

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в акушерстве и гинекологии

№ 1
январь 2009

Терапия постменопаузального остеопороза

Предменструальный синдром и гиперандрогения

Новые возможности современной контрацепции

Тема номера:

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Представляем Акласту

МОЩНАЯ ОСТЕОПРОТЕКЦИЯ обеспечивается ОДНОЙ инфузией в год¹

- Акласта характеризуется мощным остеопротективным эффектом и обеспечивает полную приверженность к лечению
- Значительное снижение риска переломов различных локализаций в течение 3 лет^{1,*,**}

70%

снижение риска переломов позвонков¹

41%

снижение риска переломов шейки бедра¹

25%

снижение риска внепозвоночных переломов^{1,**}

* По отношению к плацебо.¹

** Внепозвоночные переломы включают в себя: переломы запястья, ребер, предплечья, плеча, шейки бедра (исключая переломы пальцев и костей черепа).

Литература: 1. Aclasta SmPC. Novartis Pharma AG

АКЛАСТА. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полистироловом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной.

Показания.

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и неverteбральных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);
- Костная болезнь Педжета.

Дозы и способ применения.

Введение препарата следует проводить с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин.
Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата - 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год.
Для лечения болезни Педжета рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона - 100 мл раствора) однократно.
У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется коррекция дозы препарата.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата, или к любым бисфосфонатам.
- Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию.
- Беременность, период кормления грудью.
Дети и подростки до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения Акласты у данной категории больных не изучались).

Акласту не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), так как достаточного клинического опыта применения препарата у данной категории больных нет.

Меры предосторожности.

Перед применением Акласты следует определить уровень креатинина сыворотки крови. Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет.

При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию другими имеющимися нарушениями минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных.

Пациентам с болезнью Педжета следует принимать суточную норму кальция (как минимум - по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты.

Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска.

При применении бисфосфонатов, включая Акласту, иногда отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зометы (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. При необходимости проведения стоматологических манипуляций пациент должен проинформировать стоматолога о терапии препаратом.

Взаимодействие.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию).

Побочное действие.

Все нежелательные явления обычно были умеренно выражены и имели преходящий характер.

Постменопаузальный остеопороз и болезнь Педжета

Очень часто: повышение температуры тела - Часто: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром (очень часто - при болезни Педжета), озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание, дрожь.

Часто только при болезни Педжета: гипокальциемия, головная боль, дрожь.

Иногда: заторможенность (часто при болезни Педжета), парестезии, сонливость, тремор, обмороки, нарушения вкуса, диспепсия (часто при болезни Педжета), боль в животе, ощущение сухости во рту, заложенность, отек суставов, анорексия, конъюнктивит, боль в глазах, уевит, вертиго, сыпь, транзиторное повышение уровня креатинина в плазме крови, периферические отеки и жажда.

Редко: эписклерит, ирит.

При внутривенном введении бисфосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек, покраснение и отечность кожи и/или болезненность в месте введения.

Случаи развития остеонекроза (наиболее часто - челюсти) имели место в основном у онкологических пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, после экстракции зуба или иных стоматологических манипуляций.

В одном клиническом исследовании Акласты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо.

Форма выпуска.

Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полистироловом флаконе.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Регистрационное удостоверение № ЛС-002514 от 29.12.2006



Амбулаторно- поликлиническая практика – платформа женского здоровья

Всероссийская научно-практическая конференция



30 марта – 3 апреля 2009 года

Место проведения Конгресса

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

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Российское общество по контрацепции
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел.: +7 (495) 938 9211
Факс: +7 (495) 938 2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
www: 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

Редакционный совет:

Научный редактор журнала
д.м.н., профессор **В.Е. Балан**

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)

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 рекламе **З. Аникина**

менеджер по организации конференций **А. Зайцева**

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.

№ 1 январь 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: урогенитальные расстройства

В.Е. Балан, Л.А. Ковалева

Консервативная терапия недержания мочи: принципы поведенческой терапии **6**

предменструальный синдром

В.Е. Балан

Возможности применения натурального комплекса на основе имбиря при цефалгической форме предменструального синдрома **12**

остеопороз

С.В. Юренева, В.П. Сметник, О.А. Якушевская

Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза **20**

фотодинамическая терапия ВПЧ

И.А. Аполихина, Е.Д. Денисова, Г.Н. Ворожцов, С.Г. Кузьмин

Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий **26**

венозная тромбоземболия

А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина

Тромбоземболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин **30**

клинические исследования

И.С. Сидорова, И.О. Макаров

Применение Актовегина у беременных с гестозом **44**

стандарты лечения

В.Е. Балан, Е.И. Ермакова

Смешанная форма недержания мочи: патогенез, диагностика и методы лечения **48**

форум (конференции, выставки, семинары)

Предменструальный синдром и гиперандрогения: современные концепции диагностики и лечения **54**

Новые возможности современной контрацепции **62**

опыт регионов

«Быть акушером и трудно, и радостно»
интервью с главным акушером-гинекологом Тульской области **Н.Н. Гранатович** **68**

Сульфат магния защищает недоношенных детей от церебрального паралича

Согласно заключениям специалистов, благодаря добавкам сульфата магния можно сократить случаи опасного заболевания, которое в настоящее время затрагивает примерно одного ребенка из каждых 500 новорожденных и одного из десяти малышей, родившихся на сроке менее 28 недель беременности. Впервые акушеры предположили нейрозащитную функцию магния в начале 90-х годов прошлого века. Современный систематический обзор включал более 6 тыс. младенцев. Австралийские медики Университета Мельбурна говорят, что сульфат магния можно медленно вливать в организм через вену или сделать инъекции в мышцу. По их мнению, существует достаточно доказательств положительной роли магния для защиты младенческого здоровья.

Неизвестно, каким образом магний защищает мозг, но элемент имеет важное значение для функционирования многих процессов, поддерживающих нормальную работу клеток. Также магний предотвращает активность опасных молекул, повреждающих или уничтожающих клетки, и улучшает кровоток при некоторых условиях, объясняют врачи. Они предлагают применять до-родовую терапию магнием для беременных женщин, особенно при наличии риска преждевременных родов. Хотя существуют определенные побочные последствия использования магния, включая потливость, тошноту, рвоту, головные боли и учащенное сердцебиение, клиницисты не зафиксировали увеличения случаев основных осложнений у матерей в связи с терапией.

Источник: Ami-tass.ru

Ученые создали крем, предотвращающий заражение генитальным герпесом

Американские ученые утверждают, что смогли создать крем, который защитит от заражения генитальным герпесом, сообщает ВВС. По статистике более полумиллиарда людей в мире являются носителями вируса генитального герпеса. Распространение этого заболевания очень сложно остановить. Уникальный крем, разработанный учеными, пока тестировался только на мышах и показал хорошие результаты, которые позволяют предположить, что можно будет предотвратить заражение этим заболеванием при половом контакте и у людей, сообщили исследователи. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Cell Host and Microbe». Вирус генитального герпеса может также передаваться от матери к ребенку при рождении, подвергая младенца опасности повреждения головного мозга и даже смерти, если заболевание не лечить. По мнению ученых, такой крем мог бы стать отличным средством для предотвращения распространения генитального герпеса среди людей. Планируется испытание препарата на людях, а также дальнейшие работы и, возможно, создание подобного крема для защиты от заражения ВИЧ-инфекцией.

Источник: <http://medinform.net>

Клиническая значимость фетальной магнитно-резонансной томографии

Французские врачи в журнале «Пrenатальная диагностика» отмечают высокую значимость проведения МРТ головного мозга в эмбриональном периоде с целью диагностики структурных аномалий развития.

Уже более 20 лет прошло с начала использования в медицине МРТ – бесспорно значимого инструментального метода диагностики, но реальный вклад этого метода в диагностику состояния нервной системы у плода пока мало оценен. Французские врачи в своей статье «Значимость фетальной церебральной МРТ в диагностике структурных аномалий развития» отмечают значимость МРТ-исследования в изучении мозга эмбриона, важные аспекты, которые позволяет определить МРТ-исследование дополнительно к проведению ультразвукового сканирования. На основании данных обзора литературы и собственных наблюдений, врачи отмечают особую клиническую значимость МРТ-исследования во II и III триместрах беременности. Статья опубликована в журнале «Prenat Diagn.», 2009; Jan 20.

Источник: [Здоровье девочки](http://Здоровье_девочки)

Химикаты, содержащиеся в коврах и пищевой упаковке, снижают возможность забеременеть

Вещества, которые обычно присутствуют в пищевой упаковке, коврах и мебельной обивке, могут привести к нарушению репродуктивной функции женщины, считают американские исследователи. Ученые провели исследование, в котором измерили уровень химического вещества perfluorinated (PFs) в крови у 1240 женщин. Оказалось, что женщинам, у которых уровень этого вещества был выше, сложнее было забеременеть. Исследование было опубликовано в журнале «Human Reproduction». PFs широко используется в промышленности, так как придает продукции термостойкие, влагостойкие свойства, а также стойкость к загрязнениям. Однако высокие концентрации этого вещества могут поражать органы жи-

вотных и человека, а также задерживаться в организме на длительный срок, утверждают исследователи.

Специалисты разделили участниц исследования на четыре группы, в зависимости от уровня вещества в крови, чтобы изучить влияние PFs на репродуктивную функцию женщины. Оказалось, что женщины с наиболее высоким уровнем PFs в среднем пытались забеременеть на год дольше, чем женщины с самым низким уровнем химиката в крови, также у женщин с высоким уровнем наблюдался нерегулярный менструальный цикл. Ученые полагают, что PFs оказывает негативное влияние на гормональный фон женщины.

Источник: <http://medinform.net>

Низкий уровень PAPP-A и риск негативных акушерских и неонатальных исходов

Среди беременных с низким уровнем PAPP-A (протеина плазмы крови, ассоциированного с беременностью) в I триместре беременности при зуплоидной беременности по характеру эмбрионального роста во II триместре беременности можно предсказать негативные акушерские и неонатальные исходы. Таковы данные исследователей из Нью-Йорка.

В исследование были включены все беременные, у которых показатель PAPP-A в I триместре беременности был ниже 5 процентиля и которым проводилось УЗИ в I и II триместрах беременности. Были исключены многоплодные беременности и беременности с анеуплоидией или другими аномалиями развития, которые были выявлены до или после рождения ребенка. Также сравнивали беремен-

ности с наличием или отсутствием ультразвуковых признаков задержки роста плода. В результате в исследование были включены 239 пациентов с низким показателем PAPP-A, у 25 из которых была отмечена задержка роста плода в сроках 18-24 недели беременности. Во всех этих 25 случаях были отмечены отставание в росте плода в III триместре беременности, гестационная гипертензия, преждевременные роды, низкий вес при рождении, оценка по шкале Апгар на первой минуте менее 7 баллов, необходимость использования интенсивной терапии или даже летальные исходы (относящиеся к новорожденным).

По данным «Ultrasound Obstet Gynecol». 2009.

Источник: Здоровье девочки

Дефицит витамина D во время беременности 4-кратно повышает риск кесарева сечения

Недосток витамина D в организме женщины значительно повышает вероятность проведения кесарева сечения во время родов, обнаружили медики Бостонского университета (США).

В течение 2 лет акушеры изучали 253 женщин, 17% из которых перенесли кесарево сечение. Исследование показало, что низкие концентрации витамина (< 37,5 нмоль/л) ассоциировались с высоким риском кесарева сечения.

Как подсчитали врачи, беременные женщины, не получающие адекватных уровней витамина D, в 4 раза чаще рожали детей с помощью хирургической операции. По словам доктора Майкла Голика, низкие дозы витамина также вызывают мышечную слабость и неоптимальную работу мышечных функций – предположительно именно это является основной причиной, объясняющей данную связь. Кроме того, витамин D уже давно доказал свои важные свойства для поддержания как костно-мышечной массы, так и для регулирования комплекса гормонов, помогающего иммунной системе правильно функционировать. Поэтому солнечный свет, регулярное потребление молочных продуктов и рыбьего жира – основных источников витамина D, послужат не только профилактикой рахита и артрита, но и позволят защитить здоровье матери и ребенка.

Источник: Ami-tass.ru

Пассивное курение приводит к нарушению репродуктивной функции

Пассивное курение повышает риск возникновения бесплодия и выкидыша, сообщили американские исследователи.

Сигаретный дым содержит токсины, которые оказывают негативное влияние на ген, ответственный за деторождение. Поэтому пассивные курильщицы чаще всего оказываются бесплодными либо склонны к выкидышам.

Ученые провели исследование, в котором обследовали около 4,8 тысяч некурящих женщин, которые имели проблемы с зачатием и вынашиванием ребенка. Опрос показал, что 40% из них в детстве и юности пассивно курили более 6 часов в день.

Оказалось, риск того, что девочки, вдыхавшие дым куривших родителей, будут иметь проблемы с зачатием, в 1,27 раза больше, чем у детей, дышавших чистым воздухом. Если же пассивное курение продолжалось и в подростковом возрасте, то этот показатель увеличивается до 1,3 раза. Количество выкидышей у женщин этой категории риска на 12,4% больше. Исследование было опубликовано в журнале «Tobacco Control».

По мнению исследователей, причиной такой взаимосвязи является то, что дым сигареты содержит токсические вещества, которые предположительно на генетическом уровне негативно влияют на репродуктивную функцию женщины. В результате во взрослом возрасте нарушается гормональный фон, что может привести к бесплодию или к неспособности выносить ребенка.

Источник: medicinform.net

Частота возникновения внематочной беременности и использование вспомогательных репродуктивных технологий

Трансвагинальное ультразвуковое исследование, выполненное на раннем этапе опытным специалистом, является очень важным в своевременном определении наличия внематочной беременности. Сальпингоэктомия, или селективная редукция эмбриона, является одним из эффективных методов лечения, включающего удаление внематочной и сохранение маточной беременности.

В Китае было проведено ретроспективное исследование за 2002-2007 гг., в котором выявлялись случаи наличия внематочной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Из 1476 беременностей в 12 слу-

чаях была выявлена гетеротопическая беременность. 9 пациенткам была проведена сальпингоэктомия, а 2 пациенткам – редукция эмбриона под контролем ультразвука, 1 пациентке было проведено лечение и проспективное наблюдение. После проведения операции у 4 пациенток маточная беременность продолжала развиваться до срока своевременных родов, а в двух случаях роды произошли на сроке 35 недель беременности. Таким образом, пролонгирование беременности произошло в 66,7% случаев.

По данным «Arch Gynecol Obstet.»; 2009.

Источник: Здоровье девочки

Консервативная терапия недержания мочи: принципы поведенческой терапии

В.Е. БАЛАН,
д.м.н., профессор,

Л.А. КОВАЛЕВА,
м.н.с.

НЦАГиП им.
акад. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Недержание мочи у женщин, мужчин и детей представляет серьезную проблему во всем мире. Стеснительность и отношение женщин к проблеме как к неотъемлемому признаку старения, приводит к тому, что цифры не отражают истинной распространенности заболевания (16).

В настоящее время проведение эпидемиологических исследований по изучению недержания мочи у женщин представляет большой интерес ввиду социальной, экономической и психологической значимости. Согласно данным зарубежных авторов, распространенность недержания мочи в США достигает 37%, в Европе – 26%, в Англии – 29% (3, 9, 20). По данным Д.Ю. Пушкаря, распространенность недержания мочи среди женщин России составляет 38,6%. Больше половины из них (57,3%) постоянно отмечали симптомы инконтиненции, лишь 4% из них обращались за помощью к специалисту, остальные считали подобное состояние вполне допустимым либо игнорировали и скрывали его. Следует отметить, что среди женщин, которые целенаправленно обращались к врачу с симптомами недержания мочи, только 2% получили квалифицированную медицинскую помощь.

Согласно исследованиям И.А. Аполихиной, частота недержания мочи у жительниц мегаполиса увеличивается с 8,7% у 25-34-летних, до 33,6% у женщин старше 55 лет, при этом преобладает стрессовый тип. С возрастом увеличиваются симптомы

ургентности и доля императивного и смешанного типов недержания мочи за счет снижения стрессового типа (с 90 до 71%). У 80% женщин продолжительность заболевания составляет до 5 лет, у 10% – более 10 лет, у половины женщин недержание мочи происходит эпизодически, у четверти – постоянно (3).

Недержанием мочи считается ее подтекание, что резко ограничивает социальную активность пациентки и неприемлемо для нее с гигиенической точки зрения. По терминологии Международного общества по удержанию мочи (ICS) недержанием мочи считается подтекание мочи, выявляемое в процессе осмотра: оно может быть уретральным и экстрауретральным. ICS рекомендует рассматривать следующие формы недержания мочи (18):

1) ургентное недержание мочи – непроизвольная утечка мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию, обусловленного сокращением детрузора во время фазы наполнения мочевого пузыря;

2) стрессовое недержание мочи (недержание мочи при напряжении) – непроизвольная утечка мочи при напряжении, кашле, чихании;

3) смешанное недержание мочи – сочетание ургентного и стрессового компонентов;

4) парадоксальная ишурия – недержание мочи от переполнения;

5) энурез – любая непроизвольная потеря мочи;

6) ночной энурез – жалобы на потерю мочи во время сна;

7) внеуретральное недержа-

ние мочи – выделение мочи помимо мочеиспускательного канала, проявляется при наличии свищей, дивертикула уретры, врожденных аномалий развития.

Наиболее часто встречающиеся типы недержания мочи – стрессовое, ургентное и смешанное. На долю остальных типов недержания мочи приходится от 5 до 10% случаев.

Ургентное недержание мочи относят к проявлению гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). ГМП – клинический синдром, характеризующийся рядом симптомов:

- поллакиурией (учащенным мочеиспусканием) – более 8 раз в сутки;
- ноктурией – необходимостью просыпаться более одного раза ночью для мочеиспускания;
- ургентностью (императивными позывами) – непреодолимым позывом помочиться;
- ургентным недержанием мочи – эпизодами потери мочи при императивном позыве.

В основе синдрома ГМП лежит детрузорная гиперактивность – уродинамическое понятие, обозначающее непроизвольные спонтанные или спровоцированные сокращения детрузора во время фазы наполнения. В настоящее время выделяют две основные формы детрузорной гиперактивности: нейрогенную и идиопатическую (2, 13). *Нейрогенные* причины развития ГМП предполагают нарушение иннервации мочевого пузыря вследствие неврологических заболеваний и повреждений. Выделяют супраспинальные поражения

(болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инсульт и др.) и супрасакральные поражения (остеохондроз, спондилоартроз позвоночника, грыжа Шморля, миеломенингоцеле и др.). К факторам риска *идиопатической* (ненейрогенной) детрузорной гиперактивности относят возрастные изменения, инфравезикальную обструкцию, миогенные и анатомические изменения пузырно-уретрального сегмента, а также сенсорные нарушения. Современной теории патогенеза идиопатической формы ГМП включают следующие звенья: повышение содержания коллагена 1 и 2 типов в стенке мочевого пузыря; снижение плотности холинергических нервных волокон; ишемия гипертрофированной стенки мочевого пузыря и развитие трофических нарушений; апоптоз гладкомышечных клеток, повреждение и дегенерация нервных окончаний; активизация немиелинизированных С-волокон и потеря контроля над центрами мочеиспускания. Согласно миогенной теории ГМП, выпячивание клеточных мембран с присоединением их к соседнему миоциту и удлинением межклеточных промежутков приводит к повышенному возбуждению детрузора. Вследствие ишемии стенки мочевого пузыря происходит повышение синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelium growth factor, VEGF), снижение синтеза трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor, TGF- β), что вызывает усиление синтеза коллагена, дегенерацию сосудов и нарушение податливости стенки мочевого пузыря.

Важно отметить участие в физиологических и патологических процессах мочевого пузыря таких веществ, как вазоактивный кишечный полипептид, нейропептид Y, оксид азота и АТФ.

В последнее время все большее внимание уделяется роли уротелия в патогенезе ГМП (9, 21). Уротелий представляет собой активную секреторную ткань, которая реагирует на различные стимулы, включая пассивное растяжение и воздействие токсинов. При этом

высвобождаются медиаторы, изменяющие чувствительность центростремительных нервных волокон. Уротелий передает информацию о наполнении подлежащим нервным и мышечным тканям. Взаимосвязь этих структур осуществляется благодаря ионным каналам и медиаторам. В уротелии содержатся рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF), брадикинина, нейрокинина, аденозиновые, адренергические, никотиновые, мускариновые, протеазные, пуринергические рецепторы подтипа P2X и P2Y, а также эпителиальные натриевые каналы и каналы TRP – TRPV1, TRPV2, TRPV4 и TRPM8. Дефекты рецепторов уротелия или медиаторов вносят свой вклад в патогенез интерстициального цистита и гиперактивности детрузора. Исследования миофибробластов субуретериального слоя выявили наличие интерстициальных клеток (interstitial cells, ICs) мочевого пузыря, что расширяет представление об уротелии как о сенсорной структуре. Эти клетки формируют синцитий, связанный между собой, чувствительный к воздействию экзогенной АТФ и расположенный в непосредственной близости от нервных структур, обеспечивая идеальный сенсорный процесс. Уротелиогенная гипотеза ГМП предполагает повышение количества интерстициальных клеток в структуре уротелия – миофибробласт, что приводит к гиперчувствительности детрузора.

Стрессовое недержание мочи провоцируется и инициируется состояниями, при которых повышается внутрибрюшное давление (кашель, чихание, смех, подъем тяжести). Потеря мочи происходит вследствие увеличения интравезикального давления над максимальным уретральным при отсутствии активности детрузора. Важная роль

в процессе удержания мочи уделяется анатомической и функциональной интеграции уретры и шейки мочевого пузыря. В основе истинного недержания мочи при напряжении лежит неполная передача внутрибрюшного давления на проксимальную уретру вследствие ее смещения из интраабдоминальной позиции в зону максимального гидродинамического давления (7, 15).

Основную роль в генезе недержания мочи играют три фактора: наследственность, социальный фактор и образ жизни больного. Согласно классификации факторов риска недержания мочи R. Vignr, выделяют predisposing, провоцирующие и способствующие факторы. Основным принципом в выборе тактики и метода лечения недержания мочи заключается в необходимости устранения влияния провоцирующих и способствующих факторов заболевания перед назначением патогенетической терапии. Производится коррекция и лечение сопутствующей патологии: эстрогендефицитных состояний, инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта.

Удержание мочи как в состоянии покоя, так и при напряжении осуществляется взаимодействием трех механизмов (6, 14):

- 1) сопротивлением в покое многофакторного замыкательного механизма мочевого пузыря и уретры;
- 2) стабильностью уретральной анатомической поддержки, включающей мышцы тазового дна и мочеполовую диафрагму, которые обеспечивают определенное положение мочевого пузыря и сохраняют неподвижность пузырно-уретрального сегмента;
- 3) адекватной иннервацией всех перечисленных компонентов.

Многофакторный замыкательный механизм обеспечивает адекватное повышение внутриуретрального давления одновременно с ростом давления в мочевом пузыре до значений, достаточных для поддержания положительного градиента уретрального давления при напряжении. Данный механизм называют



«внутренним сфинктером» мочевого пузыря и уретры (16). По данным ряда авторов, здесь имеет место сочетание гладких и поперечнополосатых мышечных волокон и компонентов слизистой, которые функционируют эквивалентно сфинктеру (5, 24).

Для создания положительного градиента уретрального давления, помимо описанных выше механизмов, необходимы полноценное состояние уретеля и наличие слизи в просвете уретры; эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры; сохраненный тонус гладкой мускулатуры уретральной стенки; полноценная васкуляризация уретры. При дефекте вышеперечисленных структур и механизмов возникают клинические признаки стрессового недержания мочи.

По мнению большинства авторов, основную роль в генезе недержания мочи играют три фактора: наследственность, социальный фактор и образ жизни больного (10, 12). Согласно классификации факторов риска недержания мочи, разработанной R. Wimp, в модификации выделяют предрасполагающие, провоцирующие и способствующие факторы.

ICS определяет **смешанное недержание мочи** как непроизвольное подтекание мочи при напряжении, чихании или кашле, сопровождающееся urgenцией. При проведении уродинамического исследования выявляется совокупность уродинамических признаков стрессового недержания мочи и детрузорной гиперактивности с наличием или без недержания мочи. Согласно данным международного исследования Prospective Urinary Incontinence Research (PURE, 2006), частота смешанного недержания мочи составляет 32%. Распространенность данной патологии у женщин увеличивается с возрастом, что связано с центральным и местным действием дефицита женских половых гормонов. Дефицит эстрогенов приводит к дегенерации нейронов, нарушению проводимости, изменению синтеза нейромедиаторов и нейропластичности, ишемии детрузора, апоптозу гладкомышечных клеток, прекращению пролифера-

ции уретеля, что в конечном итоге приводит к нарушению сократительной активности мышечных волокон детрузора и уретры (4).

Целью **диагностических мероприятий** является установление вида недержания мочи, определение степени тяжести, оценка функционального состояния мочевых путей, выявление возможных причин возникновения патологического процесса. *Клиническое обследование* включает сбор анамнеза, выяснение факторов риска, оценку дневников мочеиспускания и данных рад-теста, оценку гинекологического статуса (включая выявление раздражений, опрелостей наружных половых органов), проведение функциональных проб, лабораторные методы исследования (клинический анализ мочи, посев мочи и т.д.). При *ультразвуковом исследовании* уточняется дислокация уретровезикального сегмента, оценивается состояние внутренней поверхности слизистой оболочки, диаметр и площадь сечения мочеиспускательного канала, визуализируется внутренний «сфинктер» мочевого пузыря (8). *Уродинамическое исследование* позволяет оценить функцию мочевого пузыря и уретры, диагностировать такие состояния, как нестабильность уретры и гиперактивность детрузора, что позволяет выработать правильную лечебную тактику и избежать неоправданных хирургических вмешательств у пациенток с ГМП (8, 16).


Основной принцип в выборе тактики и метода лечения недержания мочи заключается в необходимости устранения влияния провоцирующих и способствующих факторов заболевания перед назначением патогенетической терапии. Производятся коррекция и лечение сопутствующей патологии: эстрогендефицитных состояний, инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта.

Консервативная терапия недержания мочи включает сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Основными группами лекарственных препаратов являются: М-холинолитики, лекарственные

средства (ЛС) комбинированного холинолитического и миотропного действия, α -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов, β -адреномиметики, НПВС, аналоги вазопрессина и блокаторы афферентных нервных волокон. Несмотря на клиническую эффективность этих групп препаратов, у пациентов часто возникают осложнения и побочные эффекты лечения. К ним относятся нарушение четкости зрения, снижение тонуса гладкомышечных органов и связанное с этим торможение перистальтики кишечника, тахикардия, в ряде случаев наблюдается воздействие ЛС на состояние ЦНС (сонливость) и др. Так, из-за развития побочных эффектов около 50% больных прекращают лечение оксibuтинином в течение первых 6 месяцев. К возможным осложнениям терапии любыми М-холинолитиками относится возможность развития нарушения сократительной активности детрузора, задержки мочи, уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности. Необходимо отметить, что прием данных групп ЛС противопоказан при беременности, лактации и ряде соматических заболеваний (11, 23).

К немедикаментозным методам лечения недержания мочи относится поведенческая терапия. *Поведенческая терапия* – комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания. Показанием к проведению поведенческой терапии является планируемая или настоящая беременность, послеродовой период, транзиторные нарушения мочеиспускания в любом возрасте (при условии исключения инфекции), а также как часть комплексного лечения всех типов недержания мочи (3, 10, 19, 20).

Основными элементами поведенческой терапии являются:

- соблюдение диеты;
- изменение поведенческих факторов;
- использование адекватных, индивидуально подобранных гигиенических средств; 

MoliMed®

Урологические прокладки

Незаметное решение
деликатной проблемы

MoliMed® помогает
чувствовать себя уверенно и
вести активный образ жизни,
не меняя прежних привычек



Показания к применению:

- Недержание мочи
- Критические дни
- До и после родов
- После оперативных вмешательств

3-х слойная впитывающая подушка

Полное впитывание и равномерное
распределение жидкости, кожа
остается сухой



Изготовлено из дышащего материала

Уменьшает парниковый
эффект



Дерматологически протестировано



Нейтрализация запаха

Запах удерживается
молекулой CyDex

Антибактериальный эффект

Сохранение благоприятного
для кожи pH 5.5



Бесплатная горячая линия: 8 800 505 12 12
www.paulhartmann.ru; www.molimed.ru



- упражнения для укрепления мышц тазового дна.

Пациентам с симптомами недержания мочи рекомендуется ограничить потребление кофе, чая, газированных напитков, шоколада, острой и соленой пищи, а также оптимизировать объем потребляемой жидкости до 1500-2400 мл в сутки.

Большое внимание уделяется подбору гигиенических средств. Основными требованиями, предъявляемыми к современной специальной гигиенической продукции для пациентов с недержанием мочи, являются: способность быстро впитывать и удерживать мочу в течение нескольких часов; возможность длительного сохранения сухости поверхности (чтобы не вызывать раздражения кожи); анатомическое соответствие; удобство ношения, комфортность, незаметность под одеждой; препятствие распространению неприятного запаха (17). Этим требованиям полностью удовлетворяют специализированные прокладки **Молимед** (компания-производитель – «Пауль Хартманн»), разработанные специально для больных с недержанием мочи.

Важным звеном поведенческой терапии являются упражнения для мышц тазового дна. Еще в 1948 г. калифорнийский гинеколог Арнольд Кегель разработал и предложил комплекс упражнений по укреплению мышц тазового дна для женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи (22). Данный метод включает последовательные сокращения и расслабления мышц тазового дна. В отечественной медицине заслуги от введения лечебной физической культуры в акушерскую и гинекологическую практику принадлежат гимнасту Тур-Брандту. Д.О. Отт (1955) предлагал проводить «укрепление тазовых мышц, имеющих непосредственное отношение к укреплению положения всего полового аппарата». Существует несколько авторских разновидностей тренировок мышц тазового дна – лечебная физкультура по Д.Н. Атабекову, гимнастика по Ф.А. Юнусову, С.А. Ягунову, М.В. Елкину, Ш.Я. Микеладзе и др. (1). Все методики объединены общей целью – восстановление тонуса мышц тазового дна, коррекция замыкательной функции сфинктеров уретры, восстановление нормальных анатомических соотноше-

ний между шейкой пузыря, уретрой и симфизом.

Было показано, что эффективность тренировок повышается при групповых занятиях, где женщина убеждается в распространенности проблемы, что приводит к повышенной мотивации на устранение симптомов недержания мочи. Такие занятия проводит специально обученный персонал, владеющий знаниями о генезе недержания мочи и навыками специальных упражнений, а также обученный методике БОС.

Таким образом, поведенческая терапия не имеет противопоказаний и побочных действий и может применяться как самостоятельно, так и в комплексном лечении недержания мочи. Представляется важным создание школ поведенческой терапии, где пациентки смогут получить емкую и доступную информацию о генезе заболевания и методах лечения, консультацию специалистов по всем звеньям поведенческой терапии. Проведенные мероприятия оказывают лечебное и профилактическое действие, повышают качество жизни и социальную адаптацию пациенток с недержанием мочи. 

Литература

1. Абрамченко В.В. Лечебная физкультура в акушерстве и гинекологии (Текст) / В.В. Абрамченко, В.М. Болотских // ЭЛБИ-СПб, 2007. С. 9-20, 127-131.
2. Аль-Шукри С.Х. Непроизвольные сокращения детрузора и клиническое течение гиперактивности мочевого пузыря (Текст) / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, А.С. Аль-Шукри // Малоинвазивные методы диагностики и лечения в современной урологии: материалы 4-й Международной науч.-практ. конф. СПб., 2007. С. 20-22.
3. Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин (Текст): дисс. ... докт. мед. наук. / И.А. Аполихина. М., 2006. С. 323.
4. Балан В.Е. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения (Текст) / В.Е. Балан, З.К. Гаджиева // Русский медицинский журнал. 2000; № 7: 14-16.
5. Вишневецкий Е.Л. Урофлоуметрия (Текст) / Е.Л. Вишневецкий и др. М.: Печатный город, 2004. 220 с.
6. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии (Текст): дисс. ... канд. мед. наук / З.К. Гаджиева. М., 2001.
7. Ермакова Е.И. Оптимизация малоинвазивных методов лечения стрессового недержания мочи у женщин в климактерии (Текст): дисс. ... канд. мед. наук. / НЦАГиП РАМН; Е.И. Ермакова. М., 2006.
8. Краснополский В.И. Диагностические возможности трехмерной эхографии в определении нормальной анатомии мочевого пузыря (Текст) / В.И. Краснополский // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000; № 2: 66-69.
9. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря (Текст): дисс. канд. мед. наук / СПб мед. акад.; И.В. Кузьмин. СПб, 2007.
10. Кулаков В.И. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин: данные эпидемиологического исследования 4336 женщин (Текст) / В.И. Кулаков, И.А. Аполихина, А.Д. Деев // Акуш. и гин. 2005; № 3: 32-36.
11. Кулаков В.И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии (Текст) / В.И. Кулаков, В.Н. Серов // Литера, 2005. С. 643-648.
12. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи (Текст) / О.Б. Лоран // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Ярославль, 21-24 мая 2001. М. С. 21-41.
13. Мазо Е.Б. Синдром гиперактивности мочевого пузыря: вопросы патогенеза и диагностики (Текст) / Е.Б. Мазо, М.Е. Школьников, П.П. Моисеев // Консилиум медуком. 2006; экстравыпуск: 3-5.
14. Переверзев А.С. Ультразвуковая и магнито-резонансная характеристики тазовых нарушений при стрессовом недержании мочи (Текст) / А.С. Переверзев, Д.В. Щукин, В.Н. Якубовский // Пленум Правления Росс. Общества урологов: материалы. М., 2001. С. 135-136.
15. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) (Текст): дисс. докт. мед. наук / В.Д. Петрова. М., 2005. С. 149-176.
16. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин (Текст) / Д.Ю. Пушкарь, Л.М. Гумин // Медпресс-информ, 2006. С. 24-49.
17. Туркина Н.В., Филленко А.Б. Общий уход за больными: Учебник. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. С. 202-209.
18. Abrams P. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society (Text) / P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall // Neurourology and Urodynamics. 2002; Vol. 21: 167-178.
19. Brostrom S. Pelvic floor muscle training in the prevention and treatment of urinary incontinence in women – what is the evidence? (Text) / S. Brostrom, G. Lose // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; Vol. 87: 384-402.
20. Cardozo L. Pregnancy and childbirth (Text) / L. Cardozo, D. Staskin // Textbook of female Urology and Urogynaecology – UK., 2002. P. 977-994.
21. Fry C. The urothelium in health and disease (Text) / Fry C. // Int. Continence Society 38th Annual Meeting. 2008. Workshop 16; Vol. 15.
22. Kegel A.H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles (Text) / A.H. Kegel // Am. J. Obstet. Gynecol. 1948; Vol. 56: 238.
23. Lai H. Selecting a medical therapy for overactive bladder. (Text) / H. Lai, T. Boone, R. Appell // Reviews in urology. 2002; Vol. 44: 28-37.
24. Pajoncini C. Clinical and urodynamic features of intrinsic sphincter deficiency (Text) / C. Pajoncini, E. Constantini, F. Guercini // Neuro-urology. 2003; Vol. 22: 264-268.



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

Возможности применения натурального комплекса на основе имбиря при цефалгической форме предменструального синдрома

В.Е. БАЛАН,

НЦАГиП им. акад.
В.И. Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Несмотря на то, что о симптомах предменструального синдрома (ПМС) было известно еще в древности, научные разработки в области этиологии, патогенеза, клиники и лечения ПМС начаты только около 70 лет назад.

Это значительный срок, однако до настоящего времени природа развития ПМС остается загадкой. Нет единства в результатах различных эпидемиологических исследований, все еще остается терминологическая путаница, пересматриваются диагностические критерии, нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПМС. Для лечения синдрома предложено огромное количество фармакологических средств, что вносит сумятицу в практическое здравоохранение.

По мнению J. Mortola, частота ПМС несколько увеличивается с возрастом и не зависит от социально-экономических, культурных и этнических факторов, не превышает 8,2-12% в популяции (17). Однако данные о распространенности уме-

ренных и тяжелых проявлений ПМС единичные, а разброс их колеблется от 8 до 32% (10, 11).

ПМС резко снижает качество жизни за счет снижения работоспособности женщины, ухудшения социальной активности, возникновения конфликтных ситуаций в семье, включая сексуальные отношения. У пациенток с ПМС в 9 раз снижается производительность труда, учащаются прогулы, конфликтные ситуации с партнерами по работе и в семье (9).

Диагноз ПМС коррелирует со значительным увеличением как прямых (стоимость медицинского обслуживания), так и косвенных (потеря производительности труда) затрат, что превышает 4 тыс. долл. на пациентку в год (9). Полагают, что в лечении нуждаются 20% женщин с ПМС, из них 8% с предменструально-дисфорическим расстройством (ПМДР).

Учитывая многообразие мнений о всех аспектах ПМС, консенсусом группы экспертов в 2007 г. разработаны новые диагностические кри-

терии ПМС (14).

1. **Диагностический код ICD (Международная классификация болезней):** ПМС должен быть включен в новый раздел «междисциплинарные диагнозы».

2. **Название:** только «предменструальный синдром» (различные сочетания симптомов или группы их могут являться частью синдрома).

3. **Определение:** ПМС – любой симптом или группа симптомов, появляющихся в течение лютеиновой фазы цикла и исчезающих после начала менструации и не являющихся усугублением течения другого хронического заболевания.

Многообразие симптомов (описано более 150), их разнообразное сочетание, различная степень тяжести делают диагностику ПМС достаточно сложной. Определение формы ПМС основано на выделении наиболее яркого лидирующего патологического симптома (2).

По лидирующему симптому выделяют **психовегетативную, отечную, цефалгическую и кризовую (синдром панических атак)** формы заболевания (2, 4, 5). Однако чаще всего эти симптомы носят комплексный характер.

Одна из самых тяжелых – **цефалгическая** форма ПМС. Ее ведущим симптомом являются головные боли самого различного характера: по типу мигреней; головные боли при напряжении (экстракраниальные); сосудистые головные боли (интракраниальные); сочетанные формы головных болей. Головные боли часто сочетаются с тошнотой,

Одна из самых тяжелых – цефалгическая форма ПМС. Ее ведущим симптомом являются головные боли самого различного характера: по типу мигреней; головные боли при напряжении (экстракраниальные); сосудистые головные боли (интракраниальные); сочетанные формы головных болей. Головные боли часто сочетаются с тошнотой, рвотой, дисменореей. Именно головные боли определяют тяжесть состояния женщин, крайне отрицательно влияют на качество жизни и настоятельно требуют выработки новых способов лечения.

рвотой, дисменореей. Именно головные боли определяют тяжесть состояния женщин, крайне отрицательно влияют на качество жизни и настоятельно требуют выработки новых способов лечения (3).

По данным зарубежных авторов, головными болями страдают 78% женщин и 68% мужчин. Самые частые виды цефалгии – мигрень и головные боли напряжения – чаще встречаются у женщин. Так, распространенность мигрени среди женщин в 3 раза выше, чем среди мужчин (3, 7, 8, 16, 21).

Представляется не совсем правильным относить головные боли к «физическим» симптомам, т.к. пациентки, страдающие циклическими головными болями в лютеиновую фазу цикла, полностью соответствуют критериям DSM-IV для постановки диагноза ПМС. В этих случаях крайне важно провести дифференциальную диагностику между цефалгической формой ПМС и менструальной мигренью. Очень часто возникает путаница в применении терминов *менструальная мигрень* и *цефалгическая форма предменструального синдрома*. На наш взгляд, цефалгическая форма предменструального синдрома – понятие более широкое, нежели менструальная мигрень в «чистом виде»: это всегда комплекс симптомов, а головная боль является лишь одним из них наряду с психовегетативными, эмоционально-психическими проявлениями, паническими атаками.

Мигрень относится к числу достаточно распространенных типов головной боли (ГБ). У женщин мигрень встречается в 3 раза чаще (в репродуктивном возрасте примерно у 27% женщин), чем у мужчин, и превышает частоту таких заболеваний, как сахарный диабет, остеоартрит и бронхиальная астма. Более чем у 50% женщин заболевание возникает впервые до 20 лет, нередко в период полового созревания. Как правило, обращаемость к врачам по поводу мигрени увеличивается в 20-25 лет и остается на этом уровне примерно до 40-летнего возраста. На частоту и характер проявлений

заболевания оказывают значительное влияние гормональные изменения, происходящие в динамике менструального цикла, в процессе беременности, в перименопаузе, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Помимо резкого снижения качества жизни, мигрень имеет важное медико-социальное значение, поскольку у женщин, страдающих определенными ее формами, в возрасте после 45 лет увеличивается риск ишемического инсульта (3, 4, 6, 7).

Менструальная мигрень. Согласно определению Международного общества по головным болям (12), менструальная мигрень (ММ) – это мигрень без ауры, которая подразделяется на две подгруппы:

1) «истинная ММ» – приступы ГБ возникают исключительно в перименструальные дни (за 2 дня до менструации и первые три дня после ее начала);

2) «мигрень, связанная с менструацией» – в 2/3 менструальных циклов приступы ГБ возникают в перименструальные дни, но могут отмечаться и в остальные дни цикла.

В популяции головные боли, связанные с менструальным циклом, встречаются примерно в 3% случаев, но среди женщин, страдающих мигренью, этот процент гораздо выше и достигает 35-51% (3, 4). Вероятно, именно эта форма мигрени практически совпадает с понятием *цефалгическая форма ПМС*.

В настоящее время патогенез ПМС представляется как результат взаимодействия между циклическими изменениями уровней яичниковых стероидов, центральными нейротрансмиттерами (серотонином, β-эндорфином, ГАМК) и вегетативной нервной системой, ответственной за развитие «соматических симптомов» (8).

К факторам риска возникновения ПМС относят:

- наследственность;
- психо-вегетативные нарушения, связанные с нейроэндокринными изменениями в пубертатном (нервная анорексия или булимия)

и послеродовом (послеродовая депрессия) периодах;

- вирусные инфекции;
- частые смены климатических зон (отдых «из зимы в лето» и наоборот);
- стрессовые ситуации;
- ожирение;
- инсулинорезистентность;
- прием алкоголя;
- дефицит кальция, магния;
- дефицит витамина В₆;
- погрешности в диете (злоупотребление соленой, жирной, острой пищей, кофе) (3, 5, 8, 13, 16, 18, 21).

Диагностика ПМС прежде всего включает ежедневную регистрацию симптомов в течение как минимум двух последовательных менструальных циклов. Это позволяет не только выявить взаимосвязь симптомов с динамикой менструального цикла, что важно для уточнения диагноза, но и определить, какие из них являются субъективно наиболее тяжелыми для пациентки.

Механизмы возникновения приступа мигрени крайне сложны и включают сосудистый, нервный и эндокринный компоненты. Сосудистые нарушения проявляются в резком сужении сосудов и уменьшении на 20-60% мозгового кровотока в безболевого периоде (предвестники или аура) и расширении преимущественно некоторых ветвей наружной сонной артерии в болевой фазе, когда через «порозную» сосудистую стенку в околососудистое пространство проникают местные «болевы» вещества: субстанция P, брадикинин, простагландины и др.

Причина нарушения центральной нервно-сосудистой регуляции – изменение обмена важнейших нейротрансмиттеров мозга, осуществляющих связь между нервными клетками (норадреналин и особенно серотонин), а также опиоидных пептидов и других биологически

активных веществ, влияющих как на функцию сосудов, так и на остроту восприятия боли. Как правило, при мигрени отмечается снижение порога болевой чувствительности. Большинство авторов указывают на наследственную предрасположенность к этому заболеванию, поскольку у 50-60% больных родители страдали истинной мигренью или различными формами вегетативно-сосудистых нарушений (1). Центральная нейроваскулярная дисрегуляция проявляется в развитии эндотелиальной дисфункции, нарушении метаболизма важнейших моноаминов мозга (особенно, серотонина) и эндогенной опиоидной системы и др. На эти механизмы половые гормоны оказывают выраженное модулирующее воздействие (15, 16, 17, 22).

По-видимому, головные боли по типу мигрени при ПМС являются результатом «неадекватного» ответа ЦНС на «нормальные» сдвиги уровней половых гормонов, поскольку не было выявлено отличий в абсолютных значениях половых гормонов по сравнению с женщинами, страдающими мигренью, не связанной с менструальным циклом. В ряде работ, проведенных еще в 70-е годы прошлого века, было убедительно показано, что именно снижение уровня эстрогенов в поздней лютеиновой фазе (менее 45-50 пг/мл) является начальным звеном в цепи других нейрогуморальных сдвигов и играет роль пускового фактора приступа головных болей по типу мигрени. Внутримышечное введение эстрогенов (но не прогестерона) непосредственно перед началом менструации, а также назначение эстрогенов в виде пластыря или геля в перименструальные дни ча-

сто купирует приступ головных болей по типу мигрени (1, 3, 15).

Безусловно, резкое снижение уровня эстрогенов не является единственным патогенетическим звеном головных болей по типу мигрени.

С появлением методов определения секреции простагландинов господствующей теорией цефалгии при ПМС, как и дисменореи, стала теория простагландиновых нарушений. Поскольку простагландины являются универсальными тканевыми гормонами, которые синтезируются практически во всех органах и тканях, нарушение их синтеза проявляется множеством различных симптомов. Так, дефицит простагландина E_1 может клинически проявляться депрессией, а избыток его может привести к аффективным расстройствам. В то же время влиянием простагландина E_2 объясняют патогенез головных болей по типу мигрени у женщин, страдающих ПМС, так как он сокращает интракраниальные и расширяет экстракраниальные сосуды (3, 4).

Простагландины (ПГ) – производные полиненасыщенных жирных кислот. Основным предшественником ПГ является арахидоновая кислота, из которой под влиянием энзима циклооксигеназы (ЦОГ1 и 2) образуются простагландины, простаглицлины и тромбоксан (4, 15).


ПГ известны не только как стимуляторы сократительной деятельности миомерия, но и как мощные вазоконстрикторы (ПГФ 2α) и вазодилататоры (ПГЕ2).

ПГ могут действовать и как гормоны: с током крови достигают сосудов и гладкой мускулатуры разных органов, вызывая в них спастические сокращения (спастические головные боли – мигрень, диарею,

тошноту, рвоту). У 25-30% женщин головные боли сочетаются с дисменореей, тошнотой и рвотой (4).

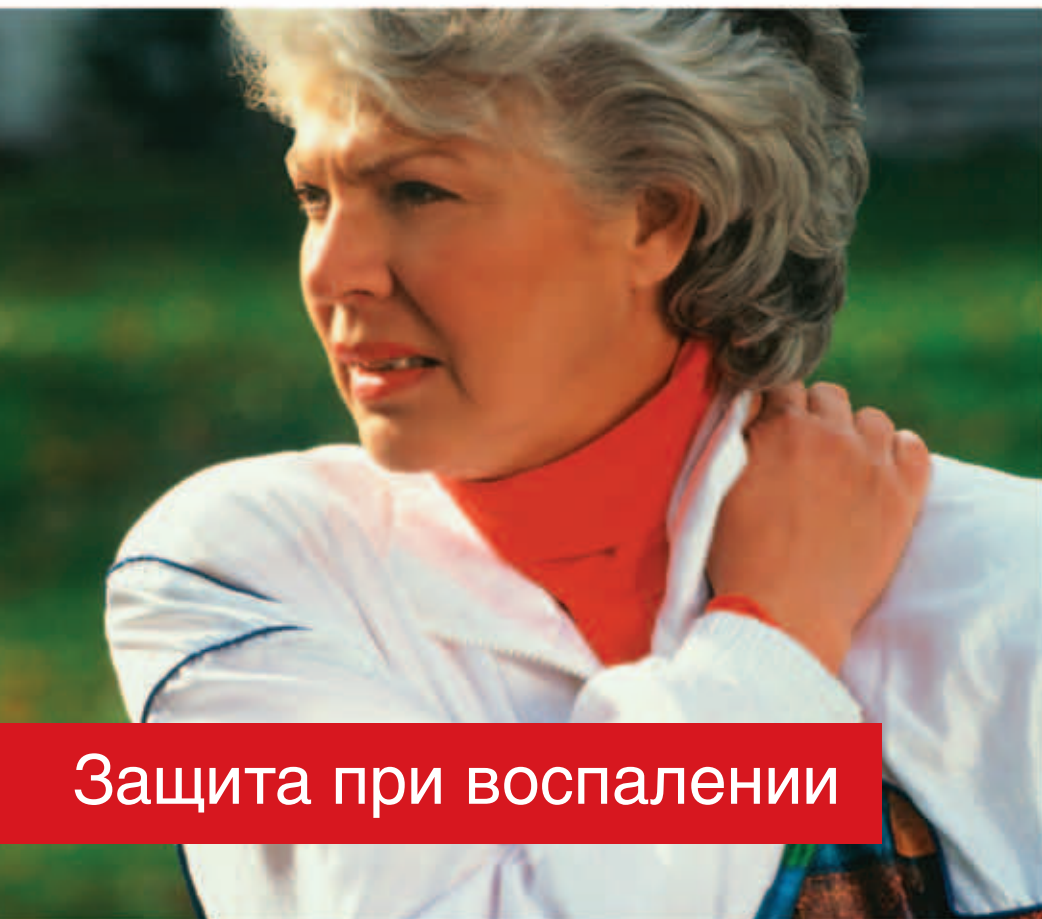
В последние годы появились убедительные данные, что, помимо ЦОГ1 и 2, существенный вклад в генез болевого синдрома может вносить другой фермент – липоксигеназа, служащая источником образования новой группы биологически активных веществ с еще более мощными констриктивными свойствами – это лейкотриены В 4 , С 4 , D 4 , E 4 (1, 3, 4, 18).

Уровень простагландинов в слизистой оболочке матки на протяжении второй (лютеиновая) фазы цикла увеличивается в 3 раза (максимальная концентрация отмечается в первые 48 часов менструации). Большое количество простагландинов, поступающих в кровотоки в этот период, участвуют в реализации приступа мигрени, приводят к появлению таких симптомов, как тошнота и рвота, болезненные сокращения матки. Поэтому менструальная мигрень часто сочетается с болезненными менструациями (1). Полагают, что снижение уровня половых гормонов в перименструальный период (поздняя лютеиновая и ранняя фолликулиновая фазы), а также повышение концентрации ПГ играют одну из ведущих ролей в патогенетических механизмах головной боли по типу мигрени и повышают чувствительность организма к воздействию провоцирующих факторов. Появление мигрени с менархе, наличие головной боли по типу мигрени при предменструальном синдроме в репродуктивном возрасте, развитие выраженных вазомоторных симптомов в перименструальной фазе и постменопаузе свидетельствуют о повышенной «чувствительности» таких женщин к изменению уровня половых гормонов (1).

При обследовании пациенток с ПМС нужно помнить, что некоторые соматические и психические заболевания обостряются в предменструальные дни, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями (2, 5): 

ПМС резко снижает качество жизни за счет уменьшения работоспособности женщины, ухудшения социальной активности, возникновения конфликтных ситуаций в семье, включая сексуальные отношения. У пациенток с ПМС в 9 раз снижается производительность труда, учащаются прогулы, конфликтные ситуации с партнерами по работе и в семье.

Зинаксин с Омега-3



Защита при воспалении

- **Зинаксин с Омега-3** - это комбинация натуральных компонентов: экстрактов 2-х видов имбиря и Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот
- Активные компоненты **Зинаксина** обеспечивают противовоспалительное действие и улучшают клеточный метаболизм
- **Зинаксин с Омега-3** производится по технологии направленного действия **liposar** для оптимальной доставки и усвоения компонентов



Технология направленного действия в очаге воспаления

Подробности на сайте www.zinaxin.ru

Информация предназначена для врачей, провизоров, фармацевтов.
Биологически активная добавка, не является лекарственным средством.
Св-во о гос.рег-ции №77.99.23.3.У.2824.3.05 от 21.03.2005г. Реклама.

Ferr^osan

- психические заболевания (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия);
- хронические заболевания почек;
- классическая мигрень, опухоли головного мозга, арахноидит (особенно головная боль по типу мигрени и при цефалгической форме ПМС);
- пролактин-секретирующая аденома гипофиза;
- кризовая форма гипертонической болезни;
- феохромоцитомы;
- заболевания щитовидной железы.

Диагностика ПМС прежде всего включает ежедневную регистрацию симптомов в течение как минимум двух последовательных менструальных циклов. Это позволяет не только выявить взаимосвязь симптомов с динамикой менструального цикла, что важно для уточнения диагноза, но и определить, какие из них являются субъективно наиболее тяжелыми для пациентки. Специальная карта-опросник может быть подготовлена самой пациенткой, где она перечисляет (по вертикальной оси) все симптомы, которые обычно наблюдаются в течение менструального цикла, а по горизонтальной оси – их выраженность по 4-балльной системе (0 баллов – нет симптома, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен, вызывает резкий дискомфорт и/или негативно влияет на повседневную жизнь) в каждый из дней цикла. Согласно общепринятым критериям, диагноз ПМС можно поставить при наличии у женщины не менее пяти

из перечисленных в DSM-IV симптомов, из которых хотя бы одним является депрессия, тревожность, лабильность настроения или раздражительность. Кроме того, необходимо, чтобы эти симптомы определялись не менее чем в двух последовательных менструальных циклах, нарушали привычный образ жизни и работоспособность и при этом не являлись следствием эндогенных психиатрических расстройств (17).

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия ПМС назначается только после постановки диагноза на основании оценки наличия и интенсивности соматических и психологических симптомов (по ежедневным дневникам) и в случае, если простые поведенческие меры неэффективны (3, 5, 8, 15, 20).

Общие принципы терапии ПМС:

- доказать цикличность заболевания;
- выделить лидирующие симптомы и доказать их связь с менструальным циклом:
 - **головные боли;**
 - отеки;
 - панические атаки;
 - эмоционально-психические нарушения;
 - психо-вегетативные изменения.
- Принципы поведенческой терапии:
 - подробное информирование пациентки относительно характера ее заболевания и необходимости вести ежедневно дневник симптомов;
 - изменение стиля жизни (соблюдение режима труда и отдыха, уме-

ренные регулярные физические упражнения, умение адекватно справляться со стрессовыми воздействиями, сбалансированное питание, ограничение соли, шоколада, кофеина, молочных продуктов, алкоголя во II фазе цикла).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Основные требования к медикаментозной терапии заключаются в следующем:

- препараты должны изменять или выключать менструальный цикл, блокируя овуляцию (патогенетическая терапия);
- в последние годы многие авторы рассматривают ингибиторы обратного захвата серотонина как вариант патогенетической терапии (13, 15, 17, 21);
- препараты должны быть эффективны в отношении наиболее беспокоящих симптомов (головных болей, отечности, масталгии/мастодинии, депрессии, панических атак и др.) (симптоматическая терапия) (8).

В медикаментозной терапии нуждаются не более 5% женщин с тяжелой формой ПМС (3, 8, 15, 20).

Лечение головной боли по типу мигрени при ПМС часто начинают с симптоматической терапии, которую можно разделить на две части:

- 1) купирование уже начавшейся атаки головной боли;
- 2) профилактические мероприятия в межприступный период.

У большинства пациенток с головной болью по типу мигрени лечение сводится к купированию приступов. При выборе конкретной лекарственной формы для купирования головной боли по типу мигрени обычно начинают с нестероидных противовоспалительных препаратов (Ибупрофен, Диклофенак, Индометацин, Напроксин и др.). Последние обладают местным (торможение медиаторов боли на уровне окончания чувствительных нервов) и центральным действием, ингибируя фермент циклооксигеназу, они угнетают синтез ПГ в центральных нейрональных синапсах, участвующих в передаче

В настоящее время имеются растительные препараты, которые можно рассматривать как альтернативу нестероидным противовоспалительным средствам. Альтернативой в лечении пациенток с менструальной мигренью является препарат Зинаксин с Омега-3, разработанный на основе лекарственных растений (двух экстрактов имбиря) и обладающий противовоспалительным, обезболивающим действием без ряда побочных эффектов, присущих НПВС.

ноцицептивных (болевых) импульсов (3, 4, 5).

Учитывая, что головные боли при цефалгической форме ПМС начинаются приблизительно в одно и то же время в каждом цикле, в качестве профилактической терапии можно рассматривать назначение нестероидных противовоспалительных средств за 2-3 дня до предполагаемого развития головных болей, включая первые дни менструального цикла. При этом мощное местное воздействие препаратов способствует также купированию дисменореи и уменьшению кровопотери. Подобное лечение проводится не менее 3-6 менструальных циклов. Полагают, что именно профилактическое назначение НПВС имеет выраженный последующий лечебный эффект (3, 4, 5).

Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств связан с воздействием на циклооксигеназу (ЦОГ1 и ЦОГ2) (6).

Необходимость длительного приема НПВС связана с риском развития целого ряда побочных действий (6). К ним относятся: влияние на желудочно-кишечный тракт (диспепсии, эрозии, язвенные кровотечения, перфорации); геморрагический синдром; бронхоспазм; токолитический эффект; нефротоксичность; гепатотоксичность; гематотоксичность.

В настоящее время имеются растительные препараты, которые можно рассматривать как альтернативу НПВС. Альтернативой в лечении пациенток с менструальной мигренью является препарат Зинаксин с Омега-3, разработанный на основе лекарственных растений (двух экстрактов имбиря) и обладающий противовоспалительным, обезболивающим действием без ряда побочных эффектов, присущих НПВС (6).

История использования имбиря в народной медицине при различных заболеваниях насчитывает более 3000 лет.

Областями его применения являются заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы (при которых

эффект сопоставим с аспирином), пищеварительной системы (изжога, тошнота, в том числе и у беременных, метеоризм, запоры, улучшение функции печени), дыхательной системы (кашель, бронхит, синусит, ОРЗ). Крайне интересным является возможность применения Зинаксина с Омега-3 в качестве аналога НПВС при головных болях, подобных менструальной мигрени (цефалгической форме ПМС) и дисменорее, сочетание которых при ПМС является весьма частым.

Механизм действия экстракта имбиря заключается в угнетении ЦОГ2 и 5-липооксигеназы (ЛОГ), что проявляется уменьшением синтеза простагландинов, простаглицлинов, тромбоксана и лейкотриенов. В отличие от большинства НПВП неселективного действия имбирь не угнетает ЦОГ1. Таким образом, он лишен нежелательных лекарственных реакций, связанных с ее блокадой (неблагоприятное влияние на желудочно-кишечный тракт) (6). Особый интерес для лечения и профилактики головных болей при ПМС как изолированно, так и в сочетании с дисменореей, представляет сочетание имбиря с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК).

Омега-3 ПНЖК, входящие в состав Зинаксина с Омега-3, дополняют действие экстракта имбиря:

- обладают синергизмом с экстрактом имбиря и потенцируют его действие;
- улучшают внутриклеточный метаболизм, способствуют быстрому проникновению активных противовоспалительных средств внутрь клетки;
- повышают усвоение кальция и магния клетками, обеспечивая их транспорт через мембраны, что очень важно при головных болях, подобных менструальной мигрени;
- омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительным действием, так как являются тканевыми предшественниками противовоспалительных тканевых медиаторов и ингибируют синтез циклооксигеназы и липооксигеназы;

- улучшают антиоксидантное действие имбиря;

- способствуют снижению уровня ЛПНП и триглицеридов крови, а также в сочетании с омега-3 снижают уровень тромбоксана с последующим снижением агрегации тромбоцитов и уменьшением вязкости крови (6).

Нами проведено открытое клиническое рандомизированное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Зинаксин с Омега-3 в сравнении с нестероидным противовоспалительным средством Ди-

Особый интерес для лечения и профилактики головных болей при ПМС как изолированно, так и в сочетании с дисменореей, представляет сочетание Зинаксина с Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Омега-3 ПНЖК, входящие в состав Зинаксина, дополняют действие экстракта имбиря.

клофенак у женщин с головными болями по типу мигреней при цефалгической форме предменструального синдрома. В исследование включены 40 пациенток с головными болями по типу мигреней, появляющихся за 7-10 дней до менструации и исчезающими с началом менструации. Пациентки разделены методом случайной выборки на две группы по 20 человек в каждой, сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Средний возраст их составил $36,5 \pm 9,9$ лет (от 18 до 50 лет).

Пациентки **I группы** получали нестероидный противовоспалительный препарат Диклофенак 50 мг 2 раза в день перорально за 1-2 дня до появления симптомов и до 2-3 дня менструации 3 менструальных цикла.

Пациентки **II группы** получали Зинаксин с Омега-3 по 1 капсуле 2 раза в день за 1-2 дня до появления головных болей и до 2-3 дня



Новый лекарственный комплекс Зинаксин с Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами является альтернативой нестероидным средствам для лечения и профилактики головной боли по типу мигреней при ПМС, практически лишен побочных действий, характерных для НПВС, и может полностью заменить НПВС в лечении ГБ по типу мигреней при цефалгической форме ПМС, а также дисменореи в клинической практике.

менструации также 3 менструальных цикла.

При оценке интенсивности головных болей (балльная оценка симптомов и динамика ВАШ) на фоне приема Диклофенака установлено, что при тяжелой форме ГБ по типу мигреней при предменструальном синдроме (исходно $8,5 \pm 1,5$ балла) интенсивность болей уменьшилась максимально уже после первого цикла лечения и соответствовала 2 баллам, через два и три месяца – 1 баллу, что практически означало отсутствие головных болей.

У пациенток со средней степенью тяжести ГБ интенсивность симптомов с 5 баллов снизилась до 2 баллов после первого и второго месяцев лечения и до 1 балла к третьему месяцу лечения.

Аналогичная динамика отмечена при лечении Зинаксином с

Омега-3: при тяжелой форме ГБ по типу мигреней интенсивность ГБ после первого месяца лечения снижалась с 8,5 до 2 баллов, после второго и третьего курсов лечения ГБ купировались. При средней степени тяжести ГБ интенсивность их снизилась с 5 до 2 баллов после одного курса лечения, а после второго и третьего курсов – ГБ также не отмечались.

При анализе ВАШ у пациенток с тяжелой формой ГБ ее значения уменьшились с 7 см при тяжелой форме ГБ и 4,2 см при средней степени тяжести через 1-3 месяца лечения Зинаксином с Омега-3 и Диклофенаком до 0,9 см.

Произведена оценка интенсивности других симптомов ПМС на фоне лечения Зинаксином с Омега-3 и Диклофенаком. При этом сопутствующая дисменорея, тошнота и рвота с 7,2 баллов до лечения

уменьшилась до 0-3 баллов после третьего курса лечения, что свидетельствует о схожем генезе ГБ по типу мигреней при ПМС и дисменорее.

Побочные эффекты Диклофенака и Зинаксина с Омега-3 значительно различались: единственным побочным эффектом Зинаксина с Омега-3 явилась отрыжка имбирем у 5 (25%) больных, не соблюдавших правила приема препарата. При переходе на правильный прием (до еды, с достаточным количеством воды) указанный побочный эффект не возобновлялся.

При приеме Диклофенака у 9 (45%) пациенток отмечалась выраженная диспепсия, боли в желудке, изжога, что требовало перехода на локальные формы Диклофенака – свечи ректально 50 мг в день.

Таким образом, новый лекарственный комплекс Зинаксин с Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами является альтернативой нестероидным средствам для лечения и профилактики головной боли по типу мигреней при ПМС, практически лишен побочных действий, характерных для НПВС, и может полностью заменить НПВС в лечении ГБ по типу мигреней при цефалгической форме ПМС, а также дисменореей в клинической практике. 

Литература

- Ильина Л.М. Мигрень женского рода // Качество жизни. Профилактика. 2004; 7: 15-17.
- Комарова Ю.А. Предменструальный синдром // Дисс. ... канд. мед. наук. М. 1987; 185 с.
- Корушина О.В., Ткаченко Л.В. Цефалгии при предменструальном синдроме // Лекарственный вестник. 2006; 6: 55-60.
- Лебедев В.А., Буданов П.В., Пашков В.М. Современные подходы к лечению первичной дисменореи // Трудный пациент. 2008.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Предменструальный синдром // Неоперативная гинекология. М., 2005. С. 347-363.
- Ших Е.В., Еременко Н.Н. Препараты природного происхождения как альтернативный путь терапии болевого синдрома в ревматологии // Вопросы современной педиатрии. 2008; Т. 7 №1: 64-66.
- Шток В.Н. Головная боль; патогенетические типы и подходы к патогенетической терапии // Русский медицинский журнал.
- Backstrom T., Andean L., Birzniei V. et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome // CNS Drugs. 2003; 17; 5: 325-342.
- Borenstein J.E., Dean B.B., Endicott J. et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. J. Reprod. Med. 2003; 48: 515-524.
- Chawla A., Swindle R., Long S. et al. Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness? Med Care 2002; 40: 1101-1112.
- Campbell E.M., Peterkin D., O'Grady K. et al. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. J. Reprod. Med. 1997; 42: 637-646.
- Classification committee of international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain cephalgia. 1988; 8 (Suppl. 1.7): 1-90.
- Gruber C.J., Huber J.C. Differential effects of progestins on the brain // Maturitas. 2003; 46; (Suppl. 1): 71-75.
- Halbreich U., Backstrom T., Eriksson E. et al. Gynecological Endocrinology, 2007; 23(3): 123-130.
- Milewicz A., Jdrzejuk D. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment // Maturitas. 2006; 55; (Suppl. 1): 47-54.
- Monteleone P., Luisi S., Tonetti A. et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome // Eur. J. Endocrinol. 2000; 142; 3: 269-273.
- Mortola J. Premenstrual syndrome pathophysiological considerations // N. Engl. J. Med. 1998; 338: 256-257.
- Perry D.L., Miles D., Boruss K. et al. Premenstrual symptomatology and alcohol consumption in college women // J. Stud. Alcohol. 2004; 65; 4: 464-468.
- Peters F. Clinical Significance of serum prolactin levels in cyclic mastalgia // In: An update of cyclic mastalgia / Ed. F. Peters. New Jersey: Parthenon Publishing Group. 1988: 31-34.
- Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagiyeva A.V., Revazova F.S. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // Maturitas. 2006; 55; (Suppl. 1): 55-63.
- Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // Psychoneuroendocrinology. 2003; 28: 39-53.
- Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. et al. Chaste tree (Vitex agnus castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomedicine. 2003; 10: 348-357.



XVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2009 года • Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последипломного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека. Совершенствование формулярной системы ■ Новые болезни. Диагностика и высокотехнологичная помощь ■ Сахарный диабет и его осложнения – проблема XXI века ■ Современные подходы к лечению тревожных расстройств у пациентов в общемедицинской практике ■ Новейшие технологии в охране здоровья матери и ребенка ■ Безопасность и эффективность применения лекарственных средств в педиатрии ■ Особенности терапии больных пожилого возраста ■ Восстановительное лечение в клинической практике ■ Новые научные направления исследований российских ученых в области медицины, фармации и медицинских биотехнологий ■ Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология ■ Информационные технологии в непрерывном образовании врача XXI века

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|--|--|---|
| ■ Кардиология
(сердечно-сосудистая недостаточность) | ■ Гастроэнтерология | ■ Педиатрия
(нервные болезни) |
| ■ Ревматология | ■ Гематология
(диагностика и лечение анемий) | ■ Педиатрия
(гастроэнтерология) |
| ■ Эндокринология | ■ Гематология
(клиническая гемостазиология) | ■ Педиатрия
(аллергология и иммунология) |
| ■ Фтизиатрия | ■ Клиническая фармакология.
Организация здравоохранения | |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | |
|----------------------|-------------|
| ■ Кардиология | ■ Педиатрия |
| ■ Внутренние болезни | ■ Фармация |
| ■ Гастроэнтерология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

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

К Конгрессу готовится X выпуск «Федерального руководства по использованию лекарственных средств», которое получат все участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 08	26. 12. 08
Тезисы	01. 09. 08	26. 12. 08
Конкурсные работы	01. 09. 08	19. 01. 09
Регистрационные карты	01. 09. 08	06. 03. 09
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 08	04. 03. 09

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: mk-publish@intellin.ru (тезисы)

mk-trud@intellin.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

mk-stend@intellin.ru (заявки на участие в выставке)

Сайт: <http://www.medlife.ru> (информация по Конгрессу)

Адрес для переписки: 111395, Москва, а/я № 215 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

С.В. ЮРЕНЕВА,
В.П. СМЕТНИК,
О.А. ЯКУШЕВСКАЯ,

НЦАГиП им. акад.
В.И. Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, что ведет к увеличению хрупкости костей и риска переломов.

Актуальность проблемы остеопороза в современной медицине обусловлена, прежде всего, социальными и экономическими последствиями переломов. Частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При этом проблема остеопороза в перспективе должна приобрести еще более глобальный характер, поскольку в современном обществе наблюдается увеличение продолжительности жизни, всеобщее постарение населения (11, 12, 13).

Большую часть людей, подверженных остеопорозу, составляют женщины. За первые 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщин может составить до 1/3 костной массы, утраченной за всю жизнь (1, 2). В постменопаузе почти у 30% женщин отмечается остеопороз, а примерно у 54% – остеопения, что предопределяет их уязвимость для развития остеопороза и остеопоротических переломов. Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра 17,5%, костей запястья 16,0%, а любого из трех участков скелета – 39,7% (3). Частота остеопоротических переломов значительно повышается с возрастом.

Остеопороз является основной

причиной переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. У лиц пожилого возраста 90% переломов шейки бедра, как показали международные исследования, происходят на фоне остеопороза (1, 2). Последствия переломов шейки бедра катастрофические: от 30,8 до 35,1% больных погибают в течение полугода, у 78% выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а 65,5% нуждаются в длительном уходе и оказываются в зависимом состоянии (2, 4, 5). Переломы проксимального отдела бедра считаются наиболее затратными, так как, помимо прочего, требуют госпитализации и оперативного лечения. Так, стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 руб. По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят остеопороз на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности (2, 3, 4).

В основе остеопороза лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Полагают, что ремоделирование необходимо для поддержания гомеостаза, структурной интеграции и функциональной активности не только костной

ткани, но и других компонентов организма человека. Объем скелета возрастает в процессе роста всего организма; скелет выполняет функцию опорной системы, реагирует на различные нагрузки и повреждение. «Здоровая» костная ткань при физических воздействиях имеет 10-кратный запас прочности (14).

Раскрыты многие аспекты взаимодействия кости с системными гормонами, идентифицировано большое число локальных факторов костного ремоделирования. Множественность этих факторов, по-видимому, отражает один из принципов устройства сложных регуляторных систем, согласно которому дублирование регуляторов повышает надежность этой системы регуляции. Можно ожидать, что в ходе дальнейших исследований будет уточнена роль целого ряда генов и их полиморфизма в сохранении массы кости, полнее охарактеризованы эффекты цитокинов и факторов роста, контролирующих гомеостаз костной системы, и изменения этих эффектов с возрастом, а также определен вклад различных модифицирующих факторов в потерю кости (14).

МНОГОФАКТОРНАЯ ПРИРОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

При остеопорозе у каждой второй женщины отсутствуют клинические симптомы заболевания. Вместе с тем, проведение остеоденситометрии широкому кругу населения невозможно из-за ограниченности доступа и экономической нецелесообразности. В силу этого значение и учет факторов риска при диа-

гностике и организации профилактики остеопороза приобретает особое значение. Остеопороз следует подозревать, если рост снизился более чем на 2 см за год или на 4 см за жизнь (15).

В существующих клинических рекомендациях утверждается, что следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с остеопорозом, и факторы риска переломов костей, поскольку они могут различаться (16, 22). Остеопороз является только одним из факторов риска переломов костей. Для оценки риска приоритет в обследовании пациентов должен быть отдан изучению риска падений и переломов. Все факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов (см. таблицу) можно разделить на *модифицируемые* (потенциально изменяемые) и *немодифицируемые*.

Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при отсутствии значимой травмы, то есть при падении с высоты собственного роста или менее, является наиболее значимым фактором риска остеопороза и остеопоротических переломов, имеющим даже более серьезное значение, чем показатель МПКТ. У людей с переломом любой локализации риск последующего перелома в 2,2 раза выше, чем без предшествующего перелома. В то же время для прогноза имеют значение число и локализация переломов. Так, предшествующие переломы позвонков увеличивают риск последующих переломов более чем в 4 раза, а также являются предикторами переломов других локализаций, в том числе шейки бедра.

Наряду с этим, переломы предплечья могут предшествовать переломам позвонков и бедра, а предыдущие переломы бедра увеличивают риск последующих переломов данной локализации. Кроме того, значительно повышается риск повторного перелома, если с момента предыдущего прошло менее 5 лет. Пациентов с низкотравматичными переломами необходимо рассматривать как пациентов с остеопорозом даже в том случае, если значения МПКТ не соответствуют

Факторы риска	
немодифицируемые	модифицируемые
Предшествующие переломы	Низкое потребление кальция
Возраст старше 65 лет	Дефицит витамина Д
Низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ)	Склонность к падениям
Женский пол	Низкий индекс массы тела и/или низкий вес
Белая раса	Злоупотребление алкоголем
Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у близких родственников в возрасте 50 лет и старше	Низкая физическая активность
Гипогонадизм	Курение.
Преждевременная или ранняя менопауза у женщин	
Прием глюкокортикоидов	
Перенесенная трансплантация органов	
Длительная иммобилизация.	

критериям остеопороза (16, 17).

У людей с семейным анамнезом остеопороза наблюдается более низкая МПКТ. При этом семейный анамнез включает не только диагноз остеопороза, но и наличие кифоза и перелома при минимальной травме у родственников. Было установлено, что мужчины и женщины с наличием остеопороза в семейном анамнезе имели относительно низкие показатели МПКТ. При этом у мужчин наличие остеопороза в семье ассоциировалось с более низкими значениями МПКТ бедра, тогда как у женщин отмечалась значимая ассоциация с более низкими показателями МПКТ позвоночника. Эти данные свидетельствуют о существовании полового диморфизма по МПКТ и дифференцированном риске возникновения остеопоротических переломов, то есть при наличии остеопороза у мужчины риск заболевания для потомков выше, чем при наличии остеопороза у женщин (18, 19, 20).

Возраст является наиболее важной детерминантой массы кости, при этом снижение массы трабекулярной кости начинается значительно раньше, чем кортикальной, возможно даже в 25 лет. С возрастом снижается способность организма адекватно реагировать на эндогенные и экзогенные воздействия. Так, изменения костной ткани у лиц старческого возраста могут быть обусловлены как самим про-

цессом старения, так и возрастными изменениями кровеносных сосудов, питающих кость. Изменение обмена веществ при атеросклерозе и уменьшение в кости содержания альбумина является ведущим фактором в нарушении кальциевого обмена, поскольку альбумин необходим для транспорта кальция в кость и обратно. Снижение МПКТ в среднем начинается с возраста 45-50 лет, но значимое увеличение риска остеопороза подтверждается с возраста 65 лет. Следовательно, возраст 65 лет и старше следует учитывать как предиктор переломов костей (19, 22).

Большое значение в патогенезе остеопороза имеет дефицит в организме женщины половых гормонов. Точный механизм влияния недостаточности эстрогенов на снижение плотности костной ткани до настоящего времени не выявлен, однако доказано наличие эстрогеновых рецепторов на остеобластах (2). Недостаток гормонов вызывает усиление костной резорбции путем уменьшения продукции остеобластами фактора, ингибирующего стимуляцию активности остеокластов. Действие эстрогенов на костные клетки также опосредовано через местные факторы, такие как RANK-RANKL-остеопротегерин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (10). Установлено, что во время

постменопаузы на фоне дефицита половых гормонов костный обмен возрастает на 20-30% (20, 21, 15). Особенности гормонального статуса, меньшие размеры костей, меньшая общая костная масса у женщин предрасполагает к переломам. Кроме того, женщины теряют костную массу быстрее и в большем количестве в связи с менопаузой и большей продолжительностью жизни (15).

Патогенез сенильного остеопороза также может быть связан с инволютивным угасанием функциональной активности остеобластов и относительным повышением активности остеокластов (17).

Низкая масса тела (менее 57 кг) и низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м²) являются индикаторами низкой МПКТ и предикторами переломов (4, 15).

У европейских и американских женщин частота переломов выше, чем у женщин, проживающих в Азии и Африке. Например, у афроамериканок переломы происходят в 3 раза реже, чем у белокожих американок. Частота переломов шейки бедра у африканских женщин ниже, чем у представительниц черной и соответственно белой расы в Америке (13).

Причиной остеопороза может быть применение диет, не учитывающих сбалансированного поступления в организм кальция, фосфора, липидов, регулярное употребление рыбы и злаковых, содержание фитина в которых приводит к ацидозу. При этом, как компенсаторное явление, происходит мобилизация кальция и фосфора из скелета за счет стимуляции паратгормона, что в итоге вызывает разрушение костной ткани. Проведенные исследования взаимосвязи потребления

кальция и состояния костной ткани показали, что кальций замедляет возрастную потерю костной ткани и может снизить риск переломов костей (15). Так, при ограниченном поступлении в организм магния тормозится образование фосфата кальция (23). Марганец входит в состав ферментов, необходимых для обмена веществ в хряще и соединительной ткани (22). При дефиците железа отмечаются изменения в костной ткани, напоминающие талассемию, что формирует выраженный остеопороз с расширением костномозговых пространств и деформацией скелета. Возможной причиной остеопороза при дефиците железа может служить гиперплазия костного мозга вследствие неэффективного эритропоэза (20). Существенное значение для обмена в соединительной и костной тканях имеет медь. Она необходима для ковалентной поперечной связи пептидных цепей в коллагеновых и эластических волокнах соединительной ткани.

Алкоголь обладает прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты, изменяет обмен паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D. Если говорить об алкоголизме, то у части больных развитие остеопороза может быть вызвано нарушением всасывания и пристеночного переваривания в кишечнике, а также влиянием на уровень регулирующих костный обмен гормонов. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов костей. Большинство ученых считает, что избыточное употребление кофе приводит к уменьшению содержания кальция в организме за счет увеличения выделения с мо-

дой и соответственно выступает в роли фактора риска развития остеопороза. Однако окончательных доказательств этого факта еще нет.

Курение является основным фактором риска здоровья человека, в том числе и остеопороза. По данным последних метаанализов было показано, что при курении снижается МПКТ в 1,5-2 раза и увеличивается риск переломов после 50 лет. Неблагоприятный эффект воздействия курения на костную массу, вероятно, опосредуется через изменение обмена эстрогенов; образование эстрогенов в организме уменьшается. Высказываются мнения, что низкая масса тела курящих женщин, а также прямое или опосредованное влияние никотина на костную резорбцию является одной из причин негативного эффекта курения на костную массу. Также доказано, что курение является предрасполагающим фактором ранней менопаузы (21).

Прием ряда лекарственных препаратов оказывает отрицательное влияние на МПКТ (глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты, агонисты ГнРГ, антиконвульсанты). Это связано с влиянием препаратов на костную ткань и гомеостаз кальция. Глюкокортикоиды ингибируют всасывание кальция в кишечнике, снижают концентрацию циркулирующих эстрогенов и повышают экскрецию кальция с мочой. Кроме того, они замедляют созревание остеобластов, уменьшают их активность и, как результат, снижают количество костной ткани, образующейся во время каждого цикла ремоделирования. Развивающийся вторичный гиперпаратиреоидизм при использовании глюкокортикоидов также способствует нарушению процессов ремоделирования костной ткани, что в последующем ускоряет резорбцию без компенсаторного роста, приводя к быстрой утрате костной массы (13, 21).

Прием препаратов, влияющих на внимание, таких, как нейролептики, транквилизаторы, сердечно-сосудистые препараты, а также нарушения зрения, постуральная гипотензия, немощность, снижение физической активности, алкого-

Патогенез остеопороза представляет во многом нерешенную проблему. Учитывая многочисленные этиологические факторы, способствующие развитию остеопороза, можно думать о гетерогенном характере данного заболевания, сложном многоступенчатом развитии патологического процесса, что предполагает комплексный подход к фармакотерапии остеопороза и необходимость тщательного обследования больного.

лизм, относятся к факторам риска падений.

Следует учитывать, что некоторые заболевания могут являться причиной вторичного остеопороза. Ревматические болезни, болезни почек и крови, эндокринные заболевания и болезни органов пищеварительного тракта ассоциированы с риском развития остеопороза.

Устойчивости костей к различным воздействиям у взрослых способствуют поступление в организм адекватного количества витамина D, солнечное освещение, механические нагрузки, включая двигательную активность и занятия спортом (2, 3, 14).

В патогенезе остеопороза, независимо от этиологического фактора, большое значение имеют две детерминанты: пик костной массы и скорость последующего ее снижения, которые находятся под влиянием большого количества факторов. В основе процесса, возможно, лежит нарушение баланса двух составляющих, участвующих в поддержании постоянства пика костной массы. При этом к уменьшению его ведет либо усиление активности остеокластов, либо недостаточная активность остеобластов. В ряде случаев возможно сочетание этих двух патогенетически обусловленных механизмов (18, 19).

Согласно R.P. Heaney (1965), все теории остеопороза основаны на нарушении гомеостаза кальция. Костная потеря развивается вследствие изменения чувствительности одного или многих эффекторных органов, реагирующих на воздействие паратгормона. При этом в костной ткани усиливается резорбция, а в почках компенсаторно уменьшается выведение ионов кальция, что связано с пониженной чувствительностью фермента альфа-гидроксилазы в почках к паратгормону. Одновременно в кишечнике происходит компенсаторное усиление абсорбции кальция, однако в последующем, в связи с уменьшением образования витамина D₃, всасывание кальция в кишечнике становится недостаточным. Дефицит кальция особенно выражен при его недостатке в продуктах пи-

тания, а также при дефиците эстрогенов в менопаузе (18).

Патогенез остеопороза представляет во многом нерешенную проблему. Учитывая многочисленные этиологические факторы, способствующие развитию остеопороза, можно думать о гетерогенном характере данного заболевания, сложном многоступенчатом развитии патологического процесса, что предполагает комплексный подход к фармакотерапии остеопороза и необходимость тщательного обследования больного.

Для оценки состояния костной ткани в настоящее время используются следующие технологии: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), количественная компьютерная томография (ККТ). В последнее время также появились методы магнитно-резонансной визуализации и микрокомпьютерная томография, которые в большей степени отражают параметры микроархитектоники и пока имеют ограниченное распространение. Наиболее широкое признание в диагностике остеопороза получила технология ДЭРА.

Ремоделирование – естественный процесс поддержания прочности кости, заживления микропереломов и регуляции гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркерам костного формирования относятся остеокальцин (ОК), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза (ALP) и ее костный изофермент (bALP). Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся оксипиридинолин и дезоксипиридинолин (PYR, DPYR) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I, связанные по-

перечными шивками (NTX, СТХ) в сыворотке крови и моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркеры костного метаболизма используются в клинической практике для оценки скорости обмена кости, а также с целью мониторинга антирезорбтивной терапии, что позволяет оценить эффект проводимого лечения уже через 1-3 месяца после начала лечения. Определение биохимических маркеров на ранних этапах позволяет выявить лиц, резистентных к терапии.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными антиостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными антиостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

В настоящее время ни одна терапевтическая программа лечения остеопороза не планируется без назначения солей кальция и витамина D. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов.

С точки зрения доказательной медицины бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. Несмотря на то, что первые исследования воздействия бисфос-



фонатов на кость были проведены более 30 лет назад, активное их применение в лечении остеопороза начато только в последние 10-15 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделала этот класс соединений перспективным в лечении остеопороза. В результате фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением более в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных (2, 10, 14, 19).

В настоящее время существуют три поколения бисфосфонатов. К первому поколению относятся: этидронат (Дидронель), клондронат (Бонифос), этидронат калия и натрия (Ксидифон), ко второму поколению – аледронат (Фосамакс), памидронат (Аредия, Аминомакс), а к третьему – ризендронат и ибандронат. Широкое применение нашли Дидронель (этидронат), Ксидифон (этидронат калия и натрия) и Фосамакс (алендронат), Акласта (золедроновая кислота). Антирезорбционная активность отдельных препаратов из этой группы существенно варьирует, что связано с особенностями химической структуры.

Бисфосфонаты в зависимости от их активности (8, 9, 15):

- 1 – этидроновая кислота (Ксидифон, Дидронель);
- 10 – клондроновая кислота (Бонифос, Лодронат, Остак), тилудроновая кислота (Скелид);
- 100 – памидроновая кислота (Аредия, Аминомакс);
- 1000 – алендроновая кислота (Фосамакс, Остеотаб);
- 5000 – ризендроновая кислота (Актонель);
- 10 000 – ибандронат (Бонвива);
- 20 000 – золедроновая кислота (Акласта).

Это класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пирофосфатов, синтетические производные фосфоновых кислот, которые отличаются в сво-

ей химической структуре заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода –P–C–P. Кроме того, в структуре боковых цепей бисфосфонатов имеются два радикала, один из которых облегчает физико-химическое связывание бисфосфонатов с гидроксиапатитом, а другой определяет биологическое действие препаратов на костные клетки (2, 7). Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством с кристаллами гидроксиапатита. Это свойство определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Бисфосфонаты сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую кость (1, 9).

Основным фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции (4, 10). Проникая в костную ткань, бисфосфонаты концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что бисфосфонаты влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее.

Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом:

- физико-химическое связывание с гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности;
- прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции;
- стимуляция образования новой кости.

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе.

Однако наличие нежелательных эффектов при пероральном применении бисфосфонатов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта ограничивает возможности длительного приема, а также снижает приемлемость и эффективность терапии остеопороза. В связи с чем разработка новых форм бисфосфонатов, позволяющих снизить частоту приема лекарственного средства до 1 раза в месяц или даже до одного раза в год, представляется чрезвычайно важной.

Бисфосфонат последнего поколения – золедроновая кислота (Акласта) относится к классу амнобисфосфонатов. После в/в введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в кости и, подобно другим бисфосфонатам, распределяется в местах ремоделирования костной ткани. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму в печени, выводится почками в неизменном виде. Поэтому золедроновая кислота является альтернативой при невозможности приема препаратов перорально. Продолжительность фармакологического действия золедроновой кислоты определяется высокой аффинностью к активному центру фарнезилпирофосфатсинтетазы и выраженным сродством к кристаллам гидроксиапатита. Кроме того, следует отметить максимальную фармакологическую эффективность данного бисфосфоната при минимальной дозе и кратности приема (5 мг × 1 раз в год) (26, 27, 28).

В трехлетнем двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании HORIZON 7765 женщин в постменопаузе были рандомизированы в группу лечения золедроновой кислотой (5 мг 1 раз в год) и дополнительно принимали 1000-1500 мг кальция и 400-1200 МЕ витамина D. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии за 3 года наблюдения на 70% и снижение риска переломов бедра на 41%. Достоверно отмечено снижение внепозвоночных переломов, всех клинических

переломов и клинических переломов позвонков на 25, 33, 77% соответственно. Кроме того, снижались темпы потери роста, повышалась физическая активность, достоверное повышение МПКТ бедра в целом на 6,02%, шейки бедра на 5,06%, поясничного отдела позвоночника на 6,71%. Уровни всех биохимических маркеров костного обмена в группе лечения достоверно снижались по сравнению с группой плацебо. Препарат также высоко эффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами (27).

Установлено, что у большинства больных при применении золедроновой кислоты терапевтический эффект сохраняется на протяжении всего периода лечения. Отмечается выраженное уменьшение болевого синдрома на 6 месяцев после однократного введения золедроновой кислоты. У пациентов с постменопаузальным остеопорозом золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной кости, не нарушает процессов

костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной трабекулярной архитектоники кости (29).

Золедроновая кислота зарегистрирована в России для лечения постменопаузального остеопороза, профилактики повторных переломов и терапии болезни Педжета.


Перед назначением препарата следует определить уровень кальция и креатинина в сыворотке крови. Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с клиренсом креатинина. При наличии гипокальциемии перед началом применения золедроновой кислоты необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Не рекомендуется применять золедроновую кислоту у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения препарата у данной категории пациентов.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуемая

доза золедроновой кислоты составляет 5 мг (1 флакон – 100 мл раствора) в/в 1 раз в год.

После введения препарата в течение 2-3 дней у некоторых пациентов развивались постинфузионные симптомы, связанные с накоплением продуктов мевалонатного метаболизма. Наиболее часто отмечались следующие симптомы: лихорадка (18,1%), миалгии (9,4%), гриппоподобный синдром (7,8%), артралгии (6,8%), головная боль (6,5%).

Золедроновая кислота рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых трех месяцев после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра.

Результаты последних исследований показали, что с фармакоэкономической точки зрения назначение золедроновой кислоты в дозе 5 мг в/в капельно 1 раз в год более предпочтительно по сравнению с пероральными формами бисфосфонатов, назначаемых с большей кратностью приема и дозой. 

Литература

- Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Health. 2003; 48: 39-52.
- Heaney R.P. Advances in therapy for osteoporosis // Clin. med. Res. 2003; 1(2): 93-99.
- Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // Med. J. Aust. 2004; 180(5): 18-22.
- Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз: Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
- Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C., Yates J., Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women // Bone. 2000; 27(5): 678-694.
- Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20(8): 1291-1300.
- Papapoulos S.E. A potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // IJCP. 2003; 57: 417-422.
- Eastell R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // N. Engl. Med. J. 2000; 338(11): 736-746.
- Mashiba T., Turner C.N., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagies // Bone. 2001; 28(5): 524-31.
- Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: Do accepted normal ranges lead too overdiagnosis? // Osteoporosis Int. 1997; 7: 432-438.
- Bauer D.C., Gluer C.C., Cauley J.A. et al. Broadband ultrasound attention predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research // Arch. Inter. Med. 1997; 157: 629-634.
- Branco J.C., Briosa A., Tavares V., Arriano B. Epidemiology of osteoporosis // Osteoporosis Int. 1996; 6 (Suppl 1): 109.
- Беневоленская Л.И. Патогенез остеопороза // Тезисы Российского конгресса по ревматологии-2006.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2006. С. 680-717.
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. 2002/-167 (10 suppl). P. S1-S34.
- University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and treatment. July, 2005.
- Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. 2003; 9: 2643-58.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)#71: Management of osteoporosis :a national clinical guidelines. June, 2003. www.sign.ac.uk
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis.-3rd edition. July, 2004. www.icsi.org.
- American Association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine practice. 2003. Vol. 9; №6: 544-564.
- Van Geel A.C. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-years prospective study // BMC Med. 2006. Vol. 4: 24.
- Jassal S.K. et al. Measures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study // J. Bone Miner. Res. 2007; № 22(2): 203-210.
- Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October, 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
- Abe Y., Ishikawa H., Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women // Tohoku J. Exp. Med. 2008; 214(1): 51-59.
- Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // New Engl. J. Med. 2002; Feb 28, 346(9): 653-661.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // New Engl. J. Med. 2007; May 3, 356(18): P1809-1822.
- Gorbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial // J. Amer. Dent. Assoc. 2008; Jan 139(1): 32-40.
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture // New. Engl. J. Med. 2007. P. 357.

И.А. АПОЛИХИНА,
Е.Д. ДЕНИСОВА

ММА им. И.М. Сеченова,

НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Г.Н. ВОРОЖЦОВ,

С.Г. КУЗЬМИН

МНҚ «Интермедбиофизхим»

Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий

Ежегодно от рака шейки матки в России умирает более 6100 женщин, в мире – каждые 2 минуты. Так, к 2050 году ежегодно будет появляться 1 млн женщин с раком шейки матки. В России ежегодный прирост заболевания среди женщин репродуктивного возраста составляет 2-5%. Запущенные стадии рака шейки матки у молодых увеличились на 35-40%.

Заболеваниями, ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются рак шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области, полового члена, прямой кишки, возвратный рецидивирующий папилломатоз гортани, генитальные кондиломы. К факторам риска папилломавирусной инфекции (ПВИ) относят, прежде всего, раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем, курение, злоупотребление алкоголем, использование оральных контрацептивов более 5 лет, иммуносупрессия, наличие хронических воспалительных процессов, нарушений менструального цикла, а также беременность.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, по оценке распространенности ПВИ ДНК ВПЧ определяется:

- у здоровых женщин – 3-10%;
- при различных клинических формах остроконечных кондилом – 50-80%;
- при доброкачественных поражениях шейки матки – 12-35%;

- при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) – от 19% до 90%;

- при внутриэпителиальных карциномах – 58-89%, причем на ранних стадиях дисплазии ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних.

При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40-50% сексуально активных мужчин и женщин, но у большинства из них спонтанно исчезает без лечения. Вирус часто сопровождает воспалительные заболевания шейки матки, режы вульвы и влагалища (8).

По данным некоторых исследователей (5), вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет до 60-67%, а частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17-21% женщин, при наличии 5 и более партнеров – у 69-83%.

Клинические и субклинические формы ПВИ обнаруживают у 40-60% мужчин, являющихся половыми партнерами инфицированных женщин. Поражения у них вызываются теми же типами ВПЧ, что и у женщин, а характерные высыпания на коже и слизистых оболочках половых органов мужчин возникают примерно в 75% случаев.

Несмотря на то, что ВПЧ обнаружен в амниотической жидкости, риск перинатальной передачи вируса оценивается как низкий и составляет 2,8%.

Что же касается разнообразия типов ВПЧ, то среди здоровых жен-

щин наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа, в 1,5-2 раза реже является ВПЧ 18 типа. Суммарно на долю этих двух типов приходится 45% общего числа выявляемых типов ВПЧ. Среди прочих типов ВПЧ в Европе и США отмечают 31, 33, 35 типы, в совокупности составляющих около 8% общей инфицированности вирусом, а также 6 и 11 типы (8%).

ВПЧ относят к высококонтагиозным вирусам с инкубационным периодом от 3-4 недель до 8 месяцев (в среднем 3 месяца) (1).

Основной мишенью для инфекции ВПЧ – представителя группы мукозотропных вирусов, является эпителий аногенитальной области. ВПЧ обнаруживают на коже, слизистой оболочке полости рта, на конъюнктиве, в пищеводе, бронхах, мочевом пузыре. ВПЧ является причиной разрастания клеток эпителия в виде бородавок, режы в виде обширных образований (кондилом).

Эпителиальные разрастания на фоне ВПЧ очень контагиозны, легко передаются от человека человеку при оральном, генитальном и анальном контактах. Эти разрастания часто самопроизвольно исчезают. Вирус размножается только в клетках базального слоя, в клетках других слоев он лишь персистирует. Пораженные клетки вследствие смещения к поверхности перестают делиться и становятся плацдармом для репликации вируса. Следовательно, методы лечения, направленные только на удаление поверхностного слоя без санации клеток

базального слоя, неэффективны и часто сопровождаются рецидивом заболевания.

В 10-30% случаев происходит спонтанная регрессия возбудителя в течение 3 мес., что зависит от иммунореактивности клеток организма хозяина (4). Однако даже после исчезновения вируса могут сохраняться субклинические проявления инфекции, которые иногда переходят в клиническую фазу у пациенток с нарушениями в иммунной системе, в частности при инфицировании ВИЧ.

Частое инфицирование и спонтанный регресс ВПЧ без клинических проявлений в основном свойственны молодым женщинам. ВПЧ, попавший в организм женщины пожилого возраста, может персистировать более длительно. В связи с этим, было установлено транзитное и постоянное (латентное) носительство ПВИ.

В зависимости от проявлений ПВИ на гениталиях выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы.

Клиническая форма инфекции – это генитальные бородавки в виде остроконечных (экзофитных), папиллярных или кератотических образований.

Субклиническая форма ПВИ проявляется в виде плоских кондилом, которые диагностируются только в ходе морфологического исследования. Они чаще локализуются на шейке матки, реже – во влагалище и в большинстве случаев незаметны при осмотре.

Латентная форма ПВИ не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции. При данной форме проведение специфического лечения не требуется.

Достаточно часто клиницистам приходится сталкиваться с так называемым вестибулярным папилломатозом (мелкими папилломовидными образованиями преддверия влагалища, которые визуализируются как небольшие выпячивания

и неровности на слизистой). Вестибулярный папилломатоз следует рассматривать как собирательное понятие, включающее в большинстве случаев плоскоклеточные микропапилломы, не имеющие признаков ПВИ, и реже – мелкие экзофитные кондиломы. Это состояние оценивается как готовность к образованию генитальных бородавок и также не требует лечебных мероприятий.

Основными методами диагностики ПВИ гениталий являются клиничко-визуальное обследование; кольпоскопическое, цитологическое и гистологическое исследование; определение ДНК ВПЧ с типированием методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Digene-тест.

Однако следует подчеркнуть, что кольпоскопический метод не является специфичным, так же как и ДНК-диагностика на основе ПЦР. Данные методы не позволяют полностью оценить клиническую ситуацию и строить прогноз дальнейшего развития заболевания. Для этого целесообразно применять современные технологии, такие, как жидкостная цитология, определение биомаркеров (p16^{INK4a}, полномерная m-RNA) и т.д. в дополнение к цитологическому и/или гистологическому исследованию.

Не вызывает сомнения тот факт, что наиболее перспективным лечением ПВИ считается комплексный подход, включающий неспецифическую противовирусную терапию и местное воздействие на измененные участки генитального тракта (лазер, криодеструкция, радиоволновая хирургия, фотодинамическая терапия и т.д.).

Локальное удаление очагов ПВИ гениталий желателно проводить через 2-3 недели после начала системной или местной противовирусной терапии, поскольку клинический опыт свидетельствует о возможной регрессии процесса и снижении вирусной нагрузки.

Однако пациентки должны быть информированы и о возможности «выжидательной» тактики ведения, так как около 90% инфекций, обу-

словленных ПВИ, самопроизвольно подавляются иммунной системой молодых женщин и не выявляются уже приблизительно через 2 года с момента инфицирования (3). У подростков и беременных женщин также предпочтительна наблюдательная тактика.

При ПВИ гениталий обследованию и лечению подлежат оба половых партнера, а во время лечения необходимо использовать презервативы. Хотя с позиций доказательной медицины эффективность применения презервативов при ПВИ не установлена, однако постоянное применение презервативов по сравнению с их нерегулярным использованием снижает риск передачи возбудителя на 70% (2).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Так как в настоящее время распространены заболевания вульвы, влагалища и шейки матки увеличивается среди молодых женщин, большинство из которых желают сохранить репродуктивную функцию, постоянно ведется поиск новых методов лечения, не оказывающих травматического воздействия на ткани. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Принцип действия ФДТ – взаимодействие фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм пациентки, с излучением определенной длины волны, в результате чего образуется синглетный кислород и другие цитотоксические продукты.

Время проводимой процедуры зависит от диаметра участков поражения и физических параметров воздействия (мощности лазерного воздействия на выходе и плотности энергии).

В ходе проведенных нами исследований была оценена эффективность и безопасность ФДТ при пероральном приеме препарата Аласенс (ГНЦ «НИОПИК») у пациенток с остроконечными кондиломами вульвы. Лечение проводилось с помощью диодного лазера (длина волны 635 нм) через

3,5-4 часа после приема Аласенса, продолжительность процедуры варьировалась от 5 до 60 мин при плотности энергии 30-150 Дж/см², мощности лазерного излучения 100-200 мВт.

Период наблюдения составил от 3 месяцев до 3 лет. Полный эффект был зарегистрирован в 65,5% случаях, в 27,5% была отмечена частичная регрессия. У трех пациенток зафиксирован рецидив остроконечных кондилом через 10 месяцев.

В настоящее время в мире ведется разработка и исследование новых фотосенсибилизаторов с минимальными побочными эффектами и более быстрым выведением препаратов из организма не только для применения в гинекологии, но и в других областях медицины.

Несомненно, использование ФДТ представляет особый интерес для практикующих врачей. Это обусловлено:

- селективной деструкцией патологических участков, которая достигается как за счет избирательного накопления фотосенсибилизатора, так и за счет направленности светового воздействия;
- минимальным повреждением здоровой ткани;
- отсутствием резистентности к повторным циклам ФДТ;
- отсутствием токсичности при повторном применении фотосенсибилизатора;
- возможностью проведения многокурсового лечения;
- полноценным заживлением тканей и хорошими косметическими результатами.

Иногда при ФДТ отмечается бо-

лезненность в месте светового воздействия.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Следует отметить, что существующие методы лечения ПВИ окончательно не решают проблему профилактики рака шейки матки. В настоящее время предупредить развитие заболевания возможно с помощью вакцинации. В арсенале практикующих врачей появились новые современные вакцины для профилактики инфицирования ВПЧ.

Две крупнейшие фармацевтические компании – Merck и GlaxoSmithKlein зарегистрировали вакцины против ВПЧ.


Препарат Гардасил[®] компании Merck представляет собой квадριвалентную рекомбинантную (не содержит жизнеспособных вирусов) вакцину против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов, которая вводится трехкратно на протяжении 6 месяцев (10). Вакцина показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения заболеваний, вызываемых ВПЧ-типами 6, 11, 16 и 18.

Опубликованы данные о 100% эффективности квадριвалентной вакцины Гардасил[®] на протяжении 5 лет (самого длительного срока наблюдения за профилактическими ВПЧ вакцинами на сегодня). В группе вакцинированных не было зарегистрировано ни одного случая предраковых изменений шейки матки или генитального кондиломатоза. Вакцина Гардасил[®] уже введена в Национальный календарь вакцинации в США девочкам в воз-

расте 11-12 лет и Австралии девочкам в возрасте 12-13 лет.

Компания GlaxoSmithKlein зарегистрировала вакцину Церварикс[®] против 16 и 18 типов ВПЧ (7), которая вводится 3 раза с интервалом в 1 и 6 месяцев от первого введения (0, 1, 6). Наблюдение за участницами исследования продолжалось от 2 до 4,5 лет (6). Анализ исследования показал 100% эффективность вакцины против ЦИН I, вызванной ВПЧ типами 16 и 18 (7, 9, 10).

В заключение необходимо отметить, что программа скрининга предраковых изменений шейки матки должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и вместе с тем доступной. Не вызывает сомнения тот факт, что с каждым годом появляется все больше новых возможностей для улучшения качества оказания медицинской помощи пациенткам с такой тяжелой патологией, как рак шейки матки.

Однако для радикального изменения ситуации по снижению заболеваемости ПВИ в России необходимо создание единой законодательно-правовой системы скрининга рака шейки матки, обеспечение и поддержка государством должного целевого финансирования научно-исследовательских программ, осуществление «реставрации» системы диспансеризации женского населения, обеспечение населения консультативной помощью с использованием современной информационной техники, разработка и внедрение в клиническую практику высоких медицинских технологий для ранней диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. 

Литература

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М.: Гэотар-Мед, 2002.
2. Ежегодный краткий справочник. Докладная медицина 2005 / Под ред. С.И. Бащинского. М: Медиа Сфера, 2006. С. 332-336.
3. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гин. 2006. Приложение: 51-56.
4. Роговская С.И., Ежова Л.С., Прилепская В.Н. и др. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // Гинекология, 2004; Т. 6, № 2: 57-59.
5. Brown D.R., Legge D., Qadadri B. Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic. Sex Transm Dis 2002; 29: 763-768.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries: Youth Risk Behaviors Surveillance-United States, 2003, 2004.
7. Cox T.J. Reducing HPV-related clinical disease through vaccination. OBG Management. 2006; Jul. 18-22.
8. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. GLOBOCAN 2000: Version 1.0 / IARC Cancer Base N5. Lyon: IARC Press (www-dep.iarc.fr).
9. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // Lancet. 2004, 364: 1757-1765.
10. Pagliusi S.R., Aguado M.T. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine. 2004; 23: 569-578.

аптека 2009

MOSCOW



15-я Международная Специализированная Выставка «Аптека 2009»

15-th International Specialized Exhibition «Apteka 2009»

17-20 марта 2009 года, Москва, МВЦ «Крокус Экспо», Павильон 3

17-20 March 2009, Moscow, Crocus Expo, Pavilion 3



MSI Fairs & Exhibitions

125009, Москва, Большая
Дмитровка ул.,
д. 7/5, стр. 5
Тел.: +7 (495) 225-13-38;
Факс: +7 (495) 225-13-39
Email:
apteka@msi-fairs.com
Сайт: www.msi-fairs.ru

Expoevents GmbH

Нойдеггергассе, 8/2, 1080
Вена, Австрия
Тел.: +43 1 402 89 54;
Факс: +43 1 402 89 54-54
e-mail:
apteka@expoevents.at
Сайт: www.expoevents.at

организаторы:



при поддержке:



информационные спонсоры:



А.Д. МАКАЦАРИЯ,
В.О. БИЦАДЗЕ,
С.В. АКИНЬШИНА

ММА им. И.М. Сеченова

Тромбоэмболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острую окклюзию тромбом или эмболом ветвей легочной артерии и является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен. В настоящее время эти заболевания принято рассматривать как компоненты единого патологического процесса – венозного тромбоэмболизма (ВТЭ).

Практическая значимость проблемы определяется, во-первых, явным нарастанием частоты легочных эмболий при самых разнообразных заболеваниях; во-вторых, значительным увеличением частоты послеоперационных и посттравматических эмболий, чаще возникающих при сложных хирургических вмешательствах; в-третьих, тем обстоятельством, что ТЭЛА становится третьей по частоте причиной смерти в высокоразвитых странах, уступая только инфарктам, инсультам и злокачественным новообразованиям (1).

Несмотря на прогресс медицинской науки и высокий интерес к проблеме тромботических осложнений, в течение последних 40 лет заболеваемость ВТЭ не имеет тенденции к снижению. В качестве причин такой тенденции можно выделить несколько факторов, включая увеличение частоты аутоиммунных заболеваний в общей популяции, в том числе и антифосфолипидного синдрома, неподвижный образ жизни, высокая частота встречаемости метаболического

синдрома в популяции, характер питания, еще мало изученные, но, безусловно, играющие не последнюю роль экологические факторы. Заболеваемость ВТЭ составляет 200 на 100 000; 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА, т.е. 1 человек из 1000 живущих на Земле (1, 2).

В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагических осложнений, гестозов и сепсиса, ТЭЛА в настоящее время является ведущей причиной материнской смертности (3).

В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов, и в структуре материнской смертности в 90-е гг. занимала 6-7 место, при этом частота ТЭЛА и ее доля в структуре материнской смертности не имеет тенденции к снижению (4).

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями его своевременной диагностики. По данным патологоанатомических исследований, в 50-80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а правильный диагноз ТЭЛА имеет место при жизни лишь в трети случаев (5). Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет 40% и более, при массивной тромбоэмболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8%. Таким образом, своевременное начало антикоагулянтной терапии позволяет в 4-6 раз снизить летальность при тром-

боэмболических осложнениях (6).

Венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода (22). Таким образом, тромбоэмболические осложнения создают реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и определяют рост материнской и перинатальной смертности.

Повышенное внимание к проблеме тромбоэмболических осложнений во время беременности связано еще и с их тяжелыми отдаленными последствиями (прежде всего, посттромбофлебитическим синдромом и хронической легочной гипертензией). У 85% женщин после перенесенного во время беременности тромбоза глубоких вен (ТГВ) развивается хотя бы один признак посттромбофлебитического синдрома, а у 4% формируются трофические язвы (8). Кроме того, посттромбофлебитический синдром намного чаще развивается, если тромбозы проявились во время беременности (в 80% случаев) по сравнению с общей популяцией (в 30-40% случаев) (9).

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных факторов развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) были выявлены и изучены целый ряд факторов, предрасполагающих к тромбозу, однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается

не известной (так называемые идиопатические тромбозы) (10).

Тромбоэмболия нередко развивается внезапно, без каких-либо предшествующих факторов риска. При массивной ТЭЛА часто не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать адекватное лечение. Таким образом, тромбоэмболические осложнения традиционно относят к **непредотвратимым причинам материнской смертности**.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2-5 на 1000 родов, что в 5-6 раз больше, чем в общей популяции (15, 16). Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью, еще больше, так как ТГВ в 38% случаев, а ТЭЛА в 22% случаев развивается уже после выписки пациентки из акушерского стационара (17). На сегодня считается, что ТГВ примерно с одинаковой частотой развиваются во время беременности и в послеродовом периоде, тогда как ТЭЛА наиболее часто наблюдается после родоразрешения. Следует отметить, что по сравнению с беременностью в послеродовом периоде ежедневный риск тромбоэмболических осложнений возрастает в 20-30 раз (17).

Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5-6 раз. Фактически для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC) и снижения уровня протеина S на 40% (18). Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2 типа (PAI-2), а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии PAI-1 на эндотелии. Состояние гипофирино-

лиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (TAFI). Другим фактором, способствующим формированию протромботического потенциала, являются венозный стаз, который начинает формироваться в конце I триместра беременности. К 25-29 неделе скорость венозного кровотока уменьшается на 50%, наибольшей степени венозный стаз достигает при сроке беременности 36 недель; исходная скорость кровотока восстанавливается через 6 недель после родоразрешения. При беременности венозное давление в среднем повышается на 10 мм рт. ст., чему способствует нарушение венозного оттока под давлением беременной матки и увеличение кровотока по маточной вене и внутренним подвздошным венам. Вследствие изменения гормонального фона при беременности в условиях избытка гестагенов происходит уменьшение тонуса вен, что также способствует развитию стаза. Кроме того, как при оперативных родах, так и при естественном родоразрешении происходит повреждение тазовых вен. С одной стороны, эволюционное значение физиологической гиперкоагуляции состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях оно может способствовать развитию тромботических осложнений.

Существует еще целый ряд приобретенных факторов риска развития венозных тромбозов во время беременности: оперативное родоразрешение (особенно экстренное), возраст старше 35 лет, состояния, сопровождающиеся ДВС-синдромом (гестоз, септические осложнения, тяжелая экстрагенитальная патология) (15).

Приобретенные факторы риска тромбоза во время беременности:

- оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на

беременной матке, наложение акушерских щипцов);

- осложнения беременности, сопровождающиеся ДВС-синдромом – ревматические пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, искусственные клапаны сердца, заболевания почек (приобретенный дефицит антитромбина III вследствие неселективной протеинурии при нефротическом синдроме), артериальная гипертензия, гестоз, акушерские кровотечения; гнойно-септические заболевания, инфекционные и воспалительные заболевания (воспалительные заболевания ЖКТ, мочевого пузыря, инфекция);

Далтепарин (Фрагмин) имеет молекулярную массу 4-6 тыс. дальтон. Активным веществом является далтепарин натрия, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации гепарина азотистой кислотой. Основным свойством далтепарина является выраженное влияние на Ха-фактор при слабом влиянии на тромбин. Далтепарин выпускается в однодозовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и 10 000 МЕ. Далтепарин назначают в дозе из расчета 100-200 анти-Ха/кг 1-2 раза в сутки подкожно. С профилактической целью далтепарин назначается в дозе 2500-5000 МЕ 1 раз в сутки.

- возраст старше 35 лет;
- многорожавшие;
- ожирение (ИМТ > 29 кг/м² до беременности);
- тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе;
- варикозное расширение вен;
- иммобилизация (например, при длительном токолизе, параличах, авиаперелете);
- дегидратация (рвота беременных);
- синдром гиперстимуляции яичников;
- травма таза;
- злокачественные новообразования.

Особенно высокий риск тромбоэмболических осложнений при



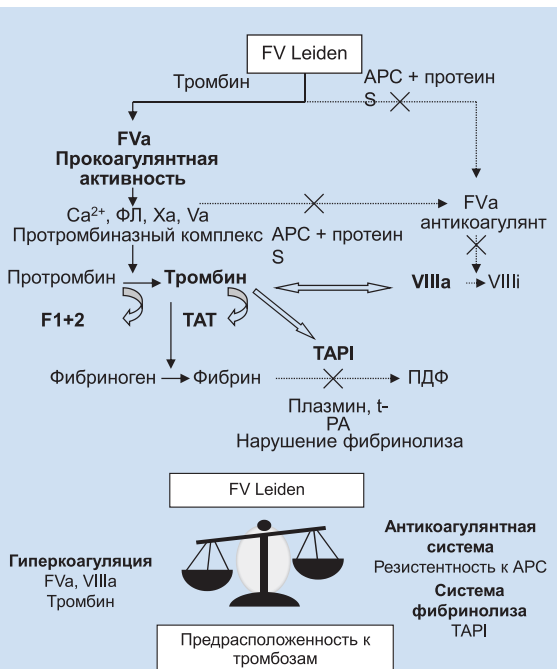


Рисунок 1. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden

беременности характерен для женщин с тромбозами в анамнезе. По ретроспективным данным частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% (19), что может свидетельствовать о важной роли генетических факторов в развитии тромбоэмболических осложнений.

Однако несмотря на столь тщательное изучение факторов риска ВТЭ причина развития этого осложнения остается не известной приблизительно в половине случаев (т.е. наблюдаются так называемые идиопатические тромбозы) (16). В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний в развитии как тромбоэмболических, так и акушерских осложнений. Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные (АФС) аномалии в системе гемостаза, предполагающие к развитию тромбозов.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода,

внутриутробная задержка роста плода (ЗВУРП), внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелые формы гестоза (20, 21, 22). Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии + АФС) (23). В различных исследованиях показана взаимосвязь между развитием ВТЭ во время беременности и наличием таких мутаций, как FV Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация MTHFR C677C, дефектов антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина III, протеинов С и S) (24-27).

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3-7% среди европейской популяции и у 20-30% пациентов с тромбозами (28). Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза (рисунок 1). Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HR11-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию АФА и, что немаловажно, может сопровождать физиологическое течение беременности. В исследовании А. Gerhardt и соавт. (2000) у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутация FV

Leiden выявлена почти в половине случаев (43,7%), в то время как в контрольной группе – только у 7,7% (29).

При сохранении прокоагулянтной активности фактора V повреждается его антикоагулянтная функция. Вследствие APC-резистентности не происходит деградация факторов Va и FVIII. Это приводит к увеличению образования тромбина и возникновению состояния гиперкоагуляции.

Связываясь с тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин увеличивает синтез TAT. TAT ингибирует фибринолиз путем отщепления лизилового фрагмента от молекул фибрина, что предотвращает ее связывание с плазмином и t-PA.

Помимо генетических причин резистентности к APC, существует и целый ряд приобретенных факторов.

Причины приобретенного дефицита протеина С и резистентности к APC:

- антифосфолипидный синдром;
- ДВС-синдром;
- тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- тяжелый гестоз;
- заболевания печени;
- послеоперационный период;
- инфекция, сепсис;
- злокачественные новообразования;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- прием оральных контрацептивов;
- уремия (нарушение активности протеина С при гемодиализе);
- нарушение синтеза протеина С;
- дефицит витамина К;
- терапия L-аспарагиназой, метотрексатом, 5-фторурацилом;
- терапия непрямыми антикоагулянтами.

Резистентность к активированному протеину С усугубляется при циркуляции антифосфолипидных антител. При наличии физиологи-



Антитромботическая защита



КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА*

Международное непатентованное название:
далтепарин натрий.

Лекарственная форма:
раствор для внутривенного и подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа:
антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТ:
B01AB04.

Характеристика:
низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5 000.

Показания к применению:

- Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии;

- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;

- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;

- Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима);
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ).

Способ применения и дозы:

см. инструкцию к применению*

Противопоказания:

повышенная чувствительность к далтепарину, другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину; иммунная тромбо-

цитопения; кровотечение; выраженные нарушения системы свертывания крови; септический эндокардит;

Побочные действия:

(в среднем у 1% пациентов) кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая неиммунная тромбоцитопения, аллергические реакции, преходящее повышение активности АСТ и АЛТ.

Регистрационный номер:

П №014647/01-2003 от 17.01.2003; П № 014647/02-2003 от 02.04.2003; П № 012506/01 от 13.01.2006. RUS/DALT/II-05.

Фрагмин®
далтепарин натрий

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®*

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фрагмин® (Fragmin®).

Одобрена Росздравнадзором от 13.01.2006. CDS от 06.03.2009 RUS/DALT-II-05.

Представительство компании
«Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»,
109147 Москва, ул. Таганская, д. 21,
тел.: (495) 258 55 35, факс: (495) 258 55 38



Таблица 1. Риск ВТЭ во время беременности у пациенток с аномалиями антикоагулянтной системы

Исследование	Аномалия антикоагулянтной системы	Относительный риск ВТЭ (95% ДИ)
Freidrich и соавт., 1996 (32)	Дефицит протеина C, S, антитромбина III	8,0 (1,2-184)
McCull и соавт., 1999 (33)	Дефицит антитромбина III I типа (количественная недостаточность)	282 (31-2532)
	Дефицит антитромбина III II типа (функциональная недостаточность)	28 (5,5-142)
Gerhardt и соавт., 2000 (29)	Дефицит антитромбина III.	10,4 (12,2-62,5)
	Дефицит протеина C	2,2 (0,8-6,1)

ческой резистентности к протеину C, которая развивается во время беременности, может произойти декомпенсация системы гемостаза и развитие тромбоза.

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2-5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза (1). Мутация протромбина G20210A была выявлена у 16,9% беременных с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе (29).

До 40% пациентов с тромбозами имеют комбинированные формы тромбофилии: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. При этом риск тромбозов повышается в 50-80 раз, т.е. риск ВТЭ становится сопоставимым с таковым при гомозиготной мутации FV Leiden (30).

Нарушения в системах протеина C и протеина S встречаются в среднем с частотой 0,14-0,5% в общей популяции и у 3,2% пациентов с тромбозами. Риск развития тромбоза во время беременности составляет от 3 до 10% для пациенток с дефицитом протеина C и до 6% для пациенток с дефицитом протеина S. В послеродовом периоде риск тромбозов повышается до 7-19% для пациенток с дефицитом протеина C и до 7-22% для пациенток с дефицитом протеина S (1, 31).

Имеющиеся на сегодня данные по риску развития тромбоэмболических осложнений во время беременности при наличии дефицита естественных антикоагулянтов представлены в таблице 1.

АФС является одним из наиболее важных факторов риска тромбоэмболических осложнений во время беременности. В настоящее время

под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные, – наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями (34). Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия. Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС (35). Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции и достигает 70% (36).

Современные критерии антифосфолипидного синдрома (34):

- венозный или артериальный тромбоз;
- акушерские осложнения – гибель морфологически нормально-го плода при сроке беременности > 10 недель, преждевременные роды (< 34 недель беременности), тяжелые формы гестоза, плацентарная недостаточность, 3 и более выкидыша при сроке беременности до 10 недель (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий);
- лабораторные критерии – волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину (двукратное исследование с 12-недельным интервалом), антитела к β_2 -гликопротеину I.

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простаглицина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина / протеина C / протеина S, индукция резистентности к APC.

Гипергомоцистеинемия связыва-

ют с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T. Тяжелые формы гипергомоцистеинемии встречаются относительно редко, однако в общей популяции умеренное повышение уровня гомоцистеина (> 15 мкмоль/л) выявляется с частотой приблизительно 10% (31). Ряд исследователей не считают мутацию MTHFR C677T фактором повышенного риска ВТЭ как в общей популяции, так и во время беременности (26, 37, 38). В то же время другие исследователи придерживаются абсолютно противоположной точки зрения. Так, по данным последнего эпидемиологического исследования, проведенного в России, при наличии мутации MTHFR C677T риск развития ВТЭ увеличивается в 3 раза (39). Дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития ВТЭ во время беременности представляется весьма важным. Во-первых, женщины в экономически развитых западных странах с ранних сроков беременности получают фолиевую кислоту в качестве витаминной добавки, что способствует снижению уровня гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия является единственной наследственной аномалией гемостаза, которая сравнительно компенсируется при применении такой простой терапии, как фолиевая кислота, витамины B₆, B₁₂. Для нашей страны характерна более высокая морбидность населения, отсутствие концепции здорового образа жизни и, соответственно, дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов, антиоксидантов и, в первую очередь, непосредственно фолиевой кислоты. Данные

наших ученых свидетельствуют о повышении риска не только гестозов и синдрома потери плода, но и острых сосудистых нарушений (ПОНРП, ВТЭ) при наличии мутации MTHFR C677T (22, 40). Актуальность этой проблемы связана еще и с тем, что мутация MTHFR является наиболее распространенной генетической аномалией гемостаза и выявляется в общей популяции в 10-20% случаев (31).

В настоящее время активно изучается роль генетических дефектов фибринолиза в повышении риска артериальных и венозных тромбозов. Доказана связь мутации t-PA I/D с увеличением риска венозных тромбозов в общей популяции (41, 42). Поскольку фактор XII вовлекается не только в контактную активацию коагуляционного каскада, но и в генерацию плазмина, его дефицит в большей степени связан с развитием не геморрагических тромбоэмболических осложнений (рисунок 2). В европейской популяции выраженный дефицит фактора XII выявляется у 1,5-3% населения и у 9-15% пациентов с ВТЭ (43). У носителей мутации 46ТТ риск ВТЭ возрастает в 3 раза (44).

PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора пламиногена в плазме крови и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной активностью PAI-1. Частота полиморфизма PAI-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте 4G/4G уровень PAI-1 повышается на 25% (31). Обнаружена связь между повышенным уровнем PAI-1 и метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гиперлипидемией. Это объясняет увеличение риска атеротромботических осложнений при наличии мутации PAI-1 (45).

Фактор XII является активатором свертывания крови по внутреннему пути, но еще и регулятором фибринолиза. Фактор XIIa способствует активации калликреина, который в свою очередь поддерживает u-PA-зависимую активацию плазмина.

ВМК – высокомолекулярный кинио-ген; u-PA – активатор пламиногена урокиназного типа.

Большое значение имело открытие и изучение нетромботических эффектов тромбофилий, в частности, их влияния на процессы имплантации и инвазии трофобласта. Обнаружена взаимосвязь между гипофибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, гестозы (46-48). В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет феномен эндотелиальной дисфункции при гестозе.

Нами было обследовано 47 пациенток с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности (средний возраст $28 \pm 5,2$ года). Группа I составила 47 пациенток с тромбозами: подгруппа 1 (n = 27) – пациентки с тромбозами в предыдущую беременность, подгруппа 2 (n = 20) – пациентки с тромбозами в настоящую беременность; группу II (контрольную) составили здоровые беременные (n = 40). Все женщины были обследованы на генетические тромбофилии (метод ПЦР) и антифосфолипидные антитела (АФА): волчаночный антикоагулянт (ВА) (тест с ядом гадюки Рассела), антикардиолипины (аКЛ), анти-бета2-гликопротеин I (метод

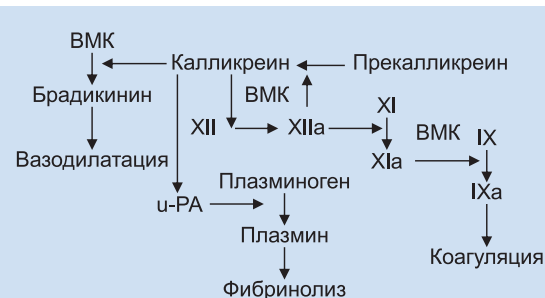


Рисунок 2. Регуляция системы гемостаза под действием фактора XII

ELISA). Базовая терапия при подготовке и на протяжении всей беременности у пациенток с тромбозами в анамнезе (подгруппа 1) включала низкомолекулярный гепарин (НМГ) под контролем D-димера (ELISA), антиоксиданты – омега 3, витамины группы В, фолиевую кислоту (до 4 мг/сут в случае гипергомоцистеинемии), а также аспирин (80-100 мг/сут) (во II триместре и примерно до 34 недель беременности) и натуральный прогестерон при АФС. У женщин с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности антикоагулянтная терапия была начата после развития клинических симптомов.

У 26 (55%) пациенток тромбозы развились во время беременности (с 20 по 38 неделю), у 21 пациентки – в послеродовом периоде. У 7 из них тромбозы возникли после экстренного кесарева сечения. У 9 (19%) пациенток ВТЭ были рецидивирующими. У 26 (55%) выявлена ТЭЛА, у 20 пациенток (42,5%) – ТГВ, у одной пациентки в послеродовом периоде развился тромбоз яичниковой вены.

Обращает на себя внимание более высокая частота тромбозов в семейном анамнезе у пациенток с ВТЭ (в 38% случаев по сравнению с 8,5%

Таблица 2. Акушерские осложнения в анамнезе у пациенток с ВТЭ

Акушерские осложнения	Пациентки с ВТЭ (n = 47)	Контрольная группа (n = 40)
Гестозы	13 (29,7%)	3 (7,5%) (легкие формы)
Синдром потери плода	13 (29,7%)	–
Фетоплацентарная недостаточность, СЗРП	8 (17%)	–
ПОНРП	3 (6,3%)	–
Бесплодие	8 (17%)	–
Всего	27 (59,6%)	3 (7,5%) (p < 0,05)

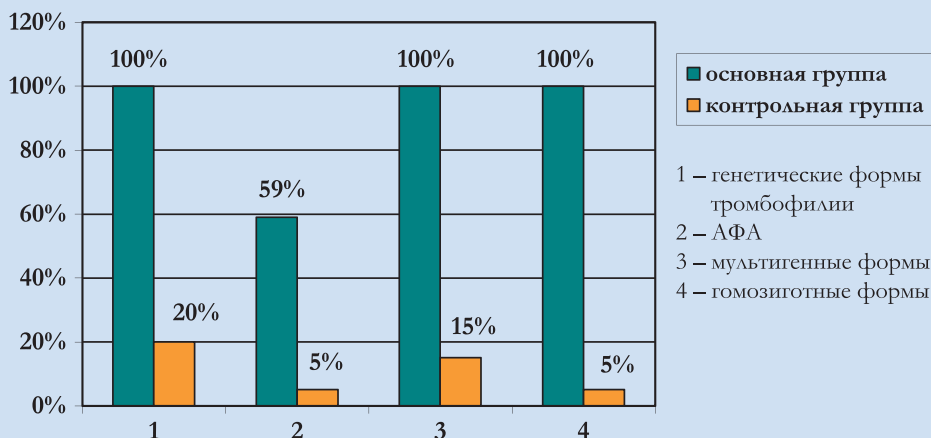


Рисунок 3. Частота генетических форм тромбоземболии и АФС у пациенток с тромбозами (p < 0,05 для всех сравнений)

в контрольной группе женщин с физиологической беременностью), что может указывать на наличие генетической предрасположенности к тромбозам у таких пациенток.

Важно отметить, что даже при тщательном анализе факторов риска дополнительные факторы развития тромбоза не были обнаружены у 36% пациенток.

Обнаружение крайне высокой частоты тяжелых акушерских осложнений в личном анамнезе у пациенток с ВТЭ (таблица 2) позволило еще до проведения исследований системы гемостаза сделать предположение о наличии тромбофилических состояний.

При анализе генетических форм тромбоземболии и АФС у пациенток с ВТЭ получены следующие результаты (рисунок 3):

- в 100% случаев обнаружены генетические формы тромбоземболии;
- у каждой пациентки выявлено по 4-6 форм тромбоземболии (мультигенная тромбоземболия обнаружена в 100%), включая одну или несколько гомозиготных форм (100%);
- в 85% случаев выявлены мульти-

тигенные дефекты фибринолиза;

- в 59% случаев обнаружены антифосфолипидные антитела;
- в контрольной группе достоверно реже выявлялись генетические тромбоземболии (20%), циркуляция АФА (5%), мультигенные тромбоземболии (15%), гомозиготные формы (5%), не было обнаружено наиболее тромбоземболических мутаций (FV Leiden, мутации протромбина G20210A).

У пациенток с тромбозами в настоящую беременность после появления симптомов применялись терапевтические дозы НМГ под контролем D-димера до родов и после в течение минимум 6 недель. Летальный исход, связанный с массивной ТЭЛА, был зарегистрирован в 2 случаях (7,4%). Рождением живого плода у женщин из 1 подгруппы беременность закончилась в 89% случаев. Акушерские осложнения в этой подгруппе во время настоящей беременности составили 60% (тяжелые гестозы, антенатальная гибель плода, отслойка плаценты, СЗРП, ФНП). При сравнении подгруппы 2, в которой профилактика

проводилась начиная с этапов планирования беременности, с подгруппой 1 рецидива ВТЭ не было ни в одном случае, акушерские осложнения наблюдались у 16% пациенток (легкие формы гестоза) (p < 0,05), в 100% случаев беременность закончилась рождением живых доношенных детей. Способ родоразрешения определялся акушерской ситуацией, но никак не характером антикоагулянтной терапии. Частота кесаревых сечений составила 56% в подгруппе 1 и 55% в подгруппе 2.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ

Важнейшим вопросом является профилактика тромбоземболических осложнений беременности, как первичная у беременных из группы высокого риска, так и вторичная профилактика, которая имеет огромное значение как для матери, так и для плода. У пациенток с ТЭЛА во время беременности риск развития ВТЭ в следующую беременность значительно повышается и достигает 4-15% (49, 50). Единая тактика профилактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде (16, 51) (таблица 3). В связи с этим крайне важным является определение и анализ факторов риска развития тромбоземболических осложнений и их рецидивов у каждой отдельно взятой пациентки.

Всем пациенткам показано ношение эластических чулок.

Как и в общей популяции, у пациенток с тромбоземболическими осложнениями во время беременности необходима антикоагулянтная терапия не только в остром

Таблица 3. Профилактика рецидива ВТЭ при беременности (16, 52)

Клиническая ситуация	Антенатально	Постнатально
ВТЭ на фоне временных факторов риска	Наблюдение ± НМГ	НМГ не < 6 нед.
Идиопатический ВТЭ, ВТЭ, связанный с беременностью, приемом ОК, связанный с тромбоземболией, переходящими факторами риска (ожирение)	НМГ ± аспирин (при АФС)	НМГ не < 6 нед.
Рецидивирующие ВТЭ	Переход с варфарина на НМГ до 6 недель гестации	Переход с НМГ на варфарин с достижением значений МНО, равных показателям МНО до беременности

Таблица 4. Выбор вторичной профилактики ВТЭ (53, 54)

Клиническая ситуация	Относительный риск рецидива после отмены антикоагулянтов, % в год	Терапия
ВТЭ на фоне временных факторов риска (операция, травма)	≤ 0,5	3-6 мес. Варфарин (МНО 2,0-3,0)
Идиопатический ВТЭ, генетические тромбофилии (дефицит протеина С, S, антитромбина III, мутация FV Leiden, протромбина G20210A, увеличение уровня FVIII, гипергомоцистеинемия)	≥ 2 2-7	6-12 мес. (неопределенно долго?) Варфарин (МНО 2,0-3,0)
АФС, мультигенная тромбофилия	2-4	12 мес. (неопределенно долго?) Варфарин (2,0-3,0) или НМГ при АФС
ВТЭ при онкологических заболеваниях	3-9	НМГ 3-6 месяцев (неопределенно долго?)
Рецидивирующие ВТЭ	1,5	Неопределенно долго Варфарин (МНО 2,0-3,0). При АФС: НМГ или Варфарин (МНО 3,5) ± аспирин

периоде тромбоза, но и длительная вторичная антикоагулянтная профилактика. Ее продолжительность колеблется от 3 месяцев до неопределенно долгих сроков в зависимости от причин тромбоза и наличия хронических факторов риска рецидива ВТЭ (44) (таблица 4). В то же время четких показаний к назначению длительной терапии пока не выработано. Также отсутствуют критерии, при помощи которых можно было бы опередить для каждого пациента в отдельности, нуждается ли он в продолжении антикоагулянтной терапии или же ее прекращение является безопасным. В настоящее время предпринимаются первые попытки использования D-димера в качестве маркера хронического состояния гиперкоагуляции и предиктора рецидивов тромбозов при определении необходимости в продолжении антикоагулянтной терапии (56). Однако это вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выявление патогенетической причины тромбоза является важным ориентиром для разработки дальнейшей тактики ведения пациенток с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности.

В своей практике, как было указано выше, мы придерживаемся активной тактики ведения беременности у женщин с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе и тромбофилиями, которая включает обязательную комплексную терапию начиная с этапа планирования беременности: применение низкомолекулярного гепарина под строгим контролем гемостазиограммы,

витаминовую, антиоксидантную терапию, при необходимости антиагреганты и натуральный прогестерон. Такая тактика позволила нам в 100% случаев избежать рецидивов тромбоэмболических осложнений, развития тяжелых акушерских осложнений и добиться рождения живых доношенных детей. Обратите внимание, что грамотно подобранная антикоагулянтная терапия в этом случае имеет значение не только для матери, но и обуславливает исходы у плодов. Важно отметить, что использование стандартной коагулограммы не является показательным и достаточным. Часто она объективно не отражает степень имеющейся гиперкоагуляции, а при применении низкомолекулярного гепарина не происходит изменений ни одного из стандартных показателей коагулограммы (в том числе НМГ в отличие от стандартного нефракционированного гепарина не влияет на АЧТВ). Поэтому в своей практике мы широко используем маркеры тромбофилии: D-димер, комплексы тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагменты протромбина F1+2, которые являются зеркалом текущего состояния системы гемостаза, позволяют говорить о степени повышения риска тромбоэмболических осложнений и диагностировать их, а также контролировать эффективность терапии НМГ.

Таким образом, выявление генетических форм тромбофилии не меняет тактику терапии в остром периоде тромбозов, однако позволяет определить длительность и интенсивность вторичной профилак-

тики ВТЭ; наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт; тактику ведения последующих беременностей, направленную на профилактику акушерских осложнений и ВТЭ; тактику при ситуациях, связанных с высоким риском тромбозов (оперативное вмешательство, прием оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии).

Выявление роли тромбофилий в патогенезе как акушерских, так и тромбоэмболических осложнений открывает перед исследователями большие перспективы: прогнозирование риска ВТЭ у пациенток с осложненной беременностью (первичная профилактика ВТЭ), разработка патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной вторичной профилактики акушерских осложнений и ВТЭ.

Важнейшими показаниями для проведения скрининга на предмет тромбофилий являются идиопатический тромбоз; рецидивирующие тромбозы (особенно у лиц моложе 50 лет); отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбоэмболических осложнений; тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда-Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен); тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов или ЗГТ; акушерские осложнения в личном и в семейном анамнезе (тромбоэмболические осложнения, тяжелый гестоз, отслойка плаценты, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, выкидыши, неудачи ЭКО); кожные некрозы на фоне приема оральных



Таблица 5. Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности	Метод получения
Надропарин кальция (Фраксипарин)	4300	3,6	Дезаминирование азотной кислотой
Эноксапарин натрия (Клексан, Ловенокс)	4500	3,8	Расщепление с β-элиминированием щелочью
Дальтепарин натрия (Фрагмин)	6000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой
Ревипарин натрия (Кливарин)	3900	3,5	Дезаминирование азотной кислотой
Тинзапарин натрия (Инногеп)	4500	1,9	Расщепление с β-элиминированием гепариназой

Таблица 6. Различия между НГ и НМГ

Критерии сравнения	НГ	НМГ
Молекулярный вес (Да)	12000-15000	4000-6500
Число моносахаридов	40-50	13-22
Отношение анти-IIa-активности к анти-Ха активности	1 : 1	От 2 : 1 до 4 : 1

антикоагулянтов.

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА – НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ГЕПАРИН

Низкомолекулярный гепарин по праву можно назвать препаратом века. В результате исследований, проводимых последние 20 лет, посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура–активность, был синтезирован низкомолекулярный гепарин, который включал фракции с более короткими молекулярными цепями с лучшим антитромботическим эффектом.

НМГ получают путем деполимеризации нефракционированного гепарина (НГ), молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 5 кДа, в молекуле содержится приблизительно 15 моносахаридов. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, энзиматическим и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обуславливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов (таблицы 5,6). При подборе терапии следует учитывать, что различные препараты НМГ обладают различными свойствами, что может отразиться на их клинической эффективности.

Изменение структуры молекулы гепарина, т.е. уменьшение моле-

кулярной массы почти в 3 раза, повлекло за собой и изменения в фармакодинамике и фармакокинетике. Для НМГ характерны более высокая биодоступность, чем у НГ, – почти 100%, больший период полужизни; они меньше связываются с различными белками (таблица 7), клетками; проявляют меньшую аффинность к фактору фон Виллебранда; почечный клиренс намного превалирует над клеточным (что важно учитывать у больных с почечной недостаточностью, особенно при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). НМГ намного меньше, чем НГ, связываются с клетками эндотелия, что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в плазме крови (в 2-4 раза больше по сравнению с НГ). Максимальный уровень анти-Ха-активности в плазме достигается через 3-4 ч и сохраняется 12 ч и более. Вследствие высокой биодоступности, более длительного периода полужизни, отсутствия зависимости клиренса от дозы препарата антикоагулянтный эффект НМГ более предсказуем по сравнению с НГ. Для поддержания необходимого уровня антикоагуляции достаточно введения НМГ 1-2 раза в сутки.

При беременности фармакокинетика НМГ может меняться вследствие увеличения объема распределения препарата и увеличения скорости его клиренса, поэтому при беременности предпочтительно применять НМГ 2 раза в сутки. Сравнительная характеристика

НМГ и НГ представлена в таблице 8.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НМГ

Основное отличие механизма действия НМГ на систему гемостаза от НГ состоит в том, что НМГ обладают в основном анти-Ха-активностью, т.е. антитромбиновой.

Антикоагулянтный эффект НГ, как известно, зависит от уникального пентасахарида, который связываясь с АТ III, потенцирует ингибицию тромбина и фактора Ха антитромбином. Однако только около 1/3 всех молекул гепарина содержит эту уникальную пентасахаридную последовательность. Именно пентасахаридная последовательность обуславливает высокую аффинность к АТ III. Таким образом, почти 2/3 гепарина обладает минимальной антикоагулянтной активностью при терапевтических концентрациях, которые применяются в клинике. Для ингибиции тромбина гепарин должен формировать «мост», соединяющий АТ III и тромбин, однако для ингибиции FXa такое взаимодействие не требуется. Молекулы гепарина с количеством сахаридных единиц менее 18 неспособны одновременно связывать тромбин и АТ III и в результате не могут катализировать ингибицию тромбина. Фракции гепарина, содержащие меньшее количество сахаридов, способны катализировать ингибицию фактора Ха, при этом АТ III обеспечивает высокую аффинность пентасахаридной последовательности. Поскольку молекулы НМГ в большем количестве содержат фракции с массой менее 5000 Да, они в основном обладают анти-Ха-активностью.

Однако если в состав НМГ входят фракции, имеющие массу более 5400 Да, что эквивалентно наличию

Таблица 7. Биологически последствия уменьшения связывания НМГ с белками и клетками

Мишень для связывания	Биологические эффекты	Значение для клиники
Тромбин	Снижение соотношения анти-IIa / анти-Xa	Не известны
Белки	Более предсказуемый антикоагулянтный ответ	Нет необходимости в мониторинге антикоагулянтного эффекта
Макрофаги	Клиренс осуществляется через почки	Более длительное время полужизни по сравнению с НГ. НМГ эффективны при подкожном введении 1 раз в день
Тромбозы	Снижение частоты формирования гепарин-зависимых антител	Меньший риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении
Остеобласты	Уменьшение активации остеокластов	Меньший риск остеопороза

Таблица 8. Сравнительная характеристика НГ и НМГ

Критерии сравнения	Нефракционированный гепарин (НГ)	Низкомолекулярный гепарин (НМГ)
Молекулярная масса	В среднем 15-20 тыс. Да	В среднем 5400 Да
Биодоступность	30%	100%
Элиминация из организма	Клеточная сатурация	В основном почки
Способность связываться с эндотелиальными клетками	+	-
Противотромбоэмболический эффект обусловлен	В основном антитромбиновой активностью	На 30% анти-Xa-активность, на 70% через высвобождение TF
Гипокоагуляция	Вызывает	Не вызывает
АЧТВ	Удлиняет	В профилактических дозах не удлиняет; в терапевтических – незначительно
Рикошетные тромбозы	+	-
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	Очень редко
Необходимость лабораторного контроля	+	Очень редко
Трансплацентарный переход	-	-
Осложнения терапии: геморрагии, алопеция, остеопороз	+	Редко
Повышение проницаемости сосудистой стенки	+	-
Дозозависимый клиренс	+	-
Ингибция связывания фактора Ха с тромбоцитами	-	+
Ингибция функции тромбоцитов	++	++++

более 18 дисахаридных остатков, то также проявляется анти-IIa активность. Так, для одного из первых НМГ, Фраксипарина, молекулярная масса которого в среднем составляет 4500 Да, благодаря наличию фракций с молекулярной массой больше 5400 Да характерно соотношение активностей анти-IIa / анти-Xa равное 1 : 4.

Характерно также, что нефракционированный гепарин не способен ингибировать фактор Ха, связанный с тромбоцитами, в отличие от НМГ.

НМГ способствуют также активации фибринолиза путем освобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена t-PA; кроме того, они меньше подвержены действию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов и, соответственно, реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению.

Долгое время противотромботический эффект НМГ связывали исключительно с анти-Xa активностью, пока не выяснилось, что только 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% – через так называемый ингибитор внешнего пути свертывания TFP1 и другие фармакологические эффекты, такие, как высвобождение из эндотелия антиагрегантных субстанций (простаглицлин) и пр. Это объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 ч, несмотря на то, что уже через 12 ч после инъекции анти-Xa-активность не обнаруживается.

Эффекты НМГ, не связанные с взаимодействием с АТ III:

- высвобождение TFP1;
- взаимодействие с гепарин-

кофактором II;

- ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов;
- активация фибринолиза;
- связывание с белками;
- модуляция сосудистого эндотелия (рецепторно- и нерепепторно-обусловленная).

Благодаря успехам в области исследования системы гемостаза на сегодняшний день известно, что в генезе большинства тромботических проявлений огромную роль играет активация внешнего пути свертывания и выделение в кровь тканевого фактора TF. Этот механизм является доминирующим во время беременности, в перинатальном и послеоперационном периодах, при гнойно-септических заболеваниях, АФС, ожирении, онкологических заболеваниях, множестве кардиоваскулярных заболеваний и ряде связанных с ним



состояний (пороки сердца, нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны сердца, наличие кава-фильтра, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), а также при ряде тяжелых состояний: ТЭЛА, острый респираторный дистресс-синдром легких, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и др.

TFPI-фактор, или LACI-фактор (липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции), является мощным естественным ингибитором внешнего пути свертывания. НМГ значительно повышают его уровень в крови. Он контролирует обусловленный фактором Ха отрицательный feed-back-механизм и ингибирует комплексы TF/VII/ФЛ и TF/IIa/Фл/Ха, которые через образование протромбиназы ведут к генерации тромбина и затем фибрина. Для TFPI характерны и другие потенциально антитромботические фармакологические свойства:

- ингибитор образования протеаз;
- прямой ингибитор фактора Ха и эластазы;
- ингибитор обусловленной тканевым фактором активации тромбоцитов и макрофагов;
- взаимодействие с липопротеинами низкой плотности с изменением их патологической роли (особенно при атеросклерозе);
- взаимодействие с сосудистым эндотелием;
- модуляция эндогенных гликозаминогликанов;
- нейтрализация эндогенно образующегося тканевого фактора;
- регуляторная функция.

В нормальных физиологических условиях TFPI первично синтезируется в микроваскулярном эндотелии и в небольших количествах мегакариоцитами и макрофагами и не синтезируется нормальными ге-

матоцитами или эндотелием крупных сосудов (большого калибра); незначительные количества TFPI исходят из фибробластов, однако при активации этих клеток уровень TFPI увеличивается в 6-8 раз.

Таким образом, *in vivo* существует 3 пула TFPI: 80-85% связано с гликозаминогликанами эндотелиоцитов, 10% – с липопротеинами в плазме и 3% представлено в тромбоцитах. TFPI имеет молекулярную массу 42 000 Да и включает в себя 3 участка с ингибиторной активностью. Ингибция каталитической активности комплекса TF/FVIIa/ФЛ/Ха осуществляется в два этапа:

- 1) средний домен TFPI связывает фактор Ха;
- 2) первый домен TFPI связывает фактор VIIa в комплексе TF/VII/ФЛ.

Функция III домена не совсем ясна, хотя известно, что благодаря наличию С-терминального катионного «хвоста» TFPI может связываться с гликозаминогликанами на поверхности клеток.

В экспериментальных условиях при применении синтетических TFPI (синтезирован как TFPI с I и II доменами, так и TFPI, включающий все три домена) была установлена их протекторная роль в возникновении тромбозов и ДВС-синдрома, обусловленных введением тканевого тромбoplastина и эндотоксина. Кроме того, был изучен эффект TFPI на рестеноз после повреждения интимы на модели животных. TFPI значительно снижал частоту возникновения рестенозов, обусловленных гиперплазией интимы после артериальных вмешательств. Это свидетельствует об особой роли TFPI при множестве кардиоваскулярных заболеваний и состояний, протекающих с TF-индуцированной гиперкоагуляцией, таких, как нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны серд-

ца, кава-фильтр, чрескожная транслюминальная ангиопластика.

Следует отметить, что различия низкомолекулярных гепаринов проявляются и на уровне стимуляции высвобождения TFPI. Эти различия могут лежать в основе различий антикоагулянтных свойств низкомолекулярных гепаринов.

Следует отметить, что при применении НМГ наблюдается гораздо менее выраженное высвобождение vWF по сравнению с НГ. Высвобождение vWF происходит в условиях повреждения эндотелия. Взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов IIb/IIIa, vWF активирует адгезию тромбоцитов к обнаженному субэндотелию и их агрегацию. Кроме того, vWF связывает фактор VIII, предотвращая инактивацию FVIIIa под действием протеина С и способствуя усилению образования фактора Ха и тромбина по внутреннему пути коагуляции. Повышение уровня vWF является маркером активации тромбоцитов, может способствовать развитию тромбозов и может служить маркером неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, нестабильной стенокардии). И вновь между эффектами разных НМГ были выявлены различия.

Возвращаясь к эффектам НМГ, следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III.

Таким образом, НМГ влияет на все компоненты механизма гемостаза: эндотелий, тромбоциты, факторы коагуляции, фибринолитическую систему.

Однако, по последним данным, эффекты гепарина могут быть обусловлены не только его антикоагулянтными свойствами. На сегодня доказана взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции, кото-

Тромбоземболия нередко развивается внезапно, без каких-либо предшествующих факторов риска. При массивной ТЭЛА часто не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать адекватное лечение. Таким образом, тромбоземболические осложнения традиционно относят к непредотвратимым причинам материнской смертности.

рые могут взаимно активировать друг друга, приводя к формированию порочного круга. Так, помимо функции инициатора процессов коагуляции, тканевый фактор обладает еще и провоспалительной активностью, и его экспрессия значительно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b). Тромбин и фактор Ха, взаимодействуя с рецепторами из семейства PARs (рецепторы, активируемые протеазами), активируют продукцию провоспалительных цитокинов и процессы пролиферации, являющиеся ключевым звеном патогенеза атеросклероза, опухолевого роста.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, НМГ обладает способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления. Наличие анти-Ха-активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF- α . НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи P-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. Интересно, что, по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НГ.

На рисунке 4 обобщены современные представления о механизме действия НМГ.

Механизмы действия НМГ:

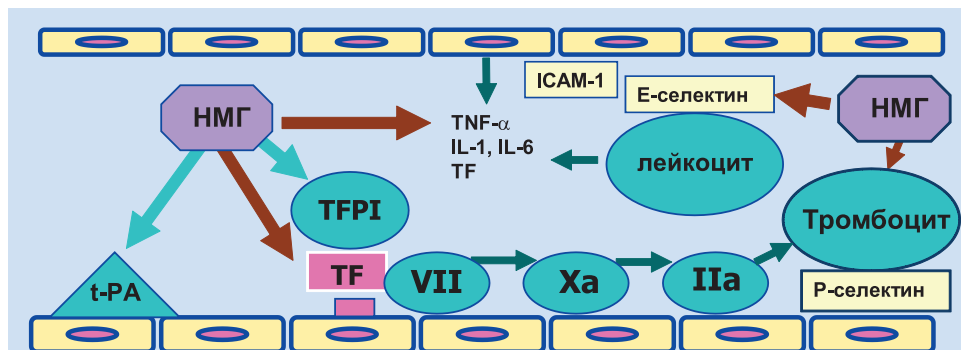


Рисунок 4. Современные представления о механизме действия НМГ: антикоагулянтные и противовоспалительные свойства НМГ

- антикоагулянтный эффект достигается за счет анти-Ха-активности и антитромбиновой активности, высвобождения TFPI;
- механизмы противовоспалительной активности – ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, антицитокиновые свойства (подавление экспрессии TNF- α), подавление экспрессии TF на эндотелии;
- активация фибринолиза – увеличение синтеза тканевого активатора плазминогена (t-PA) TFPI, подавление активации тромбоцитов за счет супрессии высвобождения vWF, слабая антиагрегантная и антиадгезивная активность.

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ ПЕРЕД НГ

Благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности НМГ дольше циркулирует в крови и обеспечивает продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах. Поэтому возможно однократное подкожное введение препарата в сутки; препараты (в частности, Фраксипарин, Эноксапарин, Далтепарин) не вызывают образование гематом в области инъекций. Пик анти-Ха-активности достигается в течение 3-5 ч, при этом антикоагулянтный ответ на НМГ более предсказуемый по сравнению с НГ. Период полувыведения НМГ более длительный, чем у НГ (5-6 ч), и не является дозозависимым.

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ – способность существенно не удлинять такие по-

казатели, как АЧТВ, ТВ и др., что связано преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания.

НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы.

НМГ обладают рядом преимуществ перед НГ. Их отличают:

- хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- меньший риск геморрагических осложнений;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1-2 р/сут;
- минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов;
- меньший риск развития остеопороза.

Как уже обсуждалось, каждый из НМГ имеет свои биологические, фармакокинетические и терапевтические особенности – эти препараты не взаимозаменяемы.

Далтепарин (Фрагмин) имеет молекулярную массу 4-6 тыс. дальтон. Активным веществом является далтепарин натрия, выделенный в процессе контролируемой депо-

лимеризации гепарина азотистой кислотой. Основным свойством далтепарина является выраженное влияние на Ха-фактор при слабом влиянии на тромбин. Далтепарин выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и 10 000 МЕ. Далтепарин назначают в дозе из расчета 100-200 анти-Ха/кг 1-2 раза в сутки подкожно. С профилактической целью далтепарин назначается в дозе 2500-5000 МЕ 1 раз в сутки.

Эноксапарин натрия (Клексан, Ловенокс) – НМГ с высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости и низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбин). В 1 мг эноксапарина натрия содержится 100 анти-Ха-единиц (по международному стандарту НМГ). При подкожном введении эноксапарин быстро и практически полностью всасывается. Антитромботическая активность эноксапарина сохраняется на протяжении 24 ч, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости, агрегацию тромбоцитов. Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг в сутки подкожно, а максимальная доза – 80–100 мг/сут.

Надропарин кальций (Фраксипарин) выпускается в одноразовых шприцах по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха), 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха), 1 мл (9500 МЕ анти-Ха), 0,6 мл форте (11400 МЕ анти-Ха). Надропарин кальций 1 мл эквивалентен 9500 МЕ анти-Ха-факторной активности надропарина кальция. Надропарин кальций представляет собой НМГ, который характеризуется более высокой анти-Ха-факторной активностью по сравнению с анти-IIa-активностью. Анти-Ха-активность сохраняется в течение 18 ч. Отношение между этими видами активности для надропарина кальция находится в пределах 2,5-4. В профилактических дозах надропарин не вызывает выраженного снижения АЧТВ. При курсовом лечении в период мак-

симальной активности возможно увеличение АЧТВ до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное. Такое пролонгирование отражает остаточный антитромботический эффект надропарина кальция. Таким образом, в качестве базисного терапевтического агента используется надропарин кальций в дозах 0,3-1 мл (150-250 ICU/кг) в зависимости от выраженности тромбофилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


С современных позиций диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не может полностью удовлетворять клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда, помимо характерных клинических симптомов, для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований для определения причины анемии и назначения патогенетически обоснованного лечения. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и аспирина и отказа от использования варфарина и глюкокортикоидов. Гипергомоцистеинемия, как генетически обусловленная, так и приобретенная, эффективно корригируется при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В, синдром липких тромбоцитов – при помощи аспирина.

Ведущую роль в возникновении тромбоземболических осложнений во время беременности играют три основных фактора: генетические тромбофилии, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром. В условиях гиперкоагуляции, которая наблюдается во время беременности, происходит декомпенсация системы гемостаза, и тромбофилии проявляются клинически развитием тромбоземболических и акушерских осложнений. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбоземболических осложнений у беременных является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС и наличие гомозиготных форм тромбофилии. Следова-

но, беременность можно назвать экзаменом, выявляющим все ранее скрытые аномалии гемостаза, которые приводят к возникновению акушерских и/или тромбоземболических осложнений.

Выявление у большинства пациенток с ВТЭ во время беременности множественных дефектов фибринолиза свидетельствует об их ведущей роли в возникновении тромбоземболических осложнений. Возникновение тромбозов может быть обусловлено декомпенсацией системы гемостаза в условиях торможения фибринолиза, свойственного физиологической беременности, и в условиях нарушений фибринолиза, связанных с циркуляцией антифосфолипидных антител. К этим факторам добавляются дефекты сразу нескольких факторов, отвечающих за функционирование фибринолитической системы.

У всех пациенток с тромбозами и с акушерскими осложнениями во время беременности или в анамнезе (как личном, так и семейном) необходимо проводить скрининг на наследственные формы тромбофилии. Это позволяет определить дальнейшую тактику лечения пациентки, его длительность, выбор препарата, позволяет предотвратить как тромбоземболические, так и акушерские осложнения при планировании последующей беременности, дать пациентке рекомендации по антикоагулянтной терапии при возникновении внешних факторов риска тромбозов (травма, оперативные вмешательства), провести при необходимости исследование на тромбофилии у родственников пациентки. Кроме того, пациенткам с тромбофилиями абсолютно противопоказана оральная контрацепция и заместительная гормональная терапия.

Открытие генетических форм тромбофилии и АФС, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики ВТЭ позволяет нам говорить о том, что тромбоземболические осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности. 

Литература

- Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. McGraw-Hill, Inc. 2001. P. 622.
- Agno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Oct; 32(7): 651-8.
- De Swiet M. Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183: 1271; 2000.
- Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 году № 2510/10836-02-32// 31 октября 2002 г. <http://www.naturalbirth.ru/pravo/pis2510.html>
- Яковлев В.Б. Тромбозы легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи). Дисс. . . докт. мед. наук. М., 1995.
- Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration.* 2003 Jan-Feb; 70(1): 7-30.
- Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration.* 2003 Jan-Feb; 70(1): 7-30.
- Bergqvist D., Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983; 62(5): 449-53.
- McColl M.D., Ellison J., Greer I.A. et al. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000 Feb; 108(2): 272-4.
- Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9-16
- Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al. The European Genetics Foundation; The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; The International Union of Angiology; The Mediterranean League on Thromboembolism; Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2005 Mar; 24(1): 1-26.
- Thilen U., Olsson S.B. Pregnancy and heart disease: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Dec; 75(1): 43-50.
- Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J.* 2004 Jun; 80(944): 309-19.
- Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000 Jun 20; 101(24): 2817-22.
- McColl M., Ramsay J.E., Tait R.C. et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997; 8: 1183-1188.
- Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press, 2006. p 604.
- Ray J.G., Chan W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999 Apr; 54(4): 265-71.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6): 409-14.
- De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica.* 2002 Oct; 87(10): 1095-108.
- Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
- Alferovic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и протромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада Х», 2003. 904 с.
- Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Oct; 32(7): 700-8.
- Zotz R.B., Gerhardt A., Scharf R.E. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Jun; 16(2): 243-59.
- Meglic L., Stegnar M., Milanez T. et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G → A, methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Dec 10; 111(2): 157-63.
- McColl M.D., Ellison J., Reid F. et al. Prothrombin 20210 G → A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG.* 2000 Apr; 107(4): 565-9.
- Biron-Andreani C., Schved J.F., Daures J.P. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2006 Jul; 96(1): 14-8. Erratum in: *Thromb Haemost.* 2006 Sep; 96(3): 389.
- Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998 Apr; 10(2): 135-44.
- Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000 Feb 10; 342(6): 374-80.
- Bick R.L. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Third edition. Lippincott Williams and Walkins. 2002. P. 446.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. *Elsivier Science.* 2002. P.617.
- Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P. et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15; 125(12): 955-60.
- McColl M.D., Walker I.D., Greer I.A. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Aug; 106(8): 756-66.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2): 295-306.
- Jacob H., Rand, Xiao-Xuan Wn. Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Thromb. And Hemost.* 1999; Vol. 82, № 2: 649-656.
- Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25; 340(12): 901-7.
- Ray J.G., Chan W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999 Apr; 54(4): 265-71.
- Frederiksen J., Juul K., Grande P. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood.* 2004 Nov 15; 104(10): 3046-51.
- Avdonin P.V., Kirienko A.I., Kozhevnikova L.M. et al. C677T mutation in methylenetetrahydrofolatereductase gene in patients with venous thromboses from the central region of Russia correlates with a high risk of pulmonary artery thromboembolism. *Ter Arkh.* 2006; 78(6): 70-6.
- Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
- Sartori M.T., Saggiorato G., Spiezia L. et al. Influence of the Alu-repeat I/D polymorphism in t-PA gene intron 8 on the stimulated t-PA release after venous occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003 Jan; 9(1): 63-9.
- Oguzulgen I.K., Ekim N., Erkekol F.O. et al. Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? *J Thromb Thrombolysis.* 2005 Feb; 19(1): 61-3.
- Bertina R.M., Poort S.R., Vos H.L., Rosendaal F.R. The 46C → T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Mar; 3(3): 597-9.
- Tirado I., Fontcuberta J., Soria J.M. Rapid detection of the 46C → T polymorphism in the factor XII gene, a novel genetic risk factor for thrombosis, by melting peak analysis using fluorescence hybridization probes. *Genet Test.* 2003 Winter; 7(4): 295-301.
- Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke.* 2005 Aug; 36(8): 1661-5.
- Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism.* 2000 Jul; 49(7): 845-52.
- Fabbro D., D'Elia A.V., Spizzo R. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56(1): 17-22.
- Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem.* 2003 Jul; 49(7): 1081-6.
- Winer-Muram H.T., Boone J.M., Brown H.L. et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology.* 2002 Aug; 224(2): 487-92.
- Pabinger I., Grafenhofer H., Kyrle P.A. et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002 Aug 1; 100(3): 1060-2.
- Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003 Aug 27; 290(8): 1071-4.
- Ginsberg J.S., Bates S.M. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2003 Jul; 1(7): 1435-42.
- Buller H.R. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep; 126(3 Suppl): 401S-428S.
- Lopez J.A., Kearon C., Lee A.Y. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004; 439-56.

И.С. СИДОРОВА,
И.О. МАКАРОВ

ММА им. И.М. Сеченова

Применение Актовегина у беременных с гестозом

Одним из наиболее распространенных и тяжелых осложнений беременности является гестоз, который развивается у 18-22% беременных. В специализированных стационарах высокого риска частота гестоза достигает 28-30% и не имеет тенденции к снижению (5). Гестоз по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской смертности, которая составляет от 17 до 28%. Несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении гестоза, перинатальная смертность при данной патологии в 3-4 раза превышает популяционную и составляет 18-30% (1, 3).

Известно, что на 16-18-й неделе беременности начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта за счет миграции клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометральных сегментов спиральных артерий, что сопровождается разрушением эластомышечных компонентов сосудов и замещением их фибриноидом. Происходящие изменения приводят к дилатации сосудов, увеличению в них скорости кровотока и

объема циркулирующей крови, что обеспечивает дальнейший прирост маточно-плацентарного кровотока (7, 8).

При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта спиральные артерии сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. В спиральных артериях развивается атероматоз, фибриноидный некроз стенок, геморрагический эндovasкулит, разволокнение и отек стенок, тромбоз. Узкий просвет спиральных артерий, их чувствительность к сосудодвигательным субстанциям формирует высокорезистентный кровоток. Диаметр спиральных артерий составляет только 30-40% величины, необходимой для физиологического течения беременности. Сужение просвета аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий приводит к снижению перфузии межворсинчатого пространства и развитию циркуляторной гипоксии. При этом формируются условия для нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, уменьшается кровоснабжение плаценты и развивается ишемия ворсин. Патология спиральных артерий может привести как к преждев-

ременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту. Однако нарушение процессов инвазии цитотрофобласта не является единственным патогенетическим фактором развития гестоза.

Согласно современным представлениям, в основе развития проявлений гестоза лежит нарушение функций эндотелия, изменение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические расстройства и тканевая гипоксия (2, 4, 9).

Согласно результатам проведенных нами ранее исследований, развитие гестоза связано с влиянием нейроспецифических белков (НСБ) мозга плода, которые обладают сильной иммуногенной активностью и появляются у плода после 22 недель гестации, когда формируются структуры новой коры большого мозга плода (неокортекс) (5, 6).

При развитии гестоза в патологический процесс вовлекается как гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), так и плацентарный барьер, имеющие сходное гистологическое строение.

Недостаточность инвазии цитотрофобласта с развитием ишемии плаценты, нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, гипоксия плода, инфекции, различные метаболические нарушения, как у матери, так и у плода, экзо- и эндогенные интоксикации, аутоиммунные нарушения и другие патологические состояния, на фоне которых чаще всего развивается гестоз, с одной стороны, способствуют повышению проницаемости плацентарного барьера,

Применение Актовегина при беременности способствует снижению выраженности отеков и меньшей задержке жидкости в организме, уменьшению частоты кесарева сечения по экстренным показаниям, связанным с нарастанием тяжести гестоза и гипоксии плода, препятствует дальнейшему усугублению нарушений кровотока.

с другой – приводят к нарушению резистентности ГЭБ и гипоксии плода, очаговым дистрофическим и деструктивным изменениям нейронов и глиальных клеток в головном мозге плода. Совокупность перечисленных патологических изменений при гестозе приводит к усилению апоптоза, гибели части нейронов и высвобождению потенциально антигенных структур наружных мембран нейронов и внутринейрональных антигенов во внеклеточное пространство.

Нарушение проницаемости ГЭБ в результате действия перечисленных повреждающих факторов обуславливает возможность выхода НСБ, обладающих высокой иммуногенностью, в кровотоки плода, а затем через плацентарный барьер, и в кровотоки матери, что вызывает образование специфических антител и иммунных комплексов (ИК), которые взаимодействуют с системой комплементарных белков.

ИК, содержащиеся в качестве антигена НСБ развивающегося мозга плода, фиксируются и накапливаются на эндотелиоцитах и в субэндотелиальном слое, вызывая повреждение эндотелиоцитов по типу острого (подострого) иммунного воспаления (эндотелиоз).

При морфологическом исследовании плацент при гестозе отмечается утолщение стенок плодовых сосудов, фибрирование стромы, разрушение синцитиотрофобласта во многих ворсинках с участками кровоизлияний и отложением фибриноида. Происходит «случивание» рецепторов сосудисто-эндотелиального и плацентарного факторов роста, что ограничивает образование новых сосудов и дальнейшего роста плаценты. Следствием уменьшения плаценты и снижения ее васкуляризации является задержка роста плода и гипоксия, что свидетельствует о плацентарной недостаточности.

Иммунокомплексный эндотелиоз при гестозе отличается рядом особенностей. Так, чаще всего поражаются сосуды системы микроциркуляции, а ИК фиксируются в местах ответвления микрососудов, где находятся специализированные эндотелиоциты и имеют место

турбулентные потоки. Эндотелиоциты способны к процессам «набухания», когда клетки поглощают воду и увеличиваются в размерах. Сужается просвет микрососудов, нарушается кровоток, уменьшается перфузия органов и тканей, возникает тканевая гипоксия. Гиповолемия достигает иногда снижения ОЦК на 1,0-1,5 л.

Гестоз имеет только прогрессирующее течение, его остановить нельзя, так как прорыв ГЭБ и плацентарного барьера приводит к неуклонному поступлению НСБ развивающегося мозга в материнский кровоток. ИК не полностью разрушаются в печени, накапливаются в сосудах микроциркуляции, вызывая все более выраженный иммунокомплексный эндотелиоз. Процесс чаще всего не быстрый, но со скачкообразным ухудшением. Постепенно происходит утолщение стенок капилляров, артериол и венул, сужение их просвета, процесс набухания эндотелиоцитов отмечается реже.

Состояние пациентки ухудшается. Соответственно, раннее начало и длительное течение являются основными критериями в оценке степени тяжести гестоза.

Следствием иммунного эндотелиоза являются:

- утолщение стенок капилляров и сужение их просвета вплоть до полного закрытия самых узких капилляров;
- замедление кровотока и снижение микроциркуляции;
- увеличение периферического сосудистого сопротивления;
- повышение проницаемости микрососудов;
- снижение ОЦК и ОЦП;
- гиперагрегация тромбоцитов;
- нарушение секреторной функции эндотелия;
- снижение текучести крови, ее реологических свойств.

Клинически это проявляется появ-

лением отеков, сосудистой лабильностью и артериальной гипертензией, снижением перфузии почек и протеинурией, которые и являются основными симптомами гестоза.

Усугублению тяжести гестоза способствует целый ряд нарушений в организме беременной:

- замедление разрушения и выведения ИК вследствие патологии печени;
- образование ИК в большом количестве из-за массивного поступления через прорыв плацентарного барьера;

В рамках основных направлений лечения гестоза важное место занимает коррекция нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, оптимизация газообмена и метаболических процессов в системе мать – плацента – плод. В этой связи важное место в лечении и профилактике ФПН занимают препараты антигипоксического и антиоксидантного действия, к которым, в частности, относится Актовегин, представляющий собой высокоочищенный депротеинизированный гемодериват из телячьей крови, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Препарат не содержит компонентов, обладающих антигенными или пирогенными свойствами.

- накопление ИК в циркулирующей крови и в тканях;
- фиксация ИК на эндотелиальных клетках сосудов, капиллярах почек, печени и других органах, а также на мембране эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и других форменных элементах крови;
- длительное поступление антигенов плода в кровотоки матери через плацентарные мембраны при прогрессировании беременности;
- недостаточное образование защитных антител в материнском организме, в том числе на поверхности плаценты, способных нейтрализовать чужеродные антигены;
- повышение проницаемости сосудов маточно-плацентарного барьера по мере увеличения срока беременности, а также при наличии сосудистой патологии у беременной. ➡

Непрерывное поступление плодовых антигенов, накопление в крови матери циркулирующих ИК приводит к неуклонному прогрессированию гестоза.

Таким образом, гестоз – это иммунокомплексная патология, обусловленная формированием острого генерализованного эндотелиоза сосудов, в основном капилляров, который возникает во второй половине беременности. Начальным звеном в каскаде происходящих патологических изменений при гестозе является нарушение проницаемости ГЭБ плода и плацентарного барьера.

В рамках основных направлений лечения гестоза важное место занимает коррекция нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, оптимизация газообмена и метаболических процессов в системе мать – плацента – плод.

В этой связи важное место в лечении и профилактике ФПН занимают препараты антигипоксического и антиоксидантного действия, к которым, в частности, относится Актовегин (NYCOMED AUSTRIA GmbH), представляющий собой высокоочищенный депротенинизированный гемодериват из телячьей крови, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Препарат не содержит компонентов, обладающих антигенными или пирогенными свойствами.

Лечебное воздействие Актовегина реализуется на клеточном уровне в виде:

- увеличения доставки кислорода и глюкозы в ткани с накоплением их в клетках и стимуляции внутриклеточного аэробного метаболизма;
- возрастания энергетических ресурсов клеток;

- повышения толерантности клеток к гипоксии;
- уменьшения ишемического повреждения клеток.

Опосредованно на тканевом и органном уровне происходит улучшение кровообращения в зоне ишемии за счет повышения аэробного энергообмена и вазодилатации; снижение общего периферического сосудистого сопротивления; оптимизация гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения Актовегина при комплексном лечении беременных с гестозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 102 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести в сроки от 32 до 40 недель беременности. Все обследованные пациентки были разделены на две группы.

В первую группу вошли 53 беременных, среди которых гестоз легкой степени отмечен у 36 (67,9%), а гестоз средней степени – у 17 (32,1%). Всем беременным I группы наряду с общепринятым комплексным лечением гестоза (5) назначали Актовегин. Беременным с легкой степенью гестоза препарат назначали по 200 мг 3 раза в день курсами по 14 дней. Беременным со средней степенью тяжести гестоза, наряду с назначением препарата внутрь, Актовегин вводили внутривенно капельно по 200 мг в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Вторую группу составили 49 беременных, среди которых гестоз легкой степени имел место у 34 (69,4%) пациенток, а гестоз средней степени – у 15 (30,6). Беременные II группы в рамках общепринятой

комплексной терапии гестоза Актовегин не получали.

Возраст обследованных беременных был в пределах от 18 до 38 лет и составил в среднем $27,9 \pm 4,2$ в I группе и $28,4 \pm 5,1$ – во II группе. В обеих группах преобладали первородящие женщины (соответственно 64 и 63,3% в I и II группах).

В процессе исследования проведен клинический анализ течения беременности и исхода родов у обследованных пациенток.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса всем беременным проводили эхографическое исследование с помощью ультразвукового прибора «Dornier AI 5200». Исследование выполняли в начале наблюдения и через 2-3 недели. Допплерометрическое исследование включало оценку кровотока в артериях пуповины и в маточных артериях с последующим расчетом индекса резистентности (ИР).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительной оценке характера течения гестоза и степени выраженности его клинических проявлений на фоне проводимого лечения у беременных обеих групп выявлено следующее.

Среди беременных I группы умеренные отеки были у 75,5%, выраженные – у 17%, у 7,5% отеков не было.

Во II группе у 34,7% отеки были умеренными; у 59,2% – выраженными; у 6,1% отеков не было ($p < 0,05$).

Следовательно, применение Актовегина способствует снижению выраженности отеков и меньшей задержке жидкости в организме.

В связи с развитием гестоза, повышение величины систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем в I группе составило 16,3%, а диастолического – 14,8%. Во II группе аналогичные показатели были в пределах 24,4% и 27,2% соответственно ($p < 0,05$).

Повышение диастолического артериального давления, которое было выражено в меньшей степени у беременных I группы, свидетельствует о менее значительном увеличении периферического со-

Гестоз имеет только прогрессирующее течение, его остановить нельзя. Процесс чаще всего не быстрый, но со скачкообразным ухудшением. Соответственно раннее начало и длительное течение являются основными критериями в оценке степени тяжести гестоза.

судистого сопротивления при использовании Актовегина.

При изучении уровня протеинурии среди беременных обеих групп были выявлены следующие различия. Так, у женщин I группы на фоне применения Актовегина следовая протеинурия отмечена у 43,4% (по сравнению с 24,5% во II группе); протеинурия до 1 г/л у 37,7% беременных I группы (у 59,2% во II группе); свыше 1 г/л – у 5,7% (у 12,2 во II группе); у 13,2% женщин из I группы белка в моче не было (у 4,1% во II группе).

Преобладающее число женщин в I группе с более низким содержанием белка в моче свидетельствует о благоприятном воздействии Актовегина на фильтрационную функцию почек.

Согласно результатам эхографического исследования, статистически значимых различий в частоте встречаемости маловодия, истончения плаценты, опережения степени зрелости плаценты не выявлено.

Следовательно, применение Актовегина не оказывает влияния на уже имеющиеся патологические нарушения со стороны плаценты и плодных оболочек.

По данным ультразвукового исследования выявлено также, что задержка роста плода имела место в 5,7% наблюдений в I группе и 8,2% – во II группе ($p < 0,05$). При этом отмечено, что при использовании Актовегина, несмотря на сохраняющуюся диспропорцию размеров плода и их отставание от нормативных показателей, во всех случаях имела место оптимизация темпов роста плода.

По данным доплерометрии, исходно, в начале наблюдения, частота

нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока среди женщин I группы была 18,7%, а во II группе – 16,3%. Однако, несмотря на проводимое лечение, во II группе отмечено увеличение количества беременных с нарушением маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока до 20,4%. При этом имело место также и усугубление тяжести гемодинамических нарушений. В I группе число пациенток с нарушениями кровотока и степень их выраженности не увеличились. Следовательно, применение Актовегина препятствует дальнейшему усугублению нарушений кровотока и способствует стабилизации и оптимизации гемодинамики.

Частота преждевременных родов в I группе составила 9,4%, а во II группе – 16,3%.

Путем кесарева сечения в I группе родоразрешены 14 (26,4%) пациенток, из них в плановом порядке – 9 (17%). Во II группе кесарево сечение выполнено у 32,7% пациенток, из них в плановом порядке – у 8 (16,3%).

Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению были: отсутствие биологической готовности организма к родам при доношенной беременности – 5,7% в I группе и 6,1% – во II; нарастание тяжести гестоза и гипоксии плода при отсутствии эффекта от проводимого лечения в сочетании с «незрелой» шейкой матки – 7,5% в I группе и 12,2% – во II; анатомически узкий таз у 3,8% в I группе; миопия высокой степени с изменениями на глазном дне у 3,8% в I группе; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4,1% во II группе; нарастание гипоксии

плода во время родов у 5,7% в I группе и у 9,4% – во II группе.

Следовательно, применение Актовегина во время беременности способствует уменьшению частоты кесарева сечения по экстренным показаниям, связанным с нарастанием тяжести гестоза и гипоксии плода.

В 2 (4,1%) наблюдениях II группы в раннем послеродовом периоде имело место гипотоническое кровотечение.

У обследованных женщин родилось 102 живых ребенка. При этом с признаками гипотрофии родилось 3 (5,7%) ребенка в I группе и 4 (8,2%) – во II группе. Частота рождения недоношенных детей в I группе составила 9,4%, а во II группе – 16,3%.

Частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы отмечена у 20,8% новорожденных у женщин из I группы и у 32,7% – из II группы.

У 3,8% новорожденных у женщин из I группы и у 8,2% из II группы отмечен синдром дыхательных расстройств.

Таким образом, Актовегин является важным и эффективным компонентом комплексного лечения беременных с гестозом. Применение Актовегина при гестозе позволяет уменьшить выраженность основных клинических проявлений данного осложнения; пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения; приостановить дальнейшее прогрессирование задержки роста плода; улучшить микроциркуляцию и оптимизировать гемодинамику в фетоплацентарном комплексе; повысить переносимость плодом родового стресса и снизить риск развития острой гипоксии плода; улучшить характер перинатальных исходов.



Литература

1. Зайратянц О.В., Милованов А.П., Добряков А.В. Показатели летальности в акушерстве и гинекологии по данным патологоанатомической службы в г. Москве за 10 лет (1994-2003) // II Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии-реаниматологии», М.: ПК ГЕОС, 2004; 16-7.
2. Крыжановская Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. М.: НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003.
3. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей. Архив патологии. Приложение. М., Медицина, 2003.
4. Петришев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб., 2003.
5. Сидорова И.С. Гестоз. М., Медицина, 2003.
6. Сидорова И.С., Габитов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Роль антител к нейроспецифическим белкам плода в генезе и оценке степени тяжести гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 1: 41-46.
7. Mayhew T.M. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells // Placenta. 2002. Vol. 23: 742-750.
8. Red-Horse K., Zhou Y. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface // J of Clinical Investigation. 2004. Vol. 114, № 6: 744-754.
9. Sibai B.M. Diagnosis, Prevention and Management of Eclampsia // Obstet Gynecol. 2005; 105: 402-10.

Смешанная форма недержания мочи: патогенез, диагностика и методы лечения

В.Е. БАЛАН,
д.м.н., профессор,

Е.И. ЕРМАКОВА,
к.м.н.

НЦАГиП им. академика
В.И. Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Недержание мочи (НМ) в настоящее время остается одной из актуальных проблем урогинекологии. Актуальность проблемы недержания мочи определяется ее большой распространенностью, как за рубежом, так и в России. С. Натрел и соавт., изучив данные 21 эпидемиологического исследования, проведенных в разных странах мира, сообщили, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность недержания мочи составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет – 44% (17).

Международным комитетом по недержанию мочи данное заболевание определяется как «непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания».

В настоящее время выделяют три основные формы заболевания: стрессовое, ургентное (императивное) и смешанное недержание мочи. Стрессовое недержание мочи характеризуется непроизвольными потерями мочи, связанными с превышением внутрипузырного давления над максимальным уре-

тральным в отсутствие сокращений детрузора, т.е. при физической нагрузке: кашле, чихании, смехе и т.д. Ургентное недержание мочи характеризуется наличием императивных позывов к мочеиспусканию и связанных с ними непроизвольных потерь мочи. Наиболее трудным в плане диагностики и лечения является смешанное недержание мочи, встречающееся примерно у 34% женщин в возрасте от 30 до 70 лет, причем частота заболевания увеличивается с возрастом. Смешанное недержание мочи (СНМ) – заболевание, в котором комбинируются в различных сочетаниях и с различной степенью выраженности симптомы стрессового и императивного недержания мочи (таблица 1).

Говоря о причинах развития СНМ, следует отметить, что данное заболевание – многофакторное. Одним из ведущих этиологических факторов развития недержания мочи у женщин в менопаузе является прогрессирующий эстрогенный дефицит. По мнению ряда авторов, при возрастном эстрогенном дефиците возникают атрофические процессы в уретелии, уменьшается васкуляризация стенки мочеиспускательного канала, а также снижается содержание и эластичность кол-

лагена соединительной ткани урогенитального тракта и мышечно-связочного аппарата органов малого таза (4, 18, 24).

Неоспоримым является тот факт, что в большинстве случаев болеют рожавшие женщины. Согласно последним данным, в развитии заболевания основную роль играет не количество, а характер родов. НМ чаще возникает после родов, носивших травматичный характер, сопровождающихся разрывами мышц тазового дна, промежности, мочеполовой диафрагмы, акушерскими операциями, что приводит к расхождению мышц тазовой диафрагмы, замещению мышечной ткани соединительно-тканными рубцами (6, 18, 22).

Однако НМ встречается и у пациентов, не имевших в анамнезе причин, нарушающих функцию сфинктеров мочевого пузыря. В таких случаях заболевание может быть связано с врожденной системной недостаточностью соединительной ткани (9, 20). Причинами СНМ являются различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные операции. Развитие нарушений мочеиспускания и НМ у женщин после радикальных операций на матке

Таблица 1. Смешанное недержание мочи

Смешанное (комбинированное) недержание мочи

Синдром императивных нарушений мочеиспускания:

- паллакиурия (частые позывы на мочеиспускание);
- императивные позывы на мочеиспускание (ощущение, что мочеиспускание вот-вот начнется);
- ноктурия (частые мочеиспускания в ночное время);
- императивное недержание мочи

Стрессовое недержание мочи:

- при напряжении (кашле, чихании, физической нагрузке, беге, подъеме тяжестей);
- при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное

Таблица 2. Опросник для женщин с комбинированной формой недержания мочи*

ФИО _____ Возраст _____ Дата заполнения _____				
№ истории болезни _____ Дом. телефон _____				
Признаки	Степень выраженности признака			
	Нет	Не каждый день	Каждый день 1-2 раза	Каждый день 3 раза и более
Императивные позывы	0	1	2	3
Императивное недержание мочи	0	1	2	3
Недержание мочи при напряжении (кашель, смех, чихание)	0	1	2	3
Затруднение при мочеиспускании	0	1	2	3
Другие нарушения при мочеиспускании	0	1	2	3
Число мочеиспусканий в сутки (дневник)				
Число мочеиспусканий днем	5-6	7-10	11-14	> 14
	0	1	2	3
Число мочеиспусканий ночью	Нет	1 раз	2 раза	> 2 раз
	0	1	2	3
Сумма баллов				

* Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. М., 2004.

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 гипоэстрогения (6, 14, 26).

Кроме того, возникновению НМ способствуют курение, хронические заболевания органов дыхания, сопровождающиеся сильным кашлем, хронические запоры и ожирение. По мнению ряда авторов, кашель и натуживание провоцируют резкое и длительное повышение внутрибрюшного давления (например, во время приступов), способствующее нарушению механизмов передачи давления на мочевой пузырь и уретру, что приводит к перерастяжению и перенапряжению нервно-мышечных структур тазового дна, сопровождающимся их микроповреждением и развитием в дальнейшем денервации и дистрофических изменений в сфинктерном аппарате мочевого тракта (14). Причинами императивного НМ являются хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей и патология ЦНС (опухоль, кисты, травмы, воспалительные заболевания).

В патогенезе стрессового компонента СНМ выделяют два основных механизма: гипермобильность мочевого пузыря и уретры и недоста-

точность внутреннего сфинктера уретры. В основе гипермобильности уретры лежит слабость поддержки ее мышечно-связочными структурами тазового дна, вследствие чего происходит ротационное опущение шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры в периоды возрастания внутрибрюшного давления (9, 10, 14). При сопутствующем раскрытии уретры происходит недержание мочи при физическом напряжении.

Недостаточность внутреннего сфинктера уретры определяется как снижение или отсутствие замыкательной функции шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры. Эта форма стресс-инконтиненции характеризуется открытой шейкой мочевого пузыря в покое и низким абдоминальным давлением, вызывающим истечение мочи (Valsalva leak point pressure).

Существуют две основные точки зрения на патогенез синдрома императивных нарушений мочеиспускания. Старое представление базируется на нарушении иннервации мочевого пузыря и уретры: воздействие таких факторов, как воспаление, ишемия, травмы, эстроген-дефицит могут вызывать повреждение холинэргических нервных волокон, иннервирующих детрузор. В неизмененных холинэргических волокнах развивается

повышенная чувствительность к холинэргической нервной стимуляции, что проявляется нестабильными сокращениями детрузора (5, 8).

Современный взгляд на патогенез данной патологии 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 → чрезмембранные нарушения транспорта кальция → гиперактивность детрузора → уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря → синдром императивного мочеиспускания (2).

Установление диагноза смешанного недержания мочи осуществляется на основании тщательно собранного анамнеза, анкетирования, осмотра больной в гинекологическом кресле, определении функциональных проб (кашлевой пробы, пробы Вальсальвы).

Е.Л. Вишневский и соавт. предложили специальный опросник



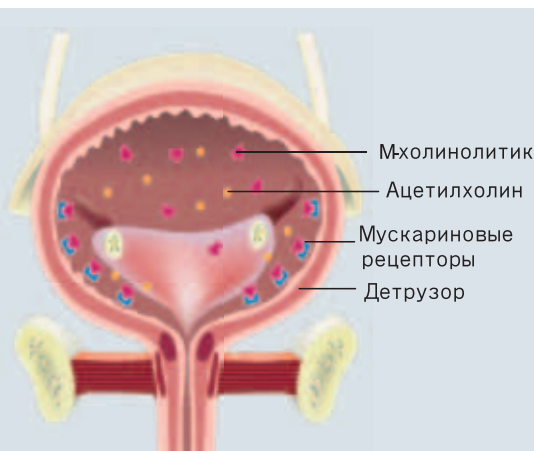


Рисунок. Механизм действия солифенацина

для женщин с комбинированной формой недержания мочи с целью определения степени выраженности симптомов в баллах. При сумме баллов более 6 следует заподозрить у пациентки смешанную форму недержания мочи (таблица 2).

Основным 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 (3, 10, 24). В последнее время фирма Johnson and Johnson выпускает новый уродинамический прибор для диагностики стрессового недержания мочи Monitorr Gynecare, с помощью которого определяется такой важный параметр, как давление обратного сопротивления уретры (URP). URP – это минимальное

давление, которое требуется для открытия внутреннего сфинктера мочевого пузыря и поддержания его в раскрытом состоянии.

Уродинамическими критериями для смешанной формы недержания мочи являются:

- повышение чувствительности уротелия;
- некоординированные колебания детрузорного давления (более 10-15 см водн. ст.);
- снижение функционального и максимального цистометрических объемов мочевого пузыря;
- снижение показателей максимального внутриуретрального давления на 30% и более;
- снижение показателей давления обратного сопротивления уретры (URP) от 44 до 68 см водн. ст.

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, наличие или отсутствие гипермобильности уретры, а также возможно определить кровоток в области шейки мочевого пузыря и уретры (5, 11).

В лечении смешанного недержания мочи выделяют 2 этапа:

1) консервативная терапия, направленная на устранение им-

перативных нарушений мочеиспускания;

2) оперативная коррекция стрессового недержания мочи – различные виды уретропексий, slingовые операции (TVT, TVT-O, TOT), парауретральное введение объемообразующих средств.

Консервативное лечение включает в себя медикаментозную терапию; тренировку мышц тазового дна с помощью метода обратной биологической связи; физиолечение (электрическая стимуляция мышц тазового дна с помощью ректальных, влагалищных, уретральных датчиков) и т.д.

Большое значение в лечении императивных нарушений мочеиспускания имеет правильный выбор селективного модулятора негормональных рецепторов мочевого тракта, что возможно только на основании результатов комплексного уродинамического исследования.

Одним из современных и эффективных лекарственных препаратов, используемых для лечения императивного и смешанного недержания мочи, является солифенацин (Везикар) – селективный антагонист мускариновых рецепторов. Императивные позывы на мочеиспускание связаны с повышением активности холинэргических рецепторов. Как видно на рисунке, ацетилхолин, связываясь с мускариновыми рецепторами, вызывает нестабильные сокращения мышц мочевого пузыря – детрузора. Солифенацин блокирует мускариновые рецепторы, тем самым предотвращает связывание с ними ацетилхолина.

Таким образом, солифенацин (Везикар), применяемый в дозе 5-10 мг/сут в течение 3 месяцев, позволяет:

- ингибировать сокращения миоцитов детрузора;
- снизить частоту мочеиспусканий в сутки;
- повысить функциональную и максимальную емкости мочевого пузыря;
- снизить количество эпизодов недержания мочи; ➡

Одним из современных и эффективных лекарственных препаратов, используемых для лечения императивного и смешанного недержания мочи, является солифенацин (Везикар) – селективный антагонист мускариновых рецепторов. Солифенацин (Везикар), применяемый в дозе 5-10 мг/сут в течение 3 месяцев, позволяет ингибировать сокращения миоцитов детрузора; снизить частоту мочеиспусканий в сутки; повысить функциональную и максимальную емкости мочевого пузыря; снизить количество эпизодов недержания мочи; значительно повысить качество жизни.

Отдохни, ургентность не торопит!



Везикар[®]
солифенацин

Краткая информация по препарату Везикар.

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

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

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

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

Побочное действие: Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинэргическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота побочных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект

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

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

Регистрационное удостоверение №: ЛС-000687 от 15.09.2006

Внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению



astellas
Свет, ведущий к жизни

Таблица 3. Избирательность действия в отношении мочевого пузыря

Антимускариновые препараты	ID30 (95% доверительный интервал)		Селективность по отношению к мочевому пузырю
	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	
Везикар	0,023 (0,010-0,039)	0,15 (0,11-0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008-0,014)	0,024 (0,016-0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015-0,045)	0,030 (0,024-0,038)	1,1
Дарифенацин	0,0098 (0,0064-0,0150)	0,012 (0,009-0,017)	1,2

• значительно повысить качество жизни.

Одним из положительных качеств Везикара является его избирательность действия на мочевой пузырь (селективность) (таблица 3).

Благодаря высокой селективности Везикар превосходит по эффективности все существующие на сегодняшний день М-холинолиттики, редко вызывает побочные эффекты, связанные с антимускариновым действием на другие органы: сухость во рту, сухость кожи, запор, диспепсия, сонливость.

Поскольку лечение императивных позывов мочеиспускания предполагает постоянный прием антимускариновых препаратов, переносимость назначенного лечения приобретает решающее значение.

По данным F. Naab (2005), 81% пациентов, принимавших солифенацин (Везикар), успешно продолжали лечение в течение года, в то время как 80% пациентов, принимавших оксибутинин, отказались от лечения в течение первых 6 месяцев (Keller C.J et al, 1997) (27, 28).

Для коррекции стрессового недержания мочи применяются различные оперативные методики. В настоящее время разработано и модифицировано более 200 различных методов хирургической коррекции стресс-инконтиненции, среди которых можно выделить несколько групп:

1) операции, восстанавливающие нормальную пузырно-уретральную

анатомию влагалищным доступом;

2) операции, относящиеся к так называемым позадилоном уретроцистоцервикопексиям в различных модификациях;

3) операции, корригирующие пузырно-уретральную анатомию и фиксирующие мышечно-связочный аппарат;

4) слинговые (петлевые) операции в различных модификациях;

5) парауретральное введение объемообразующих средств.

Выбор того или иного метода хирургического лечения должен осуществляться с учетом типа и степени тяжести НМПН, а также с учетом наличия и степени цистоцеле (4).

Наиболее распространенными операциями при I и II типах стрессового недержания мочи являются различные варианты уретроцистоцервикопексий; при III типе показано парауретральное введение объемообразующих средств (при легкой, среднетяжелой форме стресс-инконтиненции), слинговые операции (при тяжелой форме заболевания) (6).

Эффективность современных подвешивающих операций, по данным разных авторов, колеблется от 70 до 80%; эффективность различных слинговых операций несколько выше и составляет от 80 до 90% (4, 12, 18).

Вопрос этапности в лечении больных со смешанной инконтиненцией по-прежнему вызывает много споров. По данным одних авторов

(Пушкарь Д.Ю., Мазо Е. Б., Iosif C.S.), оперативное лечение недержания мочи при напряжении при наличии гиперактивности детрузора является вполне обоснованным. Однако по мнению других авторов (Петрова В.Д., Shandera K.C., Blaivas J.G.) и на наш взгляд, императивные нарушения мочеиспускания являются противопоказанием к хирургической коррекции нарушений мочеиспускания при напряжении, так как после проведения антистрессовых операций возможно усугубление императивных нарушений мочеиспускания и переход их в более тяжелую форму.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2003 по 2008 гг. в отделении гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий пролечено 220 пациенток со смешанной формой недержания мочи. Все больные были разделены на две группы: 1 группа – 120 пациенток, к которым применена двухэтапная система лечения: консервативная терапия императивного недержания мочи в течение 1-3 месяцев, затем антистрессовая операция; 2 группа – 100 женщин, которым антистрессовая операция проводилась на фоне императивных нарушений мочеиспускания без предварительной коррекции. Возраст пациенток колебался от 36 до 68 лет (средний возраст – 52 года). Для коррекции императивных симптомов у больных 1 группы применялось комбинированное лечение, которое включало медикаментозную терапию (ЗГТ по показаниям, Везикар в дозе 5-10 мг/сут), тренировку мышц тазового дна с помощью метода биологической обратной связи.

Антистрессовые операции пациенткам 1 группы выполнялись при достижении суточного ритма мочеиспусканий 6-8 раз в сутки, а также при отсутствии у них по данным уродинамических исследований некоординированных колебаний детрузорного давления (более 15 см водн. ст.) и при увеличении физиологического и максимального

Основным 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.

цистометрического объемов мочевого пузыря.

Перед началом терапии всем пациенткам проводилось анкетирование, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), а также ультразвуковое исследование с применением трехмерной реконструкции изображения. По результатам уродинамического исследования у женщин определялось снижение функционального и максимального цистометрического объемов, а у 57,4% женщин отмечались признаки нестабильности детрузора, у остальных определялись подпороговые колебания детрузорного давления. Кроме того, у всех пациенток отмечались уродинамические признаки стрессового недержания мочи разной степени выраженности. По данным трехмерной эхографии у 87,2% определялось снижение объемных показателей парауретрального кровотока, что свидетельствовало о нарушении трофических процессов в этой области.

В качестве антистрессовых операций у 76 пациенток 1 группы и 54 пациенток 2 группы применялись

слинговые операции (TVT, TVT-O при тяжелой форме стрессового НМ), а у 44 пациенток 1 группы и 46 женщин 2 группы с легкой и среднетяжелой формой стресс-инконтиненции применялся метод парауретрального введения объемообразующих средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты, оцененные после оперативного вмешательства, показали, что у пациенток 1 группы императивные нарушения в послеоперационном периоде отмечались у 10 женщин (8,3%), которые быстро купировались назначением М-холинолитиков в течение 1-3 месяцев и курсом терапии методом биологической обратной связи (10-15 процедур). Во 2 группе у 54% женщин императивные нарушения мочеиспускания отмечались в той же степени, что и до оперативного лечения; у 46% женщин императивные нарушения мочеиспускания возникли в более сильной степени (учащение симптомов мочеиспускания, возникновение императивного недержания мочи у больных, у которых данного симптома не отме-

чалось до операции) и потребовали применения М-холинолитиков, иногда в сочетании с α -блокаторами в течение длительного времени (до 6-8 месяцев) и повторных курсов БОС-терапии и физиолечения. Однако у 7% женщин 2 группы данное лечение оказалось недостаточно эффективным и симптомы императивности оставались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СНМ в настоящее время остается самым трудоемким в плане диагностики и лечения. Учитывая данные многочисленных исследований и накопленный нами опыт, полагаем, что соблюдение этапности в лечении больных со смешанной формой недержания мочи является необходимым: I этап – консервативная терапия императивного компонента до купирования симптомов, II этап – антистрессовая операция, после которой продолжение консервативной терапии императивного компонента. Это позволит снизить частоту усиления симптомов urgency в послеоперационном периоде у женщин со смешанной формой недержания мочи. 

Литература

- Буянова С.Н., Петрова В.Д. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2000. С. 72-73.
- Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. М., 2004. С. 263; 176-183; 183-208.
- Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: Дис... канд. мед. наук. М., 2001.
- Козаченко И.Ф. Малоинвазивные операции при хирургическом лечении стрессового недержания мочи у гинекологических больных: Дис... канд. мед. наук. М., 2004.
- Краснопольский В.И. и соавт. Диагностические возможности трехмерной эхографии в определении нормальной анатомии мочевого пузыря // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. 2002; № 2: 66-69.
- Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Сашин Б.Е., Блинова М.А. Современные методы хирургической коррекции недержания мочи / В кн. «Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней». М., 2000: 592-621.
- Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1996. 34 с.
- Славутская О.С. Результаты хирургического лечения недержания мочи при напряжении: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2002.
- Смольнова Т.Ю. и соавт. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. 2001; № 2: 25-30.
- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Rosier P., Ulmsten U. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization subcommittee of the International Continence Society // Neurol. Urod. № 21: 167-178.
- Athanasios S., Khullar V., Boos K., Salvatore S., Cardozo L. Imaging the urethral sphincter with three – dimensional ultrasound // Obstet Gynecol. 1999 Aug; 94(2): 295-301.
- Blaivas J.C., Olsson C.A. Stress incontinence: classification and surgical approach // J Urol. 1988; № 119: 727.
- Cardozo L., Staskin D. Intra-urethral injection therapy // Textbook of Female Urology and Urogynaecology. 2002; S. IV: 479-493.
- Chaliha C., Khullar V. Urinary incontinence: epidemiology and aetiology // Current Obst Gynecol. 2000; Vol. 10: 60-65.
- Corcos J. and Fournier. Periurethral collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence: 4-year follow-up results // Urology. 1999; 54 (5): 815-818.
- Garibay C., Jimeno C., Perez V., Carmendia F., Lopez V., Borruel S. Treatment of urinary stress incontinence using paraurethral injection of autologous fat // Arch Esp Urol. 1991 Jun; 44(5): 595-600.
- Hampel C., Weinhold D., Benken N., Eggersmann C., Thuroff J.W. Prevalence and Natural History of Female Incontinence // Europ. Urol. 1997; Vol. 32, suppl. 2: 3-12.
- Isif C.S. Results of various operations for stress urinary incontinence // Arch Gynecol. 1983; № 233: 93.
- Kiilholma P., Mäkinen J. Disappointing effect of endoscopic Teflon injection for female stress incontinence // Eur Urol. 1991; 20(3): 197-9.
- Marie-Blanche Tchetgen. MD and Rodney A., Appell, MD. Use of collagen for the treatment of stress urinary incontinence: an updaters current // Urology Reports. 2000; 1: 208-213.
- Nitti V.W., Combs A.J. Correlation of Val-salva leak point pressure with subjective degree of stress urinary incontinence in women // J. Urol. 1996; Vol. 155: 281.
- Persoon J., Wolner-Hanssen P., Rydhstroem H. Obstetrics risk factors for stress urinary incontinence: a population-based study // Obstet Gynecol. 2000; Vol. 96 (3): 440-445.
- Pickard R., Reaper J., Wyness L., Cody D.J., McClinton S., N' Dow J. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women // Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2); CD003881.
- Stenberg F., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women // Maturitas. 1995; № 22; Suppl.: 17-20.
- Su T.H., Hsu C.Y., Chen J.C. Injection therapy for stress incontinence in women // International Urogynecology Journal. 1999; 10: 200-206.
- Van de Vaart C.H. et al. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms // Br. J. Obstet Gynecol. 2002; Vol. 109: 149-151.
- Haab F. et al // Eur Urol. 2005.
- Kelleher C.J., Cardozo L.D., Khullar V., Salvatore S. // Br J Obstet Gynaecol. 1997.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ

30 сентября 2008 г. в рамках IV съезда акушеров-гинекологов России состоялся сателлитный симпозиум «Предменструальный синдром и гиперандрогения: современные концепции диагностики и лечения», организованный компанией Bayer Schering Pharma. За последние годы появились новые данные о возможности лечения этих патологических состояний, созданы новые препараты и определены новые подходы в лечении. Эти и другие вопросы на симпозиуме обсудили врачи-гинекологи из разных регионов России.

ДЖЕС — НОВЫЙ ШАГ В

ни – 15-16 лет, а в некоторых случаях даже раньше. И если раньше время вступления в брак чаще всего совпадало с началом половой жизни, то в настоящее время интервал между ними значительно увеличился. Первая беременность, которая наступала раньше в среднем в 19-20 лет, сейчас наступает в 25-27 лет, а число поздних родов возросло на 50%. В Скандинавских странах и Англии средний возраст первых родов составляет 30-32 года, средний возраст наступления менопаузы – 51-52 года (ранее – 40-45 лет).

Таким образом, если учесть, что сексуальная активность современной женщины приходится на 20-45 лет, то, при желании иметь не более двух детей, она 86% времени своей жизни пытается предупредить наступление нежелательной беременности теми или иными средствами. В настоящее время в результате разработки новых препаратов появилась возможность индивидуализировать контрацепцию и лечение в зависимости от конкретной ситуации. Наиболее часто женщины используют эстроген-гестагенные, то есть комбинированные, пероральные контрацептивы. Это связано, в первую очередь, с их надежностью.

Важнейшей задачей современного развития контрацепции является увеличение приемлемости и улучшение переносимости гормональных контрацептивов. Это достигается путем уменьшения доз гормонов, синтезируют гестагены с высокой селективностью к рецепторам прогестерона, разрабатывают новые пути введения препаратов: кольца, пластыри, внутриматочные



В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор
НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий

В последнее столетие значительно удлинился репродуктивный период в жизни женщины, а следовательно, и время, в течение которого ей бывает необходима контрацепция, а в ряде случаев и лечение с помощью контрацептивных гормонов различных гинекологических заболеваний. Продолжительность репродуктивного периода около 36 лет, а период времени, в течение которого женщина должна предохраняться от нежелательной беременности, увеличился в среднем на 10 лет.

У современной женщины средний возраст начала половой жиз-





ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ: И ЛЕЧЕНИЯ

системы, гормональные рилизинг-системы, трансдермальные контрацептивы и т.п. Но изменение схем применения гормональных контрацептивов является, пожалуй, самым новым из перечисленных направлений.

Традиционным является следующий режим приема контрацептивного препарата: 21 день приема, 7 дней перерыв, в течение которого у женщины возникает менструально-

гормонов – приводят к ухудшению самочувствия женщин, в т.ч. колебаниям настроения, дисменорее, головным болям и т.п.

Исследования последних лет показали, что при применении схемы 21/7 частота неблагоприятных симптомов, ухудшение самочувствия женщин в большей степени выражены в период 7-дневного интервала в приеме гормонов (так называемый «безгормональный интервал»).

дозу эстрогена – 20 мкг/сут, а также представляет новую схему применения: 24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо. Таким образом, при применении препарата сокращается безгормональный интервал от 7 до 4 дней, что уменьшает колебания гормонального уровня и улучшает переносимость и приемлемость контрацепции.

Показаниями к применению Джес являются: контрацепция, лечение предменструального синдрома, лечение акне умеренной степени тяжести (у женщин, нуждающихся в контрацепции). Джес – первый пероральный контрацептивный препарат с зарегистрированными лечебными показаниями.

Джес является микродозированным препаратом и может применяться у женщин в перименопаузе.

При приеме препарата Джес, как и при приеме других препаратов, могут возникать неблагоприятные симптомы: головные боли, болезненность молочных желез, эмоциональная неустойчивость, нерегулярные межменструальные кровянистые выделения, однако частота их невелика.

По данным ВОЗ, благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращается 30 тыс. случаев рака органов репродуктивной системы. Это обусловлено тем, что, помимо лечебного и противозачаточного действия, препараты этой группы обладают протективным эффектом, что, безусловно, расширяет возможность их применения, делает незаменимыми не только в использовании для контрацепции, но и для лечения и предупреждения различных гинекологических заболеваний. **ED**

ЭВОЛЮЦИИ КОНТРАЦЕПЦИИ

подобная реакция. При таком режиме в период 7-дневного интервала происходит быстрое увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона, начинается рост фолликула, что приводит к увеличению уровня эндогенного эстрадиола в крови. Резкие колебания гормонального уровня – сначала снижение в результате отмены, а затем увеличение уровня эндогенных

Сокращение безгормонального интервала приводит, по данным ряда авторов, к уменьшению частоты и неблагоприятных симптомов в 4 раза и значительному уменьшению тяжести «симптомов безгормонального интервала».

Результатом этих исследований стала разработка нового перорального контрацептива Джес (YAZ®) с укороченным безгормональным интервалом. Россия стала 45-й страной мира, в которой Джес получил регистрацию.

Препарат Джес – это микродозированный оральные контрацептив, созданный на основе дроспиренона. Дроспиренон – высокоселективный гестаген, у него отсутствует эстрогенная, андрогенная и глюкокортикоидная активность, кроме того, он оказывает выраженное антипролиферативное действие на эндометрий. Основным отличием дроспиренона от других прогестагенов является антиминералкортикоидная активность, которая достаточно высока. Кроме того, дроспиренон обладает антиандрогенной активностью ввиду того, что обладает способностью конкурентно связываться с андрогенными рецепторами.

По сравнению с препаратом Ярина Джес содержит уменьшенную



МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ



М.А. Тарасова, д.м.н., профессор
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург

Предменструальный синдром (ПМС) – комплекс нервно-психических и соматических нарушений, возникающих во второй половине менструального цикла (чаще за 2-7 дней до менструации) и регрессирующих в первые дни цикла. Наиболее характерными симптомами ПМС являются раздражительность, эмоциональная лабильность, задержка жидкости в организме и развитие отеков, нагрубание и болезненность молочных желез, головная боль, угревая сыпь, изменение аппетита, метеоризм. Несмотря на то, что давно было замечена связь ряда психических

и соматических расстройств с циклической активностью яичников, диагноз предменструального синдрома практически не ставился. В настоящее время предменструальный синдром как нозологическая форма включен в перечень Международной классификации болезней X (N94 – болевые и другие состояния, связанные с менструальным циклом; N94.3 – синдром предменструального напряжения).

Специалисты и пациенты сходятся во мнении, что предменструальный синдром оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни, но большинство женщин все-таки не обращаются к врачу, поскольку не уверены, что им будет оказана медицинская помощь.

Предменструальная симптоматика при минимальных ее проявлениях рассматривается как норма. Большинство женщин (50-80%) имеют, так называемые «симптомы предменструального напряжения». При более значительных проявлениях заболевания ставится диагноз предменструального синдрома (у 10-25% женщин). Наиболее тяжелые проявления нейropsychической формы заболевания с преимущественно эмоциональными и поведенческими симптомами выделены в отдельный вариант течения ПМС – предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР). ПМДР наблюдается примерно у 3-8% женщин репродуктивного возраста.

Предложено более 20 теорий возникновения этого заболевания. Одним из самых распространенных является предположение о связи развития симптомов ПМС с изменением уровня половых стероидных гормонов в дни, предшествующие менструации. В головном мозге идентифицированы внутриклеточные рецепторы как эстрогенов, так и прогестерона, что определяет анатомо-физиологические основы воздействия половых стероидов

на функции ЦНС. Рецепторы эстрогенов сосредоточены в миндалевидных телах и в гипоталамусе, в то время как прогестероновые рецепторы находятся преимущественно в коре, гипоталамусе и гиппокампе. Имеются данные о взаимосвязи между гормональным гомеостазом и функциональным состоянием центральной нервной системы у больных с ПМС. Изменения в содержании эстрогенов в крови коррелируют с разнообразными эффектами в ЦНС, такими как передача болевого сигнала, тошнота, терморегуляция и настроение. Серотонин также может регулировать эти процессы. Болевая импульсация подавляется при активации серотонинергических нейронов. Наряду с гормональной теорией важное место в объяснении патогенеза ПМС занимает теория водной интоксикации, в основе которой лежат данные о нарушении водно-солевого равновесия, связанные с активностью альдостерона. Половые стероидные гормоны также оказывают влияние на водно-солевое равновесие. Известно, что прогестерон, являясь антагонистом альдостерона, обладает высоким сродством к минералкортикоидным рецепторам. Прогестерон оказывает натрийуретическое действие за счет снижения канальцевой реабсорбции и увеличения клубочковой фильтрации. При овуляторном менструальном цикле секреция прогестерона в лютеиновой фазе нейтрализует минералкортикоидную активность эндогенных эстрогенов. Напротив, дефицит прогестерона может приводить к задержке жидкости в организме и появлению отеков. Эстрогены стимулируют выработку ангиотензиногена, увеличивая тем самым уровни ренина и ангиотензина II, которые повышают секрецию альдостерона в коре надпочечников. Посредством этого косвенного воздействия эстрогены способствуют задержке натрия, потере калия,

И ЛЕЧЕНИЮ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

и в результате – задержке воды. Одним из механизмов патогенеза ПМС, по-видимому, является повышенная чувствительность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы к колебаниям половых стероидных гормонов перед менструацией.

Все клинические проявления ПМС можно разделить на три основные группы:

- *изменения психо-эмоциональной сферы* (нарушение концентрации внимания, депрессия, раздражительность, беспокойство, чувство внутреннего напряжения, перепады настроения);

- *соматические нарушения* (отечность, увеличение массы тела, нагрубание и болезненность молочных желез, угревая сыпь);

- *симптомы, связанные с изменением общего самочувствия* (повышенная утомляемость, нарушения сна – сонливость или бессонница; изменения аппетита – повышен-

ный аппетит или изменения вкусовых предпочтений).

В соответствии с рекомендациями Американского Колледжа Акушерства и Гинекологии (2000 г.) критериями диагностики предменструального синдрома являются:

1. Наличие хотя бы одного из вышеперечисленных соматических и эмоциональных симптомов.

2. Наличие симптомов в каждом из трех предшествующих циклов (ретроспективное подтверждение) и в двух последующих циклах (проспективное подтверждение).

3. Появление симптомов за 5 дней до менструации и прекращение в течение 4 дней после ее начала.

4. Нарушения в социальной и практической деятельности пациентки.

Критерии диагностики ПМДР разработаны Психиатрической ассоциацией США:

А. Симптомы должны появляться в течение недели до начала менструации и исчезать через несколько дней после ее начала.

Для установления диагноза ПМДР необходимо наличие пяти из следующих симптомов при обязательном наличии хотя бы одного из первых четырех:

- 1) депрессия или дисфория;
- 2) беспокойство или внутреннее напряжение;
- 3) эмоциональная лабильность;
- 4) раздражительность;
- 5) сниженный интерес к повседневной деятельности;
- 6) трудности в возможности сосредоточиться;
- 7) значимый упадок сил;
- 8) значимые изменения аппетита, переедание, булимия;
- 9) сонливость или бессонница;
- 10) подавленность;
- 11) другие соматические симптомы, например, нагрубание молочных желез, отечность.



В. Симптомы влияют на повседневную активность на работе, межличностные взаимоотношения.

С. Симптомы не должны быть проявлением обострения другого заболевания.

Д. Критерии А, В, С должны быть подтверждены проспективным ежедневным их определением в течение минимум 2 последовательных симптомных менструальных циклов.

Предменструальный синдром является диагнозом исключения, поэтому всегда необходимо проведение дифференциальной диагностики с соматическими и психическими заболеваниями. К атипичным формам ПМС относятся так называемая предменструальная бронхиальная астма, циклические аллергические реакции, гипертермическая (повышение температуры тела в лютеиновую фазу цикла до 37,5°C), циклическая рвота и др.

Клинические проявления ПМС оцениваются с помощью различных шкал и менструальных календарей, позволяющих проспективно анализировать выраженность проявлений заболевания в течение двух или нескольких менструальных циклов.

• **Менструальный календарь симптомов** представляет собой таблицу, в которой по оси абсцисс указаны дни менструального цикла, а по оси ординат – наиболее распространенные симптомы ПМС. Больная ежедневно в течение двух-трех последовательных менструальных циклов заполняет графы, используя условные обозначения: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – высокая степень выраженности симптома. Таким образом, устанавливается наличие связи появления и исчезновения симптоматики с фазой менструального цикла.

• **Визуально-аналоговые шкалы** (ВАШ) используются для объективизации оценки симптомов ПМС. Обычно ВАШ представляет

собой отрезок длиной 100 мм, в начале которого указан «0», а в конце «100». Больную просят отметить на этом отрезке точку, где, по ее мнению, находится выраженность проявления в данный конкретный момент.


• **Оценка психо-эмоционального статуса** больных проводится с помощью таких методов, как госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала депрессии Зунга и др.

Лабораторные и инструментальные методы исследования не используются для диагностики ПМС, но они чрезвычайно важны при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

К настоящему времени предложены различные терапевтические мероприятия, направленные на облегчение предменструальной симптоматики, включающие немедикаментозные воздействия (диета, образ жизни, когнитивная терапия), негормональные средства (витамины, диуретики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и гормональные препараты, способные блокировать овуляцию и изменять соотношение половых стероидов. Показано, что препараты прогестерона имеют низкую эффективность в лечении предменструального синдрома. Ингибиторы гонадотропных гормонов (даназол), напротив, достаточно эффективны и показывают хороший лечебный эффект у 45-80% женщин. Однако длительное их применение не представляется возможным ввиду выраженных андрогенных и анаболических эффектов. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона сопровождается выраженными гипоэстрогенными эффектами, что также не дает возможности широко применять эту группу препаратов для лечения предменструального синдрома.

Наиболее распространенной терапевтической тактикой в лечении ПМС является назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Препараты

данной группы могут применяться длительно, и они обладают контрацептивным эффектом, что важно для многих женщин репродуктивного возраста. Оптимальными КОК для лечения ПМС являются препараты Ярина и Джес, содержащие гестаген дроспиренон, сочетающий антиминералкортикоидную и антиандрогенную активность. Препарат Ярина, представляющий комбинацию 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, эффективно снижает проявления ПМС, особенно при использовании препарата в пролонгированном режиме.

Низкодозированный контрацептив Джес сочетает преимущества низкой дозы эстрогена (20 мкг этинилэстрадиола) и прогестгена дроспиренона (3 мг). Препарат содержит 24 активные таблетки и 4 таблетки плацебо. Увеличение количества дней приема «активных» таблеток приводит к более выраженным лечебным и профилактическим эффектам. В случае режима 24+4 антиминералкортикоидное и антиандрогенное действие препарата оказывается более выраженным по сравнению со стандартным режимом приема КОК – 21+7. В США применение КОК, содержащего дроспиренон, в режиме 24+4 рекомендовано как для контрацепции, так и в терапии предменструального дисфорического расстройства и угревой болезни. Режим 24+4 минимизирует риск межменструальных кровянистых выделений, снижает объем менструальной кровопотери, препятствует появлению изменений настроения, тошноты, нагрубания молочных желез в дни отмены препарата, а также обладает выраженным терапевтическим эффектом в отношении симптомов гиперандрогенемии. Все вышеуказанные свойства позволяют считать сочетание 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 24+4 оптимальным выбором женщин, нуждающихся как в надежной контрацепции, так и желающих использовать дополнительные неконтрацептивные преимущества препаратов данной группы. 

Уже в Европе!*

Скоро в России!

24+4
ДЖЕС

Новый режим контрацепции с дроспиреноном

ДЖЕС

Низкодозированный оральный контрацептив.

20 мкг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона

в новом режиме 24+4

- сочетает преимущества ДРСП и низкой дозы ЭЭ
- 3 дополнительных дня ЭЭ/ДРСП усиливают антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты



Джес* **Контрацептивное средство.** 24 активные таблетки (20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона), 4 таблетки плацебо. **Показания к применению** Контрацепция; Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС) **Противопоказания** Тромбозы и тромбозоболи, а также состояния, предшествующие тромбозу, в настоящее время или в анамнезе; цереброваскулярные нарушения; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. курение в возрасте старше 35 лет; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; тяжелая или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; беременность или подозрение на нее; кормление грудью; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата Джес. **Побочные действия:** характерные для эстроген-гестагенов препаратов. **Способ применения** По одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней, в порядке, указанном на упаковке. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки (без перерывов в приеме). **Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 28 таблеток (24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо) в блистер. 1 блистер вклеен в книжку-раскладушку картонную. 1 или 3 книжки-раскладушки вместе с самоклеющимся календарем приема и инструкцией по применению запечатаны в прозрачную пленку.

*Торговое название в США и Европе – YAZ®

09.08–0364–RU

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

ностью – дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ).

Основные количества ДГЭА и его менее активного метаболита – дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА – С) – вырабатываются в надпочечниках. ДГЭА – слабый андроген, а ДГЭА сульфат не имеет андрогенных свойств. ДГЭА сульфат у плода и в период адренархе выполняет функцию эстрогена, у взрослых – оказывает преимущественно анаболическое воздействие. ДГЭА – С является стабильным специфическим маркером секреции андрогенов надпочечниками. Его уровень не имеет суточных колебаний и является более точным маркером надпочечниковой гиперандрогении, чем определение 17-КС в суточной моче.

Андростендион является основным андрогеном, секретируемым яичниками. Он имеет относительно слабую андрогенную активность, примерно < 20% от активности тестостерона.

25% циркулирующего в крови тестостерона поступает в кровь из яичников, около 15-25% – из надпочечников, а 50-60% – из других источников (печень, белая жировая ткань и волосяные фолликулы, в которых тестостерон синтезируется из менее активного андростендиона). Синтез тестостерона стимулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ), рецепторы к которому находятся как на тека-клетках, так и на клетках гранулезы фолликула. Максимальная концентрация тестостерона определяется в лютеиновой фазе и в период овуляции. Имеется суточный ритм секреции тестостерона: максимум – в утренние, минимум – в вечерние часы.

В коже и волосяных фолликулах из тестостерона синтезируется дигидротестостерон, который является самым сильным естественным андрогеном. Избыток дигидротестостерона проявляется непрерывным ростом волос на теле, повышением сальности кожи, ослаблением роста

волос в гормонально-зависимых зонах, таких как височная и затылочная области.

Гиперандрогенные проявления у девочек требуют от врача особого умения разобраться в истинных причинах и назначить наиболее рациональный способ их устранения. В формировании «порочного круга» подростковой гиперандрогении участвуют генетически обусловленные инсулинорезистентность и гиперинсулинемия (даже при нормальной массе тела), преждевременное адренархе, нарушение нейромедиаторного обмена (например, у пациенток с гипоталамической дисфункцией периода полового созревания, при стойком болевом синдроме, например, при дисменорее и эндометриозе гениталий, у девочек, находящихся в состоянии длительного психического и эмоционального дискомфорта), а также нарушения периферического метаболизма половых стероидов с образованием избыточного количества эстронов и последующей сенсибилизацией адепогипофиза. В результате увеличивается продукция адепогипофизом ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает



Е.В. Уварова, д.м.н., профессор
НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий

Клинические проявления чрезмерного влияния андрогенов в организме женщины многочисленны, но основным поводом для обращения к врачу являются избыточное оволосение тела при облысении головы по мужскому типу, повышенная сальность кожи и как следствие – себорея, угревая сыпь и фурункулез. Основными структурами, способными синтезировать стероидные гормоны, являются надпочечники и яичники. В цепи превращений прогормонов в андрогены и их метаболиты существует 4 последовательные фракции, обладающие нарастающей андрогенной актив-



ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

относительная недостаточность ФСГ. ЛГ вызывает гиперплазию тека-клеток фолликулов и интерстициальных клеток стромы и, следовательно, повышенный синтез тестостерона и андростендиона. Таким образом, фундаментальным механизмом овариальной гиперандрогении является гиперсекреция ЛГ гипофизом.


Проявлениями гиперандрогении у подростков являются гирсутизм, гипертрихоз, себорея, угревая болезнь, нарушение ритма менструаций, ановуляция, фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния, и в тяжелых случаях – вирилизация наружных половых органов. Симптомы гиперандрогении наблюдаются примерно у 11% девочек в возрасте до 10 лет, у 22% в возрасте 10-14 лет и у 66% в возрасте 15-17 лет.

Такие нежелательные в подростковом возрасте проблемы можно скорректировать. Наиболее обоснованным методом для этого является прерывание импульсов патологического влияния ЛГ на яичники и уменьшение выработки андрогенных гормонов, а также блокада рецепторов к андрогенам в органах-мишенях.

В настоящее время существует целый ряд веществ с антиандрогенным эффектом: глюкокортикостероиды, прогестерон, финастерид, пермиксон, циметидин, спиронолактон и др. Особое место занимают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), обладающие комплексным механизмом антиандрогенного действия. Этинилэстрадиол в комбинации с прогестагеном повышает синтез ГСПС в клетках печени, снижает секрецию тестостерона и андростендиона яичниками и секрецию ДЭА и андростендиона надпочечниками. Говоря о КОК, мне бы хотелось остановиться на препарате Ярина, содержащим дроспиренон – прогестаген с антиандрогенной активностью, в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола, который имеет огромное значение в ситуации с гиперандрогенией. За счет блокады выработки ЛГ и ФСГ Ярина уменьшает синтез андрогенов. Дроспиренон, влияя на активность ферментов коры надпочечников, снижает уровень 17-ОН-прогестерона и дегидроэпиандростерона сульфата. Дроспиренон не связывается в крови с глобулином, переносящим эндогенные

тестостерон и эстрадиол (ГСПС), что позволяет последнему связывать излишнее количество свободного тестостерона, а также осуществлять транспорт эстрадиола в клетки-мишени. Дополнительный антиандрогенный эффект обусловлен способностью дроспиренона взаимодействовать с рецепторами андрогенов по типу конкурентного ингибирования, что обеспечивает непосредственное влияние на волосные фолликулы и сальные железы, приводя в итоге к очевидному косметическому результату. Дроспиренон не обладает ни андрогенной, ни глюкокортикоидной активностью, которые могли бы усугубить инсулинорезистентность и прогестеронзависимые изменения метаболизма. Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона уменьшает риск увеличения веса тела, что благоприятно сказывается на приемлемости терапии.

Такое многоступенчатое и многообразное действие препарата Ярина делает его в ряду других комбинированных оральных контрацептивов очень интересным лекарственным средством, поскольку дроспиренон обладает антиандрогенной активностью и метаболически нейтрален. В большом количестве исследований, как зарубежных, так и российских, сравнивался антиандрогенный эффект Ярины и ОК с ципротероном (Диане-35). Эти исследования показали равную эффективность Ярины и Диане в устранении симптомов гиперандрогении, в т.ч. у девушек и женщин с СПКЯ.

Большинство пациенток благоприятно реагируют на прием препарата Ярина и используют его не только для защиты от нежеланной беременности, но и для лечения и устранения различных проявлений, связанных с повышенным содержанием андрогенов в организме. Этот препарат может считаться эффективным для терапии различных проявлений гиперандрогении также и у девочек-подростков. 



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор
НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий

История развития гормональной контрацепции неразрывно связана с использованием гестагенов. В 1921 году впервые экспериментальным путем было доказано, что экстракт желтого тела содержит гормон прогестерон и что прогестерон в больших дозах может подавлять овуляцию. Это открытие стало значительным в истории не только контрацепции, но и репродуктологии в целом и послужило основой для научных исследований, позволивших син-

1 октября 2008 года в рамках IV съезда акушеров-гинекологов России состоялся научный симпозиум «Новые возможности современной контрацепции: неизвестное об известном», организованный фармацевтической компанией «Йенафарм». В своих докладах ведущие российские гинекологи рассмотрели новые возможности контрацепции в лечении предменструального синдрома и гиперандрогении, адекватность и приемлемость современных оральных контрацептивов для постоянной контрацепции у молодого поколения, а также вопросы, касающиеся прогресса контрацепции в целом.

тезировать прогестерон. Синтезированные прогестагены различны, они подразделяются на три большие группы:

- производные тестостерона (19-норстероиды);
- производные прогестерона;
- производные спиронолактона.

Свойства прогестагенов в целом зависят от химической структуры. Прогестагены – синтетические

леваний репродуктивной системы. Эти препараты широко применяются для лечения ряда патологических состояний, в частности при дисфункциональных маточных кровотечениях и гиперполименорее, предменструальном синдроме и других.

Спектр фармакологической активности любого синтетического прогестагена определяется вы-

ПРОГРЕСС СОВРЕМЕННОЙ

соединения, обладающие свойствами, подобными натуральному прогестерону, но имеющие перед ним преимущество – они обладают низкой скоростью метаболизма и медленно выводятся из организма. Ввиду этого прогестагены могут стойко подавлять овуляцию, оказывать выраженный антигонадотропный эффект, вызывать полноценную секреторную трансформацию эндометрия.

Половые стероиды являются наиболее используемыми гормонами не только для предотвращения нежелательной беременности, но и для профилактики и лечения целого ряда заболеваний, хотя основным показанием для их применения является контрацепция.

Протективный, или антиэстрогенный, эффект прогестагенов позволяет осуществлять профилактику рака эндометрия, рака яичников и некоторых злокачественных забо-

раженностью ряда эффектов: антиэстрогенного и гестагенного, наличием или отсутствием антиминералкортикоидной, глюкокорти-



СОВРЕМЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

коидной, андрогенной активности и т.д. Это определяется химическими свойствами прогестагенов. Чем больше препаратов с новым составом синтезируется, тем больше возможностей мы имеем для осуществления их дифференцированного применения не только с целью контрацепции, но и для лечения различных гинекологических заболеваний.

Основная область применения левоноргестрела – плановая контрацепция в составе различных комбинированных оральных контрацептивов, имплантов, так называемых чисто гестагенных препаратов, содержащих только левоноргестрел и применяющихся с целью экстренной контрацепции.

Левоноргестрел входит в состав гормональной релизинг-системы Мирена, на его основе созданы препараты Микрогинон, Трикви-



КОНТРАЦЕПЦИИ И ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ


лар, Минизистон®20 фем и другие. Левоноргестрел – самый активный из прогестагенов, он обладает высокой, почти 100-процентной био-

доступностью, что отличает его от других современных гестагенов. Доза, которая вызывает трансформацию эндометрия, составляет все-

го 5 мг на цикл.

Период полураспада левоноргестрела составляет 24 часа, что является достаточным сроком для эффективного воздействия на эндометрий.

Интерес к левоноргестрелу и левоноргестрелсодержащим препаратам в последние годы значительно вырос по тем причинам, что этот прогестаген обладает хорошим фармакологическим профилем, выраженными гестагенными свойствами, что чрезвычайно важно при ведении пациентов с различными патологическими состояниями.

Следует отметить, что левоноргестрел – один из наиболее хорошо изученных современных прогестагенов на большой популяции женщин во многих многоцентровых исследованиях и в клинической практике, что может свидетельствовать о его безопасности. 





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

О ЛЕЧЕБНЫХ ВОЗМОЖНОСТЯХ

предотвращения воспалительных заболеваний органов малого таза. Среди указанных эффектов наиболее значимым с лечебных позиций является антипролиферативное воздействие КОК на эндометрий благодаря входящему в их состав прогестагенному компоненту. Эстрогены и прогестерон оказывают разнонаправленное влияние на эндометрий. Эстрогены в эндометрии увеличивают количество митозов, усиливают метаболизм и таким образом обеспечивают пролиферацию слизистой оболочки тела матки. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов стероидных гормонов в эндометрии, в том числе экспрессию рецепторов эстрадиола, повышает конверсию эстрадиола в менее активный эстрон и таким образом оказывает антипролиферативный эффект. Половые гормоны также вмешиваются в процессы внутриклеточного и межклеточного взаимодействия, участвуя в аутокринной и паракринной регуляции.

Влияние прогестина в составе комбинированных противозачаточных средств на эндометрий зависит от вводимой дозы, режима введения прогестина и от его гестагенной активности. Одним из самых «сильных» прогестинов считается левоноргестрел, гестагенная активность которого, исчисляемая по минимальной дозе, необходимой для секреторной трансформации эндометрия, в десятки раз превышает активность эндогенного прогестерона. Левоноргестрел вызывает секреторную трансформацию эндометрия, одновременно снижая чувствительность эндометрия к эстрадиолу. При длительном непрерывном воздействии левоноргестрела наблюдается атрофия железистого эпителия с одновременной децидуоподобной трансформацией стромы. Особенности многогранного влияния левоноргестрела на эндометрий позволяют использовать его при заболеваниях или

состояниях, требующих функционального контроля слизистой тела матки или лечебного эффекта в отношении эндометрия.

Препараты, содержащие левоноргестрел, – комбинированный монофазный оральные контрацептив Микрогинон, трехфазный оральные контрацептив Триквилар, внутриматочная система Мирена, Минизистон®20 фем – все они используются не только в контрацептивных, но и в лечебных целях.

Наиболее продолжительную историю терапевтического применения левоноргестрелсодержащих препаратов имеют дисфункциональные маточные кровотечения. Препаратом выбора для осуществления гормонального гемостаза при этом, несомненно, является Микрогинон. В профилактике рецидивов дисфункциональных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия может использоваться Мирена. За 6 месяцев применения Мирены объем менструальной кровопотери сокращается на 86%. Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы в лечении простой гиперплазии эндометрия приближается к 100%.

Для регуляции менструального цикла и профилактики рецидивов дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода оптимально назначение Минизистон®20 фем (см. рисунок). Микродоза этинилэстрадиола, содержащаяся в препарате, является залогом хорошей переносимости препарата. Микродоза этинилэстрадиола абсолютно приемлема именно для подросткового организма, когда ткани более чувствительны к эстрогенам, чем в старших возрастных группах, и это обеспечивает хороший контроль цикла. Триквилар характеризуется относительно более высоким уровнем эстрогенных влияний, поэтому его следует рассматривать как препарат выбора у девушек с ги-

Лечебные свойства комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются продолжением их противозачаточных свойств. Подавление овуляции лежит в основе лечения боли в середине менструального цикла и снижения риска рака яичников. Антипролиферативный эффект КОК используется в терапии эндометриоза и профилактике рака эндометрия. Кроме того, истончение эндометрия приводит к уменьшению образования тканевых медиаторов воспаления, уменьшению выраженности кровопотери, что важно в комплексе профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, дисменореи, меноррагии, железодефицитной анемии. Наконец, истончение эндометрия в совокупности с уплотнением шейечной слизи создает возможность

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩИХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

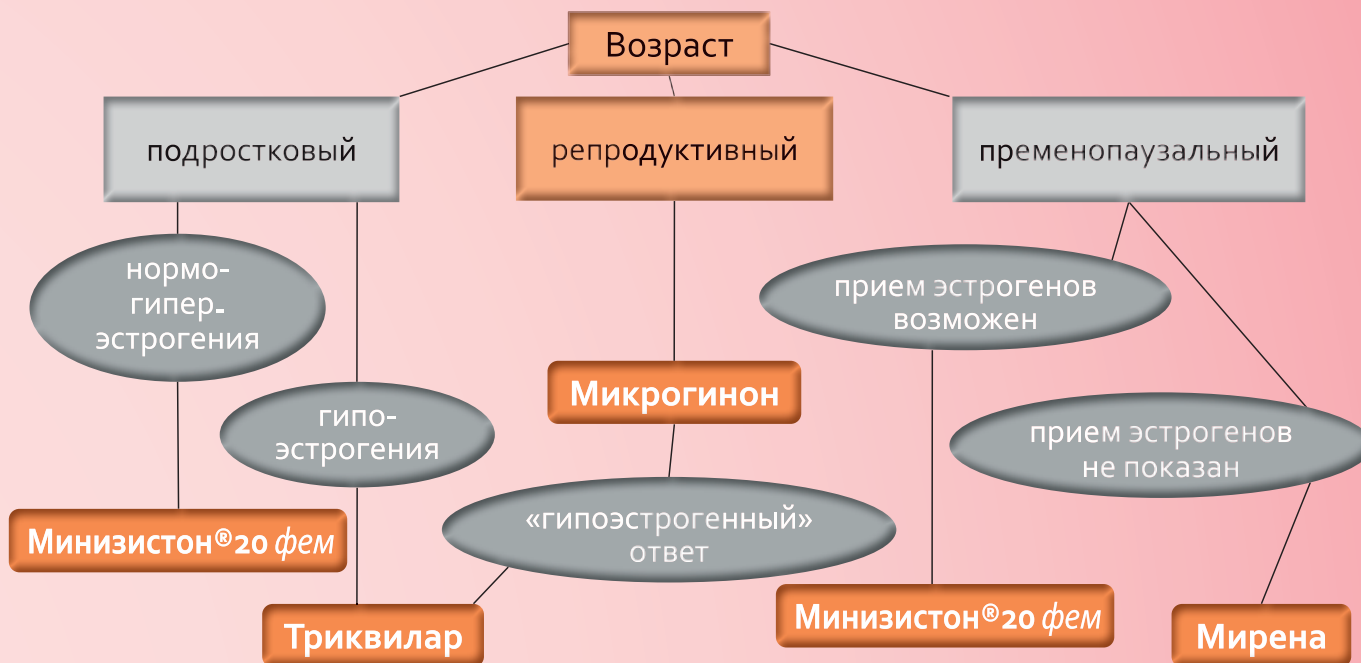


Рисунок. ЛНГ-содержащие контрацептивы в регуляции менструального цикла у больных ДМК

поэстрогенным статусом, а также назначать женщинам с недостаточным контролем цикла на фоне применения низкодозированного комбинированного контрацептива Микрогинона.

Использование микродозированных КОК целесообразно для регуляции цикла и осуществления противозачаточного эффекта в пременопаузальном периоде при условии отсутствия противопоказаний к приему эстрогенов; вариантом выбора в этой возрастной группе будет Минизистон®20 фем. Если прием эстрогенов не показан или нежелателен, то альтернативный выбор предоставляет Мирена, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система.


Прием КОК, содержащих прогестагенный компонент левоноргестрел, также показан при дисменорее. Патогенетическим обоснованием такого назначения служит способность прогестинов влиять на синтез простагландинов в эндометрии.

В качестве показания к использованию комбинированных оральных контрацептивов рассматривается эндометриоз. Гормональное лечение эндометриоза основано на снижении гонадотропной функции гипофиза и уровня эстрадиола. Механизм лечебного действия КОК при эндометриозе реализуется через уменьшение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках. Второй компонент механизма лечебного действия прогестинов состоит в антипролиферативном влиянии на эндометрий и эндометриоподобную ткань. Прогестины также вмешиваются в процесс внутриклеточного взаимодействия, уменьшая выраженность воспалительной реакции, секрецию простагландинов и цитокинов, то есть устраняют причину болевого симптома.

Среди других свойств КОК, содержащих левоноргестрел, – снижение риска миомы матки. Пятилетний прием комбиниро-

ванных оральных контрацептивов снижает риск развития миомы на 17%.

Контрацептивные препараты, содержащие левоноргестрел, также обеспечивают профилактику функциональных кист яичников, рака яичников, рака тела матки. Необходимо отметить и эффект КОК, содержащих левоноргестрел, в профилактике остеопороза. Исследование минеральной плотности кости у девушек и молодых женщин показало, что прием микродозированных КОК с левоноргестрелом оказывает нейтральное или положительное влияние на накопление костной массы. КОК способствуют сохранению костной массы у женщин в период перименопаузы.

Контрацептивные препараты обладают многообразными позитивными эффектами, но для полного их осуществления и сохранения репродуктивного здоровья женщин подбор КОК должен осуществляться строго индивидуально. 

АДЕКВАТНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ МИНИЗИСТОНА 20 ФЕМ ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ



Е.В. Уварова, д.м.н., профессор
НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий


Декларация прав человека трактует, что подростки имеют право доступа к безопасным и эффективным методам регулирования деторождения, право на доставляющую удовлетворение и безопасную половую жизнь. Женщина всегда хочет иметь желанного ребенка, но пик рождаемости как раньше, так и сейчас приходится на 20-25 лет. Поэтому от момента, когда она начала сексуальные отношения, до момента планирования беременности

проходит 3,5-8 лет. Говоря о методах контрацепции у подростков, ни у кого не вызывает сомнения, что презерватив – это единственное средство одновременного предотвращения незапланированной беременности и заражения ИППП, в том числе ВИЧ и гепатитами. Но репродуктивное здоровье надо не только оберегать, но и сохранять. Поэтому наряду с презервативами подросткам для сохранения репродуктивного резерва современная медицина предлагает комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Ценность КОК состоит в максимальной защите от беременности с предельно минимальным числом отрицательных эффектов, простоте применения и доступной стоимости. Стоит обратить внимание и на то, что КОК сохраняют фолликулярный резерв молодых женщин. Однако большинство юных и молодых пациенток мотивирует выбор гормональных контрацептивных препаратов наличием не-контрацептивных благоприятных эффектов: улучшением состояния кожи, устранением дисменореи, предменструального синдрома, нарушения ритма менструации, уменьшением менструальной кровопотери, предотвращением возникновения патологии половых органов. Предохранение от нежеланной беременности стоит у них на втором месте.

Для контрацепции у подростков и молодежи в критериях ВОЗ предпочтение отдается оральным контрацептивам с минимальным содержанием прогестагенов. Спектр их достаточно велик, особенно если идет речь о необходимости лечебного эффекта препарата на фоне контрацепции. Поэтому для каждой пациентки важен индивидуальный выбор КОК.

Но есть ситуации, когда целесообразно обращать внимание на наличие дозы веществ в этих

препаратах и вид прогестагена в препарате. Преимущественно для микродозированного первичного назначения минимальная доза гормона должна быть достаточна для поддержания эстрогенозависимых реакций в пубертатном периоде. В этой связи необходимо обратить внимание на препарат Минизистон®20 фем. Препарат содержит хорошо изученный (на протяжении почти 50 лет) прогестаген – левоноргестрел, доза которого (100 мкг) обеспечивает выраженный контрацептивный эффект. А уменьшенная до 20 мкг доза этинилэстрадиола оказалась вполне достаточной для качественного контроля цикла при минимуме побочных реакций. Препарат можно и нужно назначать длительно, поскольку попутно с контрацептивным действием предотвращается развитие патологических процессов в матке, в том числе онкологических, и в молочных железах. Использование гормональных контрацептивов в подростковом возрасте снижает риск маточных кровотечений, воспалительных заболеваний органов малого таза, функциональных кист яичников, доброкачественных заболеваний молочных желез, анемии, бесплодия.

Об этих благоприятных эффектах КОК на примере Минизистона 20 фем должны знать не только специалисты, но и широкая общественность нашей страны. Поэтому, принимая участие в сексуальном просвещении, врачи должны больше времени уделять консультированию, т.е. разъяснительной работе и психологической поддержке сексуально активных подростков и молодежи. Именно так мы сможем обеспечить общую гигиеническую культуру жителей нашей страны, которая необходима не только для комфортного проживания, но и для рождения здоровых ее граждан. 

Пусть он будет первым...



Минизистон® 20 фем

20 мкг этинилэстрадиола/100 мкг левоноргестрела

Новый микродозированный монофазный оральный контрацептив по доступной цене

Идеальное решение для девушек, которые только начинают прием оральных контрацептивов.

Минимальные дозировки гормональных составляющих, а также использование в составе Минизистон® 20 фем наиболее хорошо изученного гестагена — левоноргестрела, обеспечивают хорошую переносимость и высокую контрацептивную защиту. Традиционно высокое немецкое качество препарата подтверждено научной базой данных, в основу которой легло большое количество независимых исследований.



Jenapharm, подразделение Bayer Schering Pharma в России

www.femlife.ru

Москва (495) 231 12 00
Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 268 86 47
Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76
Новосибирск (843) 222 18 97

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

Краткая информация по препарату. Минизистон® 20 фем (Miniziston® 20 fem). Лекарственная форма: драже. Состав: 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела. **Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство (эстроген + гестаген). **Показания:** контрацепция. **Противопоказания:** наличие тромбозов (венозных и артериальных) и состояний, предшествующих тромбозу (например, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения), сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые или множественные факторы риска венозного или артериального тромбоза могут также рассматриваться как противопоказания; тяжелые формы заболеваний печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в норму), доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе, выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение несвоего генеза, беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Применение с осторожностью:** следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; курение, ожирение, дислипотемию, артериальная гипертензия, мигрень, пороки клапанов сердца, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), послеродовой период; сахарный диабет, острые или хронические нарушения функции печени, гипертриглицеридемия или ее семейный анамнез, артериальная гипертензия. Следующие состояния могут развиваться или ухудшаться как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанной с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов. Женщины со склонностью к хлостазе во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия УФ-излучения. **Побочное действие:** возможно возникновение следующих незначительных эффектов: болезненность и напряжение молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез, головная боль, мигрень; изменение либидо; снижение/изменение настроения; плохая переносимость контактных линз, тошнота; рвота; другие желудочно-кишечные расстройства; изменения влагалищной секреции; различные кожные нарушения; задержка жидкости; изменение массы тела; реакция повышенной чувствительности. **Способ применения:** 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 имеет место краточетное отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Подробная информация содержится в инструкции по применению.



Нина Николаевна Гранатович, к.м.н., главный акушер-гинеколог Тульской области

Нина Гранатович:

Особенностью Тульской области является то, что демографический перекрест – рождаемость сравнялась со смертностью в абсолютных цифрах на 1000 человек – случился здесь еще в 1982 году, за 10 лет до подобного явления по всей России. Сейчас тульские специалисты – акушеры-гинекологи ведут интенсивную работу по помощи беременным и роженицам, внедряя все новые медицинские технологии, чтобы демографическая ситуация в регионе выровнялась. О том, как в регионе ведется подобная работа, о помощи парам с бесплодием, о внедрении метода ЭКО в регионе и о многом другом с главным акушером-гинекологом Тульской области, к.м.н. Ниной Николаевной Гранатович беседовала региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» Наталья Мелехова.

Нина Николаевна, расскажите, пожалуйста, о том, какова структура акушерско-гинекологической службы в Тульской области?

В регионе функционируют 5 родильных домов, 12 акушерских отделений в Центральном районных больницах, 26 гинекологических отделений в структуре многопрофильных больниц, 24 женские консультации, 59 акушерско-гинекологических и 4 Центра планирования семьи. Как видите, сеть достаточно широкая и многопрофильная. Есть у нас и фтизиогинекология, и онкогинекология. Единственное, о чем нужно сказать, что две трети наших учреждений нуждаются в постоянной материальной поддержке. В прошлом году единственный Родильный дом № 1 г. Тулы был капитально отремонтирован: поменяли кровлю, перекрытия, укрепили фундамент. Всего на ремонт роддома потрачено около 300 млн руб., 20 млн ушло на закупку суперсовременного оборудования. Среди наиболее значимых приобретений – инкубаторы для младенцев, новейшая реанимационная аппаратура для выжидания недоношенных новорожденных.

Если говорить о кадрах, достаточно ли их в регионе? Идут ли работать к вам молодые специалисты?

Сейчас у нас сложилась такая ситуация, что в районах области акушеров-гинекологов не хватает. В такие районы, как Куркино, Белев, Плавск, доктора не едут, это и понятно. Все хотят остаться в большом городе, работать в крупных медицинских учреждениях.

Начиная с 1999 года на медицинском факультете Тульского государственного университета работает кафедра «Акушерство и гинекология», где готовят кадры и по специальности «Детская гинекология». Возглавляет кафедру д.м.н., профессор Валерий Георгиевич Волков. Все студенты проходят обязательную практику, многие из них потом приходят работать к нам или же идут работать по специальности в районные больницы. Так что смену мы себе готовим.

Ежегодно я готовлю 6-7 специалистов в интернатуре. С 1995 года ведется курс акушерства и гинекологии последипломного образования врачей, где мы проводим переподготов-

ку своих кадров, ведь каждые 5 лет врач должен повышать свою квалификацию. Лекции проводят ведущие профессора ММА им. И.М. Сеченова, огромную роль в создании данного учебного центра сыграл член-корр. РАМН, профессор И.С. Сидорова, так что квалификация врачей области находится на достойном уровне.

Какая научная работа ведется на кафедре?

На кафедре «Акушерство и гинекология» медицинского факультета Тульского государственного университета проводятся разнообразные исследования в области акушерства (организационные аспекты профилактики материнской смертности, преждевременные роды, разработка новых методов подготовки организма беременных к родам), гинекологии (система профилактики рака шейки матки и эндометрия). Итоги научной деятельности кафедры находят отражение в участии сотрудников кафедры во Всероссийских и международных научных мероприятиях, публикациях в ведущих периодических изданиях в России и за рубежом.

«Быть акушером и трудно, и радостно»

Демографическая ситуация в регионе весьма трагична: согласно статистике на 1 родившегося в Тульской области приходится 2,8 умерших (при численности населения 1 млн 566 тыс.). Вы, как врач со стажем, можете рассказать, когда началась данная тенденция и есть ли возможность стабилизировать столь тяжелое положение?

О демографическом перекресте в Тульской области я говорила еще в конце 80-х годов прошлого века. Тула начала вымирать еще в 1982 году, именно тогда и был отмечен демографический перекрест, задолго до подобного состояния в России. Даже в 1985-86 годах, когда был пик рождаемости, в Тульской области рождаемость была в целом ниже, чем по стране и даже не превысила смертность. Если в 1985-86 годы у нас рождалось 25,7 тыс. детей, то в прошлом году в Тульской области родилось только 14,1 тыс. младенцев, зато увеличилось количество новорожденных на 1 тысячу детей. А количество повторнородящих мамочек в прошлом году возросло на 3%. Положительная динамика, но картины в целом пока не меняет.

Давать оптимистичных прогнозов о будущем региона в этой сфере я пока не стану, но вот о некой стабилизации ситуации говорить можно. Мы даже стали замечать некую тенденцию по увеличению возраста рожающих женщин. По крайней мере, в прошлом году у нас было много «позднородящих» мамочек, причем это уже не только мамы второго или третьего ребенка, но и первородящие. Это беременные особой категории, так что к ним у нас особое отношение и внимание, как, впрочем, и к другим беременным.

Как в Тульском регионе решается проблема помощи женщинам с бесплодием?

Бесплодных браков в Туле весьма много – 18-20% всего населения. С 2007 года женщины региона имеют возможность получить высокотехнологичную медпомощь – ЭКО. В прошлом году из областного бюджета на эти цели было выделено 6 млн рублей. Также в прошлом году были выделены 87 квот для Тульского региона. Мы можем с гордостью сказать, что таким образом на свет появились в 2008 году 10 детишек. Но вот на этот год у нас всего 30 квот на ЭКО.

В силах вашей службы снизить материнскую и младенческую смертность и тем улучшить демографию.

Да, вы абсолютно правы. Могу сказать, что материнская смертность в Тульском регионе одна из самых низких по Российской Федерации в целом. За 5 лет умерло 12 женщин. Самой главной причиной является аборт – 22,4% всего количества смертей. Этого быть не должно, я считаю, что женщины не должны делать аборт. Смертность новорожденных до 7 суток жизни (смертность в роддоме) снизилась за 5 лет на 19%.

Вообще же могу с гордостью сказать, что наши специалисты владеют знаниями и навыками выхаживания недоношенных детей весом от 500 г до 1 кг. Только в прошлом году стараниями наших врачей в Туле удалось выходить 3 маленьких во всех смыслах этого слова пациентов.

Если мы заговорили об абортах, то как можно охарактеризовать общую картину?

Могу привести такие цифры. В 2007 году было проведено 12 387 аборт, причем среди

девочек 15-18 лет – 882 аборта. По всем показателям у нас идет снижение аборт. Даже по медицинским показаниям – мы стараемся, чтобы даже больные женщины имели возможность родить. В прошлом году случилось впервые, что аборт стало меньше, чем родов. На 100 родов – 95 аборт, во все предыдущие годы количество аборт превышало количество родов. Если мы хотим, чтобы женщины рожали, давайте менять законы, которые разрешают аборт.

О том, что молодые девчонки не берегут свое здоровье, решают рано расстаться с девственностью, заболевают множеством инфекций, передающихся половым путем, должны говорить. Но я считаю, что в первую очередь это задача средств массовой информации. Допустим, придет к ним в школу специалист из Центра планирования семьи, которая расскажет о контрацепции, о вреде ранних половых связей, об аборте. И что? Кино, телевизор, журналы – все пропагандирует секс, сохранность отношений. О каком сохранении себя как будущей матери может идти речь?! Вы знаете, что нам (врачам-гинекологам, работникам Центров планирования семьи) вообще запретили вести беседы в школе, посчитали, что мы растлеваем детей. Возможно, у наших специалистов нет определенных психологических и педагогических навыков общения с подростками, но мы готовы и открыты к сотрудничеству. Ведь только представьте, что в прошлом году у нас было зафиксировано 4 случая родов девочек моложе 15 лет и такое же количество аборт. Да, у молодых девчонок рождаются здоровые детки, поскольку организмы мамочек не отравлены алкоголем и никотином, матки не истерзаны абортами, инфекция-



ми. Но вот вопрос, как и кто будет воспитывать этих детей, ведь сами эти девочки, как правило, из социально неблагополучных семей.

Еще одна проблема для Тульской области – это матери с ВИЧ.

Статистика в этом плане устрашающая: если в 2002 году у нас были 44 роженицы с ВИЧ, то в 2007 их насчитывалось уже 87. Медленно, но верно мы подходим к рубежу – 1% всех родивших будут составлять ВИЧ-инфицированные мамы. По сути это весьма значительная цифра, прогностически очень плохой показатель. Да, в Туле работает «Центр профилактики и борьбы со СПИД», где оказывается помощь инфицированным и больным. Но мы все понимаем, что здоровье малышей, родившихся от таких мамочек, всегда под угрозой.

Как вы можете охарактеризовать вашу работу после внедрения нацпроекта «Здоровье»?

Родовые сертификаты стали играть важную роль для беременных женщин. Теперь мама сама может решать, у какого врача наблюдаться и где рожать. Согласно сертификатам, женщина может получать дорогостоящее лечение, так что если говорить об общей тенденции, то состояние здоровья беременных в Тульской области стабилизировалось. Кстати, родовые сертификаты позволяют получать весьма

интересную информацию. Так, за 11 месяцев прошлого года по программе родовых сертификатов медицинским учреждениям Тульской области было перечислено 88,5 млн руб. и 57% этой суммы уже поступило в районные учреждения здравоохранения. Согласно данным тульского регионального отделения Фонда социального страхования РФ, с начала 2008 года у тулячек, получивших родовые сертификаты, родилось 10,6 тыс. детей. И вот та самая интересная статистика, которую дал анализ сертификатов – самые крупные дети Тульской области рождаются в Веневском районе, их средний вес составляет 3,5 кг, а самые «высокие» – в Киреевском районе, где средний рост младенцев 54,3 см.

Вы владеете информацией о суммах, которые получили женские консультации и роддома по родовым сертификатам начиная с 2006 года?


Да, конечно. И вот каковы цифры. В 2006 году в женские консультации и роддома были направлены 79,8 млн руб., в 2007 году – 109,3 млн рублей. За 10 месяцев 2008 года эта сумма составила 79,8 млн рублей. Все женские консультации и роддома смогли улучшить свою материальную базу, а заработная плата нашего медицинского персонала выросла в среднем на 35,8% за 3 года. Согласитесь, весьма положительная динамика.

Были ли в Тульском областном роддоме прецеденты с сурrogатным материнством?

Да, в областном роддоме у нас уже несколько раз рожали сурrogатные мамы. Женщины эти рожают при помощи кесарева сечения, чтобы не было возможных осложнений при прохождении родовых путей (так записано в договоре о сурrogатном материнстве). Как правило, им родители будущего ребенка предоставляют отдельные палаты, усиленное питание. Раньше у нас были проблемы с органами ЗАГС при регистрации этих детей. Теперь, после нескольких случаев подоб-

ных родов, специалисты отдела ЗАГС разработали специальную памятку для регистрации деток.

Какие еще в областном роддоме, да и в Тульской области в целом, есть методы стимулирования рождаемости?

Не знаю, насколько это стимулирует рождаемость, но вот жизнь молодым мамам точно облегчает возможность при выписке сразу же зарегистрировать малыша. У нас при роддоме вот уже год работает специалист ЗАГС. В торжественной обстановке при выписке малышей еще и регистрируют – без очередей, проволочек и прочего. Также дают специальную памятку мамам, где рассказывают, каким образом получить медицинский полис ребенка, пособия и сертификат материнского капитала. Мы для данного торжественного события отвели специальную регистрационную комнату. Также в Тульской области учрежден специальный знак «Родившийся на Тульской земле». Это серебряный кулон с гербом Тульской области: на одной стороне – герб региона, на другой – шестикрылый Серафим, ангел Добра и Света. При выписке каждому младенцу вручается такой кулон. Могу сказать, что родители весьма рады введению данной традиции. Любые положительные эмоции для только что родившей мамы – это очень хорошо, это придает ей сил, настраивает на лучшее. Тяжесть самих родов забывается, и некоторые из мамочек уже в роддоме интересуются, а когда можно «прийти» за вторым ребенком. Если говорить о вторых и третьих родах, то могу привести еще такой факт. Нередко женщины не хотят беременеть из-за боязни родовой боли. И таким «особым» мамочкам мы можем помочь. Вот уже 2 года мы практикуем в роддомах Тулы и области 100%-ное обезболивание родов – эпидуральную анестезию. Наш медперсонал полностью обучен данной методике, и многие мамы уже воспользовались нашей помощью. 



Родильный дом № 1 г. Тулы



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, косметологии.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМИНФОРМ».



ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № ЭФГ-09 от 26 февраля 2009 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» на 2009 (комплект № 2-5)	шт	1	1200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1200-00

Всего наименований 1, на сумму 660.00

Одна тысяча двести рублей 00 копеек

Руководитель предприятия _____ (Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер _____ (Пяташ И.А.)



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




Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



 **объединяет преимущества
внутриматочной
и гормональной
контрацепции**

 **обладает минимальным
системным влиянием
(местное действие
левоноргестрела)**

 **уменьшает объем,
длительность
и болезненность
менструаций**



 **Мирена®**

Уверенность надолго

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®). Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом 20 мкг /24 часа

Состав: 52 мг левоноргестрела. Скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.

Показания к применению: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометриит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы шейки матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** Мирена® вводится в полость матки и остается эффективной в течение пяти лет. Мирена® может применяться у женщин, получающих гормональную заместительную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. Мирена® у женщин детородного возраста должна устанавливаться в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в первом триместре беременности. Послеродовая установка должна быть отложена на шесть недель. Нельзя применять Мирену® для посткоитальной контрацепции. Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установкой производят в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены. До установки Мирены® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее использования часто отмечаются нерегулярные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала заместительной эстрогенной терапии у женщины, которая продолжает использовать Мирену®, ранее установленную для контрацепции. Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Побочное действие:** К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®, относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов. Межменструальные кровотечения чаще развиваются в первые месяцы после введения Мирены® в матку; при длительном использовании они постепенно исчезают. Одновременно менструальные кровотечения становятся менее обильными, олиго- и аменорея у женщин детородного возраста развивается постепенно, примерно в 20% случаев использования Мирены®. Если менструации отсутствуют в течение шести недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее необязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности. Когда Мирену® используют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин в течение пяти лет постепенно развивается аменорея и у части женщин может наблюдаться аменорея вследствие местного воздействия левоноргестрела на эндометрий. Поскольку контрацептивный эффект Мирены® обусловлен главным образом ее местным действием, у женщин детородного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. Увеличенные фолликулы были обнаружены у 12% женщин, использовавших Мирену®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом сношении. В большинстве случаев увеличенные фолликулы исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, продолжают ультразвуковой мониторинг, а также проведение лечебных и диагностических мер и выполнение соответствующих рекомендаций.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.