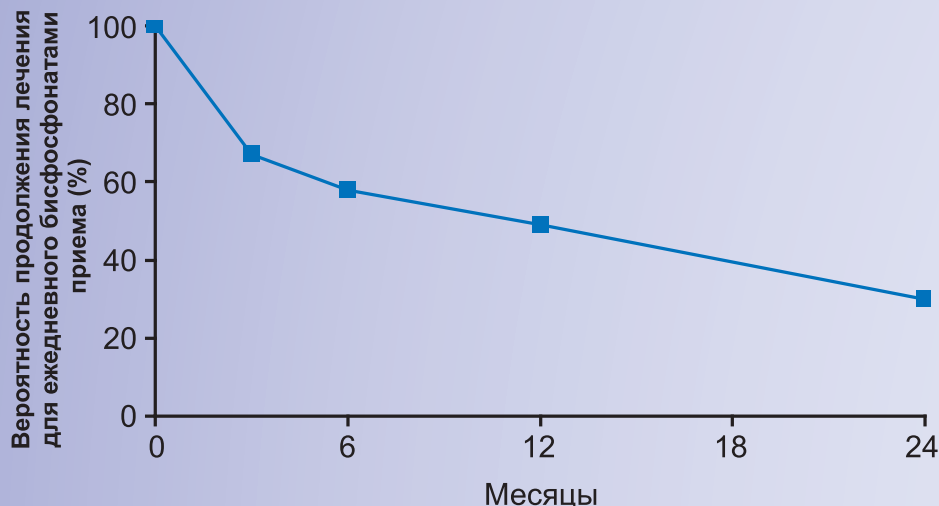
• Кальций и витамин D	Гормоны/агонисты гормонов
• ЗГТ	
• СМЭР (ралоксифен)	
• Кальцитонин	Антирезорбтивные средства
• Бисфосфонаты	
– ибандронат	
– этидронат	
– алендронат	
– ризедронат	Анаболические препараты
• ПТГ (1–34)	
– Фторид	
– Стронция ранелат	Средства, влияющие на оба процесса костного ремоделирования
• Комбинация	

Таблица 3. Антирезорбтивная активность бифосфонатов

-1x	-10x	-100x	>100-<1000x	>1000-<10000x	>10000x
этидронат	клюдронат тилудронат	памидронат неридронат	алендронат инкадронат олпадронат	ибандронат ризедронат	золедронат минодронат
H.Fleisch Bisphosphonates in bone disease, 2000					



Рисунок 1. Вероятность продолжения лечения бифосфонатами для ежедневного приема со временем снижается (~50% в течение 1 года)



Lombas C, et al. J Bone Miner Res 2001;16(Suppl. 1):S529

есть нужный нам эффект. Поэтому вопрос о наиболее удобном и приемлемом для пациентов режиме приема бифосфонатов можно считать совсем не праздным, а очень актуальным. В связи с этим очень интересны результаты двух крупных исследований препарата Бонвива (ибандроновая кислота). В исследовании BONE, помимо антирезорбтивной активности, оценивалось влияние на качество кости двух разных режимов приема ибандроната – ежедневного в дозе 2,5 мг и интермиттирующего, 20 мг, 12 раз каждые три месяца. Пациентам надо было придерживаться обычных рекомендаций при назначении бифосфонатов: прием натощак, в течение одного часа после приема препарата не принимать


горизонтальное положение. Запивать простой чистой водой, никакими соками, ибо эффективность будет снижаться.

Оказалось, что ежедневный прием и интермиттирующий терапевтически эквивалентны, разницы практически не было в показателях повышения минеральной плотности кости и снижения риска переломов. А переносимость препарата была такой же, как в группе плацебо, что для приверженности лечению тоже немаловажно.

Все это открывало очень интересные перспективы, которые были подтверждены в ходе двойного слепого сравнительного исследования MOBILE. Были рандомизированы 1609 женщин постменопаузального периода, сравнивались показатели эффективности и безопасности ежемесячного приема ибандроната с таковыми при его ежедневном приеме. Существенное повышение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничных позвонков наблюдалось во всех группах: 5,0%, 5,3%, 5,6% и 6,6% в группах ежедневного и ежемесячного приема (50 +50 мг, 100 мг и 150 мг) соответственно. Было подтверждено, что все ежемесячные режимы приема как минимум столь же эффективны, как и ежедневный, а кроме того, получены доказательства, что режим приема 150 мг ежемесячно по эффективности и безопасности даже

превосходил ежедневный прием препарата.

Отмечалось также существенное повышение МПК проксимального отдела бедра; прием 150 мг сопровождался самым выраженным эффектом. Отчетливое снижение уровня sCTX, биохимического маркера костной резорбции, наблюдавшееся во всех группах спустя 3 месяца от начала терапии, поддерживалось на протяжении всего периода наблюдения. Анализы результатов исследования продемонстрировали, что повышение МПК поясничных позвонков и бедра, а также уменьшение содержания sCTX в крови до определенной величины спустя 2 года достигалось у значительно большего числа женщин, получавших ибандронат по 150 мг ежемесячно, чем принимавших препарат ежедневно. Это чрезвычайно важное обстоятельство, поскольку повышение МПК позвонков и снижение уровня биохимических маркеров резорбции кости являются независимыми прогностическими факторами эффективности в плане профилактики перелома. Ибандронат хорошо переносился, частота нежелательных явлений во всех группах была примерно одинаковой.

Таким образом, режим ежемесячного перорального приема ибандроната может обеспечить большую эффективность благодаря потенциально большей приверженности лечению. При анонимном опросе 71% пациенток отдали предпочтение ежемесячному приему. Такое выраженное предпочтение пациентками ежемесячного режима приема препарата Бонвива способно трансформироваться в более высокую приверженность терапии. Это позволяет нам сделать предположение о том, что ежемесячный прием ибандроната дает дополнительные преимущества над современными стратегиями лечения, в частности, над еженедельным приемом препарата. Ежемесячный прием ибандроната с большой долей вероятности сможет обеспечить эффективное и удобное для пациенток лечение постменопаузального остеопороза. 



Программа ОСТЕОПОРОЗУ – НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!



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

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

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

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

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

www.osteoporosu.net

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию



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



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

И.В. КУЗНЕЦОВА

кафедра акушерства
и гинекологии
№ 1 лечебного
факультета ММА
им. И.М. Сеченова

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ РЕЖИМЫ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ:

Обсуждение проблемы контрацепции с практикующими акушерами-гинекологами неизменно сопровождается возникновением целого ряда вопросов чисто прикладного значения. Наибольшее количество таких вопросов относится к теме использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в пролонгированном режиме, причем в самых разных аудиториях эти вопросы звучат в одних и тех же формулировках. Возможно, ответы, которые мы попытались дать, основываясь на результатах собственных и почерпнутых в литературе исследований, а также на клиническом опыте – собственном и коллег, предвосхитят некоторые из вопросов и позволят практикующим врачам шире пользоваться пролонгированными контрацептивными режимами.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

В чем состоят контрацептивные преимущества пролонгированных режимов?

Современные низкодозированные и микродозированные комбинированные противозачаточные препараты обеспечивают высокую контрацептивную эффективность при соблюдении правил приема. В реальной жизни женщины, особенно начинающие пользователи, нередко забывают вовремя принять таблетку, и эти пропуски снижают контрацептивную эффективность КОК. Особенно высок риск спонтанной овуляции при пропуске таблеток в дни, близкие к запрограммированному 7-дневному безгормональному интервалу, ведь за недельный промежуток в приеме КОК прогестин, обеспечивающий противозачаточный эффект, полностью элиминируется из организма. Следовательно, увеличение длительности приема таблеток, как и сокращение безгормонального интервала, позволяет увеличить надежность контрацепции. Этот результат продления приема КОК демонстрируется по индексу Перля, который оказывается примерно ниже при использовании пролонгированных режимов по сравнению со стандартной схемой.

Еще одно преимущество пролонгированного режима приема КОК состоит в повышении комфортности метода. Некоторые пользователи, особенно категория социально активных женщин, вынужденных большое количество времени проводить в разъездах, а также спортсмены, балерины и т.д., предпочитают сами регулировать время появления менструальных кровотечений. У этих женщин пролонгированные режимы приема КОК особенно популярны.

При каких заболеваниях рекомендуется использовать пролонгированные режимы?

Пролонгированные режимы рекомендуются с лечебной целью в тех ситуациях, когда необходимо добиться максимального подавления фолликулогенеза, стероидогенеза в яичниках и/или избежать гормональных флуктуаций. К заболеваниям, требующим подобного вмешательства, относятся эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, синдром поликистозных яичников, предменструальный синдром, дисменорея. Этот список можно расширить, если в патогенезе или симптоматике заболевания выявляется отчетливая зависимость от гормональных флуктуаций.

Почему пролонгированный режим предпочтительнее для женщин с эндометриозом?

Эндометриоз является гормонозависимым заболеванием, и в его патогенезе задействована гиперэстрогения. Более значительное снижение секреции эстрадиола яичниками предполагает использование КОК в пролонгированном режиме. Кроме того, симптомы эндометриоза, особенно боль, часто характеризуются ярко выраженной зависимостью от менструального цикла. Подавление гормональных флуктуаций, таким образом, помогает в большей степени нивелировать симптомы эндометриоза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ ВРАЧЕЙ

Все КОК одинаково приемлемы для использования в пролонгированных схемах или есть какие-то предпочтения?

Предпочтения, безусловно, существуют, и они определяются двумя обстоятельствами: возможностью наилучшего обеспечения контроля менструального цикла и преимуществами КОК в том или ином лечебном аспекте. Исходя из первого обстоятельства, к применению в пролонгированном режиме рекомендуются низкодозированные, а не микродозированные КОК. Второе обстоятельство определяет выбор, к примеру, Жанина при эндометриозе, Ярины при предменструальном синдроме и так далее.

Какой вариант пролонгированного режима (63 + 7; 189 + 7 и т.д.) лучше?


Наилучшим окажется тот вариант пролонгированного режима, который позволит максимально эффективно контролировать цикл и/или добиться максимального лечебного эффекта. Необходимо учитывать и пожелания самой пациентки иметь или полностью исключить менструальноподобные кровотечения отмены. С позиций контрацепции и лечения никакой разницы между вариантами пролонгированных режимов нет.

Обязательно ли строго придерживаться длительности приема таблеток, кратной 21-му дню?

Традиционно продолжительность того или иного режима рассчитывается умножением на то или иное число стандартной 21-дневной длительности. Причиной такого выбора является никак не физиологическое обоснование, а элементарное удобство непрерывного приема блистеров, содержащих 21 таблетку. В принципе продолжительность пролонгированного режима может быть любой, не кратной 21 дню, а, в идеале, индивидуально подобранной для каждой женщины.

Такой индивидуальный подбор можно осуществлять, ориентируясь на кровотечения прорыва. Первое правило, которого необходимо придерживаться, – это минимальная длительность использования КОК, равная 21 дню. По окончании 21-го дня пациентка продолжает прием таблеток из следующего блистера неопределенно долго, вплоть до начала кровяных выделений. Второе правило предусматривает отмену КОК при появлении кровяных выделений на фоне пролонгированного приема. Таким образом, мы превращаем кровотечение прорыва в кровотечение отмены. После 7-дневного перерыва возобновляем прием таблеток, используя те же правила. Длительность циклов будет разной, но не менее 21-го дня, а приверженность женщины методу повысится. Перерывы в приеме таблеток пациентка также может делать по собственному желанию, когда ей удобнее иметь кровотечение отмены, не забывая при этом о соблюдении минимальной 21-дневной длительности цикла и максимальном 7-дневном перерыве.

Какой перерыв между пролонгированными циклами следует делать (7 дней или меньше)?

Семидневный перерыв – это максимально возможный перерыв в приеме таблеток. Безгормональный интервал, превышающий 7 дней, снижает противозачаточную эффективность препарата. Интервалы менее 7 дней допустимы в пролонгированных циклах так же, как и при стандартном приеме препаратов. Для получения кровотечения отмены достаточно 3-дневного перерыва, следовательно, промежутки между циклами могут составлять от 3 до 7 дней. 

Как долго можно использовать КОК в пролонгированном режиме?

Для достижения контрацептивных целей КОК в пролонгированном режиме можно назначать столь же долго, сколь и по стандартной схеме, то есть сколько существует необходимость в контрацепции и предпочтение женщины использовать пролонгированный режим.

Как долго необходимо назначать КОК в пролонгированном режиме, если преследуются лечебные цели?

Общая продолжительность приема КОК не регламентируется режимом. Предположим, планируя лечение гиперпластических процессов эндометрия, мы назначаем 6 стандартных циклов приема препарата. Этому курсовому лечению будет эквивалентно, к примеру, 2 пролонгированных 63-дневных цикла. Таким образом, общая длительность лечения укорачивается за счет безгормональных интервалов при сохранении суммарной курсовой дозы введенного лекарственного средства.

В некоторых случаях мы выбираем другой способ планирования лечения. Например, при эндометриозе для получения достаточного эффекта гормональная терапия должна продолжаться не менее 6 месяцев. Используя пролонгированные циклы, мы не укорачиваем общий курс лечения и добиваемся оптимальных результатов.

Итак, курсовая длительность лечения выбирается исходя из особенностей заболевания, вне зависимости от того, стандартный или пролонгированный режим используется.

Часто ли во время пролонгированного приема КОК, по сравнению со стандартным использованием, появляются кровотечения прорыва? Как к ним относиться?

Так называемые кровотечения прорыва, возникающие во время приема гормональных препаратов, обусловлены особенностями физиологической реакции слизистой оболочки тела матки на непрерывное введение прогестинов. Этинилэстрадиол отчасти компенсирует эту реакцию, обеспечивая стабильность эндометрия, но при использовании пролонгированных режимов отсутствуют перерывы в приеме прогестинов, и их влияние на эндометрий усиливается. В результате непрерывное применение любых препаратов, содержащих прогестины, сопровождается повышенной частотой кровотечений прорыва. Относиться к ним нужно как к закономерной реакции организма на прием гормонов и не расценивать их в качестве признака нездоровья или недостаточного противозачаточного эффекта.

Частота кровотечений прорыва при использовании КОК сопоставима с таковой при применении чисто прогестагенной контрацепции. Сравнить этот показатель с частотой кровотечений прорыва при использовании стандартных режимов не очень корректно по причине наличия закономерных кровотечений отмены у женщин, принимающих КОК по стандартной схеме. Оценка контроля цикла при использовании КОК проводится следующим образом: определяется количество дней кровотечения/кровомазанья за 3 месяца приема препарата вне зависимости от режима применения. При этом под кровотечением подразумевают те кровяные выделения из половых путей, которые требуют двух и более гигиенических средств в день, а под кровомазаньем – выделения, для которых достаточно одного гигиенического средства в течение дня. Если количество дней кровотечения/кровомазанья за 3 месяца уложилось в 3 недели, то это соответствует дням кровотечения в нормальном менструальном цикле и расценивается как норма, вне зависимости были ли это кровотечения прорыва или кровотечения отмены.

Превышение количества дней кровотечения/кровомазанья, выходящее за пределы 21 дня, встречается практически с одинаковой частотой (менее 20%) при использовании стандартных и пролонгированных режимов приема КОК. В таких случаях следует оценить, кровотечение или кровомазанье составляет основу такого превышения. Если кровомазанье – дополнительных мер обычно не требуется, потому что эндометрий чаще всего сам адаптируется к новому гормональному статусу в течение 2-3 месяцев. Если кровотечение – могут потребоваться дополнительные меры по обеспечению стабилизации эндометрия.

Что можно использовать при появлении кровяных выделений на фоне пролонгированного приема КОК?

В случае необходимости дополнительного обеспечения стабильности эндометрия можно применять те же методы, которые рекомендуются во время кровотечений прорыва на фоне чисто прогестагенной контрацепции. Например, провести 5-7-дневный курс лечения доксициклином, особенно актуальный для женщин с анамнестическими данными о воспалительных заболеваниях органов малого таза. Основным эффектом доксициклина при этом будет не антибактериальное действие, а способность влиять на экспрессию в эндометрии матричных металлопротеиназ. Именно эта способность позволяет использовать антибиотик доксициклин для контроля менструального цикла при кровотечениях прорыва.

Нестероидные противовоспалительные средства в средних терапевтических дозах также являются методом выбора. Участие медиаторов воспалительной реакции в реализации кровотечений прорыва делают такой выбор патогенетически обоснованным. Возможно использование витаминно-антиоксидантов, например, витамина Е (до 600 мкг/сутки), аскорбиновой кислоты (до 1 г/сутки), рутина, в том числе в виде комплексных препаратов (аскорутин, положительно влияющего на сосудистую стенку, до 16 таблеток/сутки). Данная группа препаратов может назначаться и как монотерапия, и в комплексе с другими лекарственными средствами.

Кровоостанавливающие средства (викасол, дицинон, транексам) применяются при обильных кровяных выделениях.

Наконец, приемлемым методом борьбы с кровотечениями прорыва является увеличение дозы используемого КОК на 1-2 таблетки с последующим уменьшением, как это осуществляется при проведении гормонального гемостаза.

Что делать, если во время перерыва в приеме КОК не наступает менструальноподобное кровотечение отмены?

Аменорея может оказаться следствием выраженного действия прогестагенного компонента КОК на эндометрий, и тогда ее не следует расценивать как патологический симптом. Чаще такой вариант аменореи наблюдается при использовании Жанина. В случаях, когда Жанин назначается с лечебной целью при эндометриозе, аменорея может считаться даже хорошим признаком, отражающим достаточное прогестагенное действие диеногеста.

Возможно развитие аменореи в результате гиперторможения секреции гонадотропинов в гипоталамо-гипофизарной системе и, следовательно, фолликулогенеза с резким снижением синтеза собственных гормонов. Такая реакция наблюдается с частотой, соответствующей популяционной частоте функциональной гипоталамической аменореи и, вероятнее всего, возникает у предрасположенных лиц. Гиперторможение встречается одинаково редко при использовании стандартного или пролонгированного режима. В течение 2-3 месяцев после отмены КОК менструальный цикл обычно спонтанно восстанавливается. Если этого не происходит, необходимо провести обследование, направленное на поиск причины аменореи. Реакции гиперторможения в анамнезе при условии спонтанного восстановления менструального цикла не являются противопоказанием к назначению КОК в любом режиме.

Также при аменорее необходимо исключить беременность, особенно в случае, если наблюдались ошибки пользователя или заболевания ЖКТ, связанные с возникновением диареи (пропуск таблеток, прием таблеток позже необходимого времени и т.д.).


Нет ли повышенной опасности при использовании пролонгированных режимов в отношении повышения уровня пролактина, а также нарушения функции щитовидной железы или возникновения (усугубления) симптомов мастопатии?

Результаты проведенных к настоящему времени исследований не выявили никакой разницы по риску возникновения указанных отклонений при использовании стандартных или пролонгированных режимов. В отношении мастопатии пролонгированные схемы, вероятно, более благоприятны, поскольку мастопатия является одним из заболеваний, зависимым от гормональных флуктуаций. Что касается масталгии, мастодинии и других симптомов эстрогензависимой задержки жидкости, то разницы в частоте их проявления, как побочного эффекта приема пролонгированных и стандартных схем КОК, не было выявлено. ➡

Как консультировать пациенток, которым рекомендуется пролонгированный режим?

Если женщина обращается по поводу контрацепции, следует объяснить ей преимущества стандартного и пролонгированного режима и предоставить свободу выбора. В случае лечебных показаний к пролонгированному приему КОК режим выбирает врач, но этот выбор должен быть аргументирован перед пациенткой, за которой сохраняется право отказа от предложенного метода и предпочтения обычной схемы. При согласии женщины использовать пролонгированный режим для контрацепции или лечения выбирается оптимальный вариант режима по длительности цикла, безгормональному интервалу. Некоторым пациенткам, особенно тем, кто уже имел опыт пользования КОК, можно сразу предложить индивидуальный подбор схемы. В любом случае оптимизация режима будет проводиться при последующих визитах пациентки.

Контроль менструального цикла обязательно следует обсудить при назначении пролонгированного режима. Суть кровотечений прорыва должна быть объяснена с особым акцентом на закономерность их появления. Для уточнения индивидуальной реакции на непрерывное введение гормонов пациентка должна вести менструальный календарь в течение всего времени приема КОК (хотя это пожелание распространяется абсолютно на всех женщин репродуктивного возраста, в том числе и не принимающих никакие лекарственные средства). Кровотечение и кровомазанье обозначаются в менструальном календаре разной штриховкой. Через 3 месяца на повторном визите проводится оценка менструального календаря и оптимизируется схема приема.

Естественно, что при обращении пациентки до истечения 3 месяцев все возникшие у нее вопросы, в том числе и по контролю менструального цикла, решаются, исходя из конкретной клинической ситуации. По аспектам переносимости, безопасности, лечебным эффектам наблюдение женщин, получающих КОК в стандартном и пролонгированном режимах не отличается. 



Пролонгированные режимы имеют свои преимущества и показания. Возможность их назначения определяется психологическими характеристиками женщины, особенностями ее репродуктивной системы, в том числе имеющимися заболеваниями. Не в меньшей мере вероятность назначения КОК в пролонгированном режиме зависит от врача, от знания особенностей влияния пролонгированного приема гормональных препаратов на организм и от умения

донести эту информацию до пациентки. Способность ориентироваться в огромном разнообразии лекарственных средств и применяемых схем позволяет врачу предложить действительно индивидуальное решение по контрацепции и лечению. Пролонгированный прием КОК – один из методов контрацепции и терапии, в умелых руках расширяющий возможности предохранения от беременности и восстановления репродуктивного здоровья.

Календарь мероприятий на II полугодие 2009 года

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

9 СЕНТЯБРЯ

Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике и лечению

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии ГМУ УД Президента РФ

23 СЕНТЯБРЯ

Гастроэнтерология

Руководители: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

21 ОКТЯБРЯ

Офтальмология

Руководитель: профессор **С.Э. Аветисов**, главный специалист по офтальмологии ГМУ УД Президента РФ, директор НИИ глазных болезней РАМН

11 НОЯБРЯ

Эндокринология

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

18 НОЯБРЯ

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

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

25 НОЯБРЯ

Дерматология

Руководитель: профессор **О.Л. Иванов**, главный дерматовенеролог ГМУ УД Президента РФ

2 ДЕКАБРЯ

Нарушение системы гемостаза в практике акушера-гинеколога

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии ГМУ УД Президента РФ

9 ДЕКАБРЯ

Хирургия, анестезиология, реаниматология

Руководитель: профессор **Е.И. Брехов**, заместитель главного хирурга ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой хирургии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

23 ДЕКАБРЯ

Кардиология (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

Контрацепция как способ сохранения

Сегодня много говорится об улучшении демографической ситуации в стране с помощью увеличения рождаемости. Но акушеры-гинекологи отлично знают, что во главе угла стоит не бездумное воспроизведение себе подобных, а грамотное планирование будущей беременности, в котором далеко не последнюю роль играет своевременное применение контрацепции. Об актуальности данной проблемы региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» Жанне Королевой рассказывает заместитель директора Уральского НИИ Охраны материнства и младенчества, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, д.м.н., профессор Надежда Васильевна Башмакова.



Н.В. Башмакова, д.м.н., профессор, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа

Надежда Васильевна, расскажите, пожалуйста, есть ли изменения в демографической ситуации в нашем регионе?

Процессы, касающиеся вопросов репродуктивного здоровья, в Уральском Федеральном округе соответствуют общероссийским: количество абортс снижается и это замечательно. Нельзя же столько времени говорить на эту тему в школе, вузах, дома, в лечебных учреждениях, в прессе – и не иметь при этом никакого результата. Мы не просто достигли снижения числа абортс, а «вошли в плато», когда количество прерванных беременностей все еще выше, чем на Западе, и снижается очень медленно, зато характеризуется стабильностью.

Мы все больше становимся европейской страной. Наше население начинает понимать, что европейским канонам должна соответствовать не только одежда, но и здоровье, поддержание которого не в последнюю очередь зависит от половой грамотности. В развитых странах охват контрацепцией в три раза больше, чем в среднем по России, соответственно и число абортс там в три раза меньше.

Это результат информационно-просветительской работы?

В некоторых странах, уделяющих большое внимание демографической ситуации, на общенацио-

нальном уровне принимаются достаточно жесткие решения. Например, в Японии, где из-за Второй мировой войны и двух атомных взрывов возникли проблемы с демографией, было решено не прерывать первую беременность вне зависимости от возраста будущей матери. И этот принцип по-прежнему соблюдается, хотя после войны прошло немало десятилетий. В Японии впервые забеременевшая женщина, решившаяся на аборт, становится изгоем – ее осуждает семья, она, пусть негласно, но подпадает под ограничения при приеме на работу. С помощью такой дискриминации японское общество борется за свое репродуктивное здоровье. В результате в этой стране частота рождения детей с гипоксией, родовой травмой крайне невелика – практика показала, что при выношенной первой беременности риск патологии снижается в разы.

При этом в Екатеринбурге девочкам до 14 лет в 100% случаев абортс делают по медицинским показаниям, подросткам 15-17 лет – в 84%. Для нас непригодны японские принципы?

В России возраст беременной девушки до 15 лет сам по себе является медицинским показа-

нием для абортс. По достижении 15-летнего возраста она уже сама может принимать решение о судьбе беременности и сохранности собственного здоровья. Но я, имея большой опыт в этой области, считаю, что ни в 15, ни в 16 лет наши подростки не готовы принимать самостоятельные решения, и очень важно, чтобы поддержку и правильный совет они получили в семье. Хотя, к нашей радости, основная масса подростков уже осведомлена о том, что абортс вреден.

Мы не можем остановить уже развивающиеся процессы – в частности, раннее начало половой жизни среди юных россиян. У нас пока еще модно начинать половую жизнь в 13 лет, в подростковой среде это служит поводом для гордости. Но в развитых странах ранняя сексуальность подростков пошла на спад – там уже пережит этот период, престижным считается сохранение девственностью до определенного периода и, соответствен-

репродуктивного здоровья

но, способность вовремя родить здоровых детей.

К сожалению, в нашей стране такого убеждения пока нет. Хотя сейчас мы, акушеры-гинекологи, чувствуем очень большую поддержку со стороны Церкви. Что характерно, все конфессии единодушны в том, что прерывать беременность нельзя. Другой вопрос, что у них нет общего мнения по допустимым методам предохранения – часть из них выступает и против применения контрацептивов. По моему же личному мнению, из двух зол – аборт или контрацепция – последнее все-таки меньше.

На кого еще врачи могут рассчитывать в борьбе за репродуктивное здоровье нации?

По моему глубочайшему убеждению, будет значительно больше толку, если за работу по пропаганде планирования беременности и применения контрацептивов станут отвечать не медики, а специально привлеченные волонтеры. Как это делается во всем цивилизованном мире: волонтеры целенаправленно обучают и оплачивают их социальную работу. Сейчас на российском рынке труда кризис, но многие до сих пор не соглашаются мести улицы. Так почему бы этих людей не направить за небольшую плату продвигать, например, идеи контрацепции в подростковой среде?! Только повернув дело таким образом, мы добьемся отклика у людей. Но, повторюсь, волонтеров следует предварительно обучить, чтобы они сами разбирались в вопросе.

Однако, как показало анкетирование, проведенное недавно среди студентов Уральской государственной медицинской академии, даже в этой, казалось бы, просвещенной среде познания о контрацепции крайне слабы.

Да, к нашему глубочайшему удивлению выяснилось, что большинство студентов предпочитает барьерные методы, а надежные

и в большинстве своем безвредные гормональные методы контрацепции используют только 20% студентов IV курса и 29% студентов VI курса. Более того, многие студенты-медики продолжают пользоваться таким способом контрацепции, как прерванный половой акт – на IV курсе 36%, на VI курсе – 50%.

На вопрос о том, какие гормональные контрацептивы известны сегодня учащимся медицинского вуза, вообще никакого ответа не дали 43% студентов IV курса и 16% студентов VI курса. И это студенты, у которых пройден курс фармакологии.

Мировой наукой уже доказано, что для этого контингента пользователей наиболее оптимальными являются микро- или низкодозированные гормональные контрацептивы. К ним относятся не только оральные препараты, но и накожный пластырь, и вагинальное кольцо, имеющие высокую эффективность при минимальных рисках применения. Исследование УГМА показало, что именно об этих защитных средствах студенты имеют крайне слабое представление, хотя они могут и должны рекомендоваться к использованию молодежи – особенно в случаях, когда половая жизнь начинается в очень юном возрасте.

Не вредит ли при этом назначение гормональных контрацептивов девочкам-подросткам в период формирования половой функции?

Именно этот вопрос я специально задавала медицинскому советнику компании Jeparpharm по направлению «Гинекология» доктору Томасу Циммерманну – признанному специалисту в области биохимии и патофизиологии и одному из крупнейших в Европе исследователей в области гормональной контрацепции. Профессор, приехавший с докладом в октябре минувшего года на Урал, поделился опытом применения

низкодозированных гормональных препаратов, разработанных специально для подростков и молодых женщин. Он заверил, что минимальные дозировки гормональных составляющих не оказывают на молодой организм никакого негативного влияния, обеспечивая при этом защиту от нежелательной беременности, близкую к 100%. Я склонна доверять его мнению – немцы очень щепетильны в отношении качества фармакологической продукции, они двадцать раз все проверят и лишь потом выпустят препарат на рынок.

Однако наличие качественного препарата не гарантирует его повсеместной распространенности. Особенно в сельских территориях Среднего Урала, где и размах информационной кампании, и уровень доходов населения значительно ниже.

Я бы не сказала, что наша периферия настолько отсталая и запущенная. В Свердловской области, ➔



Проблема рождения недоношенных детей не в последнюю очередь связана с абортными, которые делали их матери

как в промышленном регионе, очень много крупных городов и мало глухих деревень. Бичом отдаленных поселков является не низкая информированность о методах контрацепции, а проблема подросткового алкоголизма и низкой занятости молодежной среды, прямым следствием которых и являются незапланированные беременности.

Главной же трагедией поселков и деревень является то, что в узком кругу ежедневно общающихся между собой людей факт беременности молодой девушки до сих пор вызывает осуждение и негативное отношение. В результате беременность до последней возможности скрывается от врачей и родни, а поздний аборт небезопасен в любом возрасте, зачастую приводя впоследствии к бесплодию.

Что касается информированности по вопросам репродуктивного здоровья – она примерно одинакова по территории всей области и всего округа, поскольку средства массовой информации есть везде. А вот возможности реализовать свои знания у молодежи разных территорий различны из-за разницы в материальном положении жителей города и села.

Но откуда подросток 13-15 лет может взять средства на контрацептивы?

А где они берут деньги на сигареты? Профессор В.Е. Радзинский недавно докладывал на заседании Комитета по охране здоровья Госдумы результаты своих исследований на основании анонимных анкет. По его данным, сегодня средний возраст начала курения в России составляет 10-11 лет, в 11 лет дети впервые пробуют алкоголь, с 12-13 ведут активную половую жизнь. Правда, эти опросы проводились в Москве, и их результаты не могут считаться характерными для всей страны.

Тем более актуален вопрос: ведется ли в этом направлении какая-то работа с родителями?

Именно родители и школьные педагоги должны рассказать ребенку о половой жизни, ее

опасностях и мерах защиты от негативных последствий. И разъяснение жизненных ценностей юному существу – задача не акушеров-гинекологов и уж подавно – не венерологов. Активно внедряясь с вопросами контрацепции в среду подростков до 15 лет не очень рекомендуется с этических позиций. Этим самым мы пробуждаем у подростков интерес к «взрослой жизни». Зато с 15 лет мы можем выходить в старшие классы школ, в колледжи, техникумы и вузы, читая лекции подросткам, что и делают городской и областной Центры планирования семьи. Был период, когда педагоги буквально в штыки приняли идею полового воспитания и заявили, что данная информация пробуждает у детей интерес к темам, которые их не должны еще волновать. Сейчас запрет снят, и врачи спокойно читают подросткам в школах лекции по половому воспитанию с одобрения семей.

Какое решение вы, как главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, можете предложить для сохранения репродуктивного здоровья наших подростков?

Мне хотелось бы, чтобы в Свердловской области развивались государственные программы профилактики нежеланной беременности у подростков. А уж если подросток попал в беду, то необходимо произвести прерывание беременности самым щадящим образом, к которому в настоящее время относится медикаментозный аборт с применением антипрогестеронов. Это достаточно дорогая технология, но если применить ее в рамках государственной программы и осуществить массовую закупку препарата именно для подростков, то фирмы-производители предоставят значительные скидки. Я на эту тему уже разговаривала с представителями фармацевтических компаний – они готовы снизить цены, исходя из социальной значимости программы. И, по словам главного акушера-гинеколога Свердловской области, д.м.н. О.Ю. Севастьяновой, областное

министерство здравоохранения вновь внесло предложение о финансировании данного проекта на рассмотрение Правительства Свердловской области. Кроме того, Е.Б. Николаева, руководитель областного Центра планирования семьи, разработала протокол охраны репродуктивного здоровья населения Свердловской области, где заложены многие озвученные мной положения. Будут ли финансироваться эти разработки, сказать пока сложно из-за экономической нестабильности в стране. К сожалению, программы такого плана по закону переданы в ведение муниципалитетов, у которых не всегда достает понимания и финансовых ресурсов для их поддержки. Я знаю, что северные территории – ХМАО, ЯНАО, Тюмень – материально обеспечивают такие программы. Там социально незащищенные слои населения получают либо внутриматочные контрацептивы, либо гормональные. В Свердловской области примеры муниципалитетов, осуществляющих аналогичную деятельность, я, к сожалению, привести не могу.

Может ли наш регион рассчитывать на какую-либо поддержку со стороны или нам придется решать свои проблемы, ориентируясь исключительно на собственные ресурсы?

Не так давно в России осуществлялся первый этап проекта Европейского бюро ВОЗ «Безопасный аборт». В его рамках в трех регионах (Московской, Ивановской и Свердловской областях) проводилось стратегическое исследование по проблеме абортов – анкетирование представителей самых различных слоев населения, включая и медицинских работников. Полученные данные, в конечном счете, должны быть использованы для снижения количества абортов и обеспечения их безопасности. В ходе исследования, во-первых, выяснилось, что большинство людей, попавших в ситуацию нежеланной беременности, прибегают именно к медицинскому аборту, что можно уже расценивать как

особенность национальной репродукции. Во-вторых, оказалось, что большинство людей не знают о существовании безопасных аборт.

Вообще, несмотря на мнение врачей из Всемирной организации здравоохранения, мы считаем, что «безопасный» аборт – это фикция, и опасно любое прерывание беременности, особенно в позднем сроке. Я горжусь тем, что ни один врач в Свердловской области во время анкетирования не признал существования безопасных аборт. Специалистов ВОЗ это возмутило, а я считаю замечательным, что наши медики знают об опасности любого прерывания беременности и готовы убеждать пациенток воздержаться от этой процедуры.

Но, хотя мы признаем, что негативны последствия любого аборта, мы согласны со специалистами ВОЗ в необходимости по возможности снизить отрицательные результаты для здоровья людей, по каким-то жизненным обстоятельствам решившихся на этот шаг. Сейчас реализаторы программы готовят заключительную справку о том, какие слои населения более ориентированы на вынашивание беременности, а какие – на ее прерывание, насколько медицинские работники готовы к повсеместному внедрению медикаментозных аборт, как реагируют на эту идею органы управления. По всей видимости, результатом этой деятельности ВОЗ должно стать появление некой практической программы, которая обеспечит бесплатными медикаментозными абортами социально незащищенные слои населения и в первую очередь подростков.

Также они хотят добиться полного ухода в прошлое технологии кюретажа (соскоба), которая у нас все еще применяется сплошь и рядом вместо вакуум-аспирации, менее травмирующей стенки матки.

Мы пока не знаем, как это будет выглядеть в конкретном исполнении – возможно, для реализации проекта какие-то средства будут спущены по линии ВОЗ; рассчитывать на областной бюджет в



В НИИ ОММ продолжается активная работа по совершенствованию помощи недоношенным детям


этом плане в ближайшее время, конечно, не приходится.

Говоря об абортах, мы не можем умолчать об обратной стороне медали – об отказе от прерывания беременности в случаях, когда она показана по медицинским параметрам. В прошлом году в Екатеринбурге наблюдался значительный рост неонатальной смертности – в 1,55 раза. Рост смертности среди доношенных детей произошел за счет пороков развития (19 случаев против 11 в 2007 г.). При этом в пяти случаях женщины не состояли на учете по беременности вообще и родили детей с пороками, не совместимыми с жизнью. Половина будущих матерей, у которых инкурабельный порок развития плода был выявлен перинатально, отказались от прерывания беременности.

В НИИ Охраны материнства и младенчества мы с этим сталкиваемся достаточно часто: к нам постоянно поступают женщины, знающие о пороках развития плода, но отказывающихся от прерывания беременности. Нам приходится прикладывать не-

малые усилия для проведения щадящего родоразрешения таким матерям, а также связываться с детскими хирургами, чтобы, если это возможно, сохранить ребенку жизнь.

Общаясь с такими женщинами, я вижу, что инстинкт материнства даже сильнее инстинкта самосохранения, который считается преобладающим. Если женщина решила вынашивать ребенка, она зачастую не думает о себе и своем здоровье, все ее существо ориентировано на рождение малыша. К нам не единожды поступали женщины с последней стадией рака. Они знают, что обречены и что беременность ускорит их конец – но, несмотря на все наши попытки их переубедить, они вынашивают ребенка. Наверное, в основе этого лежит мысль: «После меня что-то останется, а мне все равно уходить».

Может быть, когда мы настаиваем на пропаганде контрацепции, именно эти женщины вселяют в нас уверенность в своей правоте. Материнский инстинкт неподвластен социальным и финансовым условиям, он неистребим. Но его реализация должна быть своевременной и желанной. 

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВЬЕ РОССИИ» В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

В условиях постоянного совершенствования диагностики и методов лечения заболеваний, а также разработок новых лекарственных препаратов все большее значение приобретает повышение профессионального уровня врачей. С этой целью был разработан образовательный проект «Здоровье России». Во всех регионах РФ при поддержке ведущих ученых страны планируется регулярно проводить научно-практические конференции для акушеров-гинекологов, эндокринологов, кардиологов, неврологов, урологов, гастроэнтерологов, дерматовенерологов, онкологов и др., на которых врачи смогут получить новейшую информацию по проблемам рациональной фармакотерапии, основанной на преимуществах доказательной медицины, формулярной системы и отработанных стандартах лечения. В частности, во втором полугодии 2009 г. пройдут конференции для акушеров и гинекологов в Тюмени, Казани, Краснодаре, Екатеринбурге, Самаре, Новосибирске, Уфе, Воронеже, Ярославле, Санкт-Петербурге.



28 апреля 2009 г. в рамках проекта «Здоровье России» в Санкт-Петербурге состоялась научно-образовательная конференция «Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии». Мероприятие было организовано группой компаний «МЕДФОРУМ» при поддержке Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга и Комитета по здравоохранению Ленинградской области.

В работе 4 секций конференции – «Инфекционная патология в гинекологии. Генитальные инфекции и здоровье женщины», «Онкогинекология. Вакцинопрофилактика рака шейки матки», «Репродуктивное здоровье женщины – новые возможности фармакотерапии», «Эндокринологическая гинекология. Современная контрацепция – новые технологии и подходы» – приняли участие более 200 врачей: акушеров-гинекологов, онкогинекологов, эндокринологов и врачей первичного звена здравоохранения.

Открыл конференцию главный акушер-гинеколог Комите-

та по здравоохранению Санкт-Петербурга Б.Н. Новиков.


Большой интерес вызвали доклады проф. А.М. Савичевой «Европейские подходы к диагностике и терапии репродуктивно значимых инфекций», проф. А.Ф. Урманчеевой «Эпидемиология рака шейки матки», проф. О.Н. Аржановой «Профилактика невынашивания беременности. Ведение преждевременных родов», проф. Н.И. Тапильской «Подходы к вакцинопрофилактике рака шейки матки», д.м.н. М.С. Зайнулиной «Особенности прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с тромбофилиями», д.м.н. И.Ю. Когана «Индукция овуляции. Проблемы. Решения», к.м.н. Карповой Е.А. «Инсулинорезистентность при синдроме поликистозных яичников».

Во время конференции состоялась активная дискуссия, которая продолжилась и в неформальной обстановке во время кофе-брейка.

У всех участников была возможность ознакомились с новинками фармацевтической отрасли, представленными ведущими отечественными и зарубежными компаниями – произ-

водителями лекарственных препаратов: SOLVAY PHARMA, Dr.Reddy's, «Гедеон Рихтер», «Фармсинтез», BESINS, VALENTA.

Компания «Гедеон Рихтер» организовала розыгрыш призов среди участников конференции. Победителям были вручены музыкальный центр, MP3 плееры, кожаные сумки, справочники «Регистр лекарственных средств России» и многое другое.

В ходе конференции были затронуты только самые актуальные темы акушерства и гинекологии. С целью освещения остальных вопросов было принято решение об организации ряда мероприятий в Санкт-Петербурге. Следующие конференции запланированы на 8 декабря 2009 г. и 21 апреля 2010 г. Для участия в них планируется привлечь ведущих специалистов, в том числе, из других регионов России. Рады будем видеть вас среди участников наших конференций! 

Группа компаний «МЕДФОРУМ».
Оргкомитет образовательных программ: (495) 234 07 34,
E-mail: forum@webmed.ru

НОВЫЙ



ФОСАВАНС®

алендронат/холекальциферол

УСИЛЕН ДЛЯ СИЛЫ КОСТИ

ВПЕРВЫЕ в составе одной таблетки один раз в неделю¹

- непревзойденное снижение частоты переломов позвоночника и бедра¹⁻³
- достоверное повышение уровня витамина D¹



†зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

*Подтверждено в отношении ФОСАМАКС®а (алендронат) Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей

Список литературы: 1. Данные Компании MSD 2. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P et al. Differing effects on hip and nonspine fracture risk reductions among N-containing bisphosphonates: Review and meta-analysis. Poster presented at the IOF World Congress on Osteoporosis, Toronto, Canada, 2-6 June 2006. 3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:570-578.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ФОСАВАНС®

Торговое название: ФОСАВАНС®
МНН или группировочное название: Алендроновая кислота/холекальциферол
Лечебная форма: таблетки
Состав: На 1 таблетку
Активные вещества: натрий алендронат - 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) и Витамин D3 100 000 МЕ† - 26,67 мг (соответствует 70 мг (2800 МЕ) холекальциферола).

3. ФОСАВАНС не следует принимать перед сном или перед подъемом с постели.
Рассеиваемая доза составляет 1 таблетку 70/70 мг 1 раз в неделю.
Пациентам следует дополнительно принимать препараты кальция и/или витамин D, если поступление этих веществ с пищей недостаточно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
ФОСАВАНС, как и другие бисфосфонаты, может вызвать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
У пациентов, получающих лечение ФОСАВАНСом, могут отмечаться такие побочные реакции, как изжога, язва и эрозия пищевода, изредка приводящие к возможному стенозу или перфорации пищевода.

MSD
121059, Москва, Россия, площадь Европы, 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон».
Тел.: (495) 941-8275, факс: (495) 941-8276
www.msd.ru
© Merck & Co. Inc., NJ, USA.
Все права защищены
01-09-FSP-2007-RUCB-09(W-207211)-JA

художественное изображение

Каждый день в России
рак шейки матки
уносит **17** жизней¹.

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Подумайте, застрахованы ли Вы и
Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми
типами вируса папилломы человека
(ВПЧ).² 8 из 10 женщин инфицируются
этим вирусом в течение жизни³, и
чаще - в молодом возрасте.²

Уже есть вакцина, которая
помогает предотвращать
заболевания, связанные с ВПЧ.²
Защитите своё будущее
уже сегодня!

**Обратитесь к Вашему
врачу или звоните по
тел.: 8-800-555-8888**

1. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182 - 92.

Для большей информации
по этому вопросу посетите сайт
www.hpv-vaccine.ru

Все, что возможно!



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.