

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

28
2013

*акушерство и
гинекология №3*



Люди. События. Даты

Интервью с президентом Международного общества по исследованиям в области ИППП, профессором Ангеликой СТАРИ

Лекции для врачей

Принципы ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями

Комбинированная гемостатическая и восстановительная терапия при аномальных маточных кровотечениях у подростков

Клиническая эффективность

Перспективы применения препаратов мио-инозитола в акушерско-гинекологической практике

Медицинский форум

Возможности коррекции фолатной недостаточности у беременных

Медикаментозный аборт: как избежать осложнений?

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



Рег. ул.: П№012028/01 от 23.01.12

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях уrogenитального тракта^{1-5, 9}
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно российским и международным рекомендациям^{6, 7, 9}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М.: Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
7. Lanjouw E, et al. Available from http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamyd_2010.pdf
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П№012028/01 от 23.01.12)

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147. Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53, 54, 57.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Реклама

rus/wipr/06.2012/ksht/018



Эффективная
фармакотерапия. 28/2013.
Акушерство
и гинекология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»:

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Менеджер направления

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их

фрагментов возможно только с письменного

разрешения редакции журнала. Мнение редакции

может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Ангелика СТАРИ: «Хламидийная и микоплазменная инфекции представляют серьезную угрозу для здоровья матери и новорожденного» 4

Лекции для врачей

М.В. ВОЛОЧАЕВА, Р.Г. ШМАКОВ
Беременность и рак молочной железы:
тактика ведения беременности, особенности диагностики и лечения 6

Т.В. ОВСЯННИКОВА, И.О. МАКАРОВ, И.А. КУЛИКОВ
Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями
женских половых органов 10

Г.Ф. ТОТЧИЕВ
Спаечная болезнь: физиологические аспекты, механизмы предупреждения 18

Е.В. УВАРОВА
Матричный комплекс железа сульфата в комбинированной
гемостатической и восстановительной терапии при аномальных
маточных кровотечениях у подростков 22

О.А. ЛИМАНОВА, О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, А.Н. ГРОМОВ,
Т.Р. ГРИШИНА
Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов
мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной
и клинической медицины 32

Клинические исследования

Е.В. УВАРОВА, А.С. АНКИРСКАЯ
Оптимизация терапии бактериального вагиноза у девочек
и небеременных женщин 42

Медицинский форум

*Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации.
Казанские чтения*

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
Фолаты в акушерстве и гинекологии с позиции доказательной медицины 52

*V Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь –
в эпицентре женского здоровья»*

Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»
Гормональная контрацепция: новые пути и новые возможности 58

Сателлитный симпозиум «ШТАДА Маркетинг»
Актуальные проблемы медикаментозного аборта 66

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

O.A. GROMOVA, I.O. MAKAROV,

S.A. LEVAKOV, I.B. MANUKHIN,

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

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

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

Ye.V. UVAROVA, N.V. VARTAPETOVA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

Ye. KONEVA

kakoneva@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Spotlight interview

- Professor Angelika STARI: 'Chlamydial and mycoplasmal infections are hazardous for maternal and child health' 4

Clinical lecture

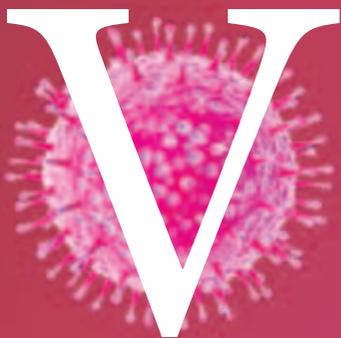
- M.V. VOLOCHAYEVA, R.G. SHMAKOV
Pregnancy and breast cancer: pregnancy management, special aspects of diagnostics and treatment 6
- T.V. OVSYANNIKOVA, I.O. MAKAROV, I.A. KULIKOV
Pre-conceptional management of pelvic inflammatory diseases in women 10
- G.F. TOTCHIYEV
Peritoneal adhesions: physiologic aspects and prevention mechanisms 18
- Ye.V. UVAROVA
Ferrous sulphate matrix complex in the combination hemostatic and restorative treatment of abnormal vaginal bleedings in adolescents 22
- O.A. LIMANOVA, O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, A.N. GROMOV, T.R. GRISHINA
Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine 32

Clinical trials

- Ye.V. UVAROVA, A.S. ANKIRSKAYA
Optimal therapy of bacterial vaginosis in girls and non-pregnant women 42

Medical forum

- Reproductive potential of Russia: Women's Health is National Health. Kazan Readings*
- Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Satellite Symposium
Evidence-based data on folates in obstetrics and gynecology 52
- Vth All-Russian Congress 'Outpatient Care – Central Component of Women's Health Care'*
- MSD Pharmaceuticals Satellite Symposium
Hormonal contraception: new ways and perspectives 58
- STADA Marketing Satellite Symposium
Actual issues of medical abortion 66



образовательный курс «ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

*междисциплинарной школы «Герпетическая инфекция.
Генитальный герпес и другие ИППП»*

14 ноября 2013 года – Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО КОМИТЕТА:

Агафонов Б.В. – д.м.н.,
профессор, декан ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

Семенова Т.Б. – д.м.н., профессор,
академик Российской академии
медико-технических наук, генеральный
директор Герпетического центра РАМТН

Шатохина С.Н. – д.м.н., профессор,
руководитель клинико-
диагностической лаборатории МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, заведующая
кафедрой ФУВ КЛД, главный
клинический лаборант Московской
области

Новикова С.В. – д.м.н., профессор,
руководитель акушерского
обсервационного отделения МОНИИАГ

Молочков А.В. – д.м.н., профессор
кафедры дерматовенерологии,
зам. декана ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Эпидемиология инфекций, передающихся половым путем
- Новые подходы к диагностике и терапии заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека и вирусом герпеса
- Прегравидарная подготовка

ФОРМАТ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА

- Научная сессия
- Клинические разборы
- Конкурс на лучший доклад
- Выставочная экспозиция медицинской техники и фармацевтических препаратов

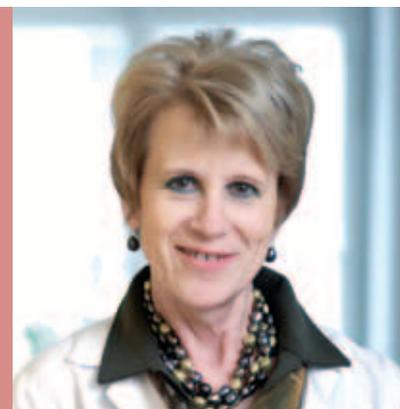
Мероприятие проводится согласно плану совместной работы Министерства здравоохранения Московской области и Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского на 2013 год. Приказ № 1510 от 14.12.2012

Слушателям курса вручается СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА,
который засчитывается деканатом МОНИКИ как время непрерывного обучения

Регистрация заявок и дополнительная информация:
regconf@webmed.ru ; тел./факс 8(495) 234 07 34 (доб. 184)

Профессор Ангелика СТАРИ: «Хламидийная и микоплазменная инфекции представляют серьезную угрозу для здоровья матери и новорожденного»

В Вене с 14 по 17 июля пройдет совместный Всемирный конгресс по вопросам инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и синдрома приобретенного иммунного дефицита. В рамках конгресса, в этом году организуемого совместно IUSTI-World и ISSTD, в числе других будет обсуждаться и проблема ИППП в акушерстве и гинекологии. О наиболее значимых ИППП для женщин, планирующих беременность и уже ожидающих ребенка, – в беседе с председателем конгресса, президентом ISSTD, ведущим европейским экспертом в области лабораторной диагностики/терапии ИППП профессором Ангеликой СТАРИ*.



– Насколько актуальна проблема инфекций, передаваемых половым путем, в акушерстве и гинекологии в настоящий момент?

– Не только в Европе, но и в других странах наблюдается значительный рост заболеваемости ИППП, увеличивается число пациентов с сифилисом, гонореей, хламидиозом. Эти инфекции приобретают все большую значимость также на фоне определенного успеха, достигнутого в профилактике, диагностике и лечении ВИЧ-инфекции. Кроме того, ИППП могут вызывать тяжелые осложнения, в том числе нарушения репродуктивной функции и у мужчин, и у женщин.

– Какие из ИППП представляют наибольшую опасность для женщин, планирующих беременность или уже ожидающих ребенка?

– Прежде всего, серьезную угрозу для здоровья матери и новорожденного представляют хламидийная и микоплазменная инфекции. В Европе женщины трепетно относятся к своему здоровью. Планируя беременность, они проверяются не только на наличие хламидий и микоплазм, но и на сифилис, ВИЧ. Вся информация заносится в так называемый паспорт «Мать – ребенок».

Отмечу, что *Chlamydia trachomatis* – самая распространенная и значимая бактериальная ИППП. Как правило, ей подвержены именно люди молодого возраста. При хламидийной инфекции часто отсутствуют специфические клинические признаки, позволяющие поставить этиологический диагноз. Длительное бессимптомное течение создает благоприятные условия для распространения инфекции из нижних отделов

урогенитального тракта в органы малого таза. Кроме того, длительное присутствие хламидий в организме способно потенцировать развитие аутоиммунных процессов, результатом которых может стать болезнь Рейтера и иммунное бесплодие. Наличие хламидийной инфекции у беременных повышает риск угрозы невынашивания, самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности. Урогенитальная хламидийная инфекция также влияет на внутриутробное развитие плода и может стать причиной конъюнктивита и пневмонии у новорожденных.

Контролировать и остановить распространение хламидийной инфекции можно только путем эффективного лечения каждого случая заражения, что в свою очередь невозможно без быстрой и качественной диагностики.

* Ангелика Стари – профессор Венского университета, руководитель крупнейшей в Австрии клиничко-диагностической лаборатории. Дважды избиралась на пост президента Международного союза по борьбе с ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), в настоящее время является президентом Международного общества по исследованиям в области ИППП (International Society for STD Research, ISSTD).



Актуальное интервью

акушерство

– Каковы современные стандарты лабораторной диагностики *Chlamydia trachomatis*?

– Совершенствование методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) привело к тому, что именно МАНК признаны на сегодняшний день наиболее чувствительными и специфичными методами выявления ИППП. МАНК в настоящее время активно применяются для идентификации не только *Chlamydia trachomatis*, но и для обнаружения *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и др.

МАНК позволяют выявлять инфекцию даже при бессимптомной форме заболевания, в том числе не сопровождающейся лабораторными признаками воспаления урогенитального тракта. Это очень важно, поскольку ранняя диагностика инфекции позволяет не только предотвратить ее дальнейшее распространение, но и снизить риск развития тяжелых осложнений, нарушающих репродуктивную функцию.

– В чем заключаются особенности терапии ИППП у беременных?

– В 2010 г. в рамках новой редакции Европейского руководства по ИППП были опубликованы Европейские рекомендации IUSTI по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. Это наиболее полный и современный подобного рода документ в мировой практике. В рекомендациях подробно описаны и обоснованы все положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики урогенитальной хламидийной инфекции с позиции доказательной медицины, в том числе и у беременных.

Основное положение, которым следует руководствоваться при выборе препаратов для лечения хламидийной инфекции при беременности, – это безопасность для плода. Обычно беременные с осторожностью относятся к любому лечению и не приветствуют назначения системной терапии,

так как очень беспокоятся за здоровье ребенка. В этой связи женщины, как правило, начинают принимать системный антибиотик во II–III триместре беременности.

Если для лечения других категорий пациентов с хламидийной инфекцией основными антимикробными препаратами, указанными во всех мировых руководствах, являются тетрациклины и макролиды, а также некоторые фторхинолоны, то для лечения беременных тетрациклины и фторхинолоны категорически противопоказаны. К основным препаратам, рекомендуемым для применения у беременных, относятся макролиды (джозамицин, азитромицин) и бета-лактамы (амоксциллин). Предлагаются следующие схемы лечения: назначение либо джозамицина 750 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней, либо азитромицина 1 г однократно, либо эритромицина 500 мг 4 раза в день на протяжении 7 дней. При аллергии на макролиды в качестве альтернативной терапии используется амоксициллин 500 мг 3 раза в день на протяжении 14 дней.

Могу сказать, что в Австрии мы активно используем джозамицин, который зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антибиотик. Джозамицин высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов, грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов. Применение джозамицина у беременных женщин допустимо на протяжении всего периода беременности, он не оказывает тератогенного и мутагенного действия.

После курса терапии необходимо провести повторную диагностику, чтобы убедиться в эффективности лечения. Если клинико-лабораторное обследование проводится через 10–14 дней, то МАНК – не ранее чем через 3 недели после окончания курса терапии антибиотиком.

– Рекомендует ли IUSTI проведение какой-либо терапии вместо антибиотиков или в дополнение к ним?

– Если это грибковая инфекция, которая может доставлять женщине немало проблем во время беременности, ей может быть рекомендовано местное лечение во II или III триместре беременности – например, спринцевание дезинфицирующими средствами. Однако я не сторонник подобных методов, кроме того, при инфекциях, ассоциированных с *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, в дополнительном лечении нет необходимости.

– Каковы основные причины неудач при лечении ИППП?

– Большую роль играет сбор анамнеза, необходимо подробно расспросить пациентку обо всех беспокоящих ее симптомах. Далее, как мы уже говорили, очень важна адекватная диагностика. Как правило, к отрицательному результату приводит или некачественная диагностика, или ее отсутствие, то есть назначение терапии без подтверждения диагноза, что недопустимо. Кроме того, неудачи могут быть связаны с терапевтическими ошибками – неправильно подобран антибактериальный препарат или неверно определена длительность лечения. Это ведет не только к развитию побочных эффектов на фоне неадекватной терапии, но и к росту резистентных штаммов на фоне избыточного назначения антибиотиков.

Если была проведена качественная диагностика и назначена высокоспецифичная терапия, то необходимо сделать все, чтобы пациентка придерживалась предложенного лечения. Для этого необходимо объяснить ей специфику заболевания и рассказать о последствиях, которые могут развиваться, если оставить инфекцию без лечения. При внимательном отношении врача к пациентке приверженность терапии будет выше, соответственно, будет выше эффект от лечения. ☺

Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад.
В.И. Кулакова
Минздрава России

Беременность и рак молочной железы: тактика ведения беременности, особенности диагностики и лечения

М.В. Волочаева, Р.Г. Шмаков

Адрес для переписки: Роман Георгиевич Шмаков, mdshmakov@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями. На основании данных зарубежных исследователей, а также собственного опыта разработаны и обобщены показания и противопоказания к пролонгированию беременности, приведена тактика ведения пациенток с выявленным во время беременности раком молочной железы. Подчеркивается, что метод лечения следует определять индивидуально, учитывая срок беременности и данные о распространенности опухоли.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, противоопухолевое лечение

Введение

В настоящее время увеличивается доля женщин, рожаящих в возрасте после 30 лет, что ассоциировано с более частым выявлением онкологических заболеваний во время беременности. У женщины, ее мужа, семьи и врача возникает трудный выбор: прервать беременность или пролонгировать ее, ухудшив тем самым жизненный прогноз для матери. Рассмотрение вопросов ведения беременности и рекомендаций женщинам с онкологическими заболеваниями является сложной биоэтической проблемой. Согласно одному из принципов биоэтики, пациент вправе самостоятельно принимать решения без вовлечения окружающих людей и вправе получить всю необходимую медицинскую

помощь. В этой связи безапелляционное требование некоторых врачей прервать беременность, не оставляющее женщине права на выбор, является нарушением прав пациента. Если женщина, страдающая онкологическим заболеванием, категорически отказывается от прерывания беременности, врачу необходимо придерживаться такой терапевтической тактики, которая, с одной стороны, была бы наиболее эффективной, а с другой – наносила бы наименьший вред матери и плоду.

Эпидемиология

Из всех онкологических заболеваний, выявляемых во время беременности, наиболее часто встречаются рак шейки матки, рак молочной железы (РМЖ) и лимфомы. По дан-

ным отечественной статистики, за последние 10 лет заболеваемость раком молочной железы выросла на 32,5%, при этом с каждым годом увеличивается число женщин, болеющих раком в более молодом возрасте. РМЖ занимает 2-е место по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований, диагностируемых во время беременности. В настоящее время принят международный термин «рак молочной железы, ассоциированный с беременностью» (pregnancy associated breast cancer, PABC), который включает три клинические ситуации:

1. Рак диагностируется на фоне существующей беременности.
2. Рак диагностируется на фоне лактации.
3. Рак диагностируется в течение первого года после завершения беременности.

Диагностика

В 82% случаев пациентки самостоятельно выявляют опухоль в I триместре беременности. Наиболее частой жалобой (95%) является определение болезненных неоформленных масс в ткани молочной железы, часто сопровождающихся дискомфортом в области соска (болезненность, покалывание, отечность), изменение состояния всей молочной железы в виде асимметричного набухания и уплотнения, одностороннее увеличение лимфа-



тических узлов [1]. Резкое увеличение массы молочной железы во время беременности и лактации не всегда принимается в расчет врачом, наблюдающим беременность, и может быть расценено как нормальное физиологическое явление. Поздняя диагностика РМЖ в период беременности приводит к отсрочке в лечении пациенток в среднем на 2–3,5 месяца [2].

Стандартное пальпаторное исследование при проведении обследования пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью, неэффективно и в большинстве случаев, особенно на более поздних сроках беременности (II–III триместры), не позволяет дифференцировать опухоль. Предпочтительным методом диагностики во время беременности и лактации является ультразвуковое исследование, которое позволяет провести дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями в 97% случаев. Проведение маммографии, хотя и допустимо при беременности с использованием свинцового фартука для защиты живота, существенного диагностического значения не имеет, поскольку в 25% случаев исследование дает ложноотрицательный результат.

Выявление отдаленных метастазов в печень и малый таз без особого риска может быть произведено с помощью сонографии. Метод магнитно-резонансной томографии, используемый для диагностики метастазов в органы брюшной полости, в головной мозг, не подразумевает ионизирующего излучения или использования каких-либо радиоактивных веществ, однако применяемый для контрастирования препарат (гадолиний) отнесен к препаратам категории С (использование допустимо, если ожидаемая польза выше потенциального риска для плода).

Наиболее достоверным методом диагностики опухолей остается морфологическое исследование. Эксцизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, является «золотым стандартом» при любой неясной патологии в молоч-

ной железе. Чрескожная биопсия с последующим морфологическим исследованием «столбика» ткани позволяет получить достаточное количество материала для верификации диагноза [4].

В связи с поздней диагностикой РМЖ во время беременности средние размеры опухоли колеблются от 5 до 15 см, а распространенные формы наблюдаются в 72–85% случаев. На момент установления диагноза заболевание нередко находится в неоперабельной стадии и в 20% случаев выявляются отдаленные метастазы. Наиболее частой формой при гистологическом исследовании является инвазивный внутрипротоковый рак.

Большинство опухолей молочной железы во время беременности – высокой степени злокачественности с частой лимфоваскулярной инвазией. Более того, во всех исследованиях было показано, что большинство опухолей являются гормон-независимыми. В проспективном исследовании L.P. Middleton и соавт. [6] при иммуногистохимическом исследовании гормонально-положительными были 28% опухолей с эстрогеновыми рецепторами и 24% с прогестероновыми рецепторами в сравнении с 45% и 36% соответственно у небеременных женщин молодого возраста [3].

Таким образом, во время беременности чаще встречаются более злокачественные гормон-независимые формы опухолей, однако гистопатологические и иммуногистохимические характеристики РМЖ, ассоциированного с беременностью, и РМЖ у молодых небеременных женщин одинаковы. Следовательно, более вероятно, что именно возраст влияет на злокачественность процесса, а не сама беременность. Еще одной особенностью РМЖ, ассоциированного с беременностью, является повышение частоты функционально значимых наследуемых мутаций гена BRCA1 (17,5%) и полиморфных вариантов гена BRCA2 (40,5%), что значительно выше, чем популяционная частота данных мутаций при спорадическом раке у пациенток моложе 35 лет.

Лечение

На основании данных зарубежных исследователей, а также собственных данных нами была обобщена тактика ведения беременности у больных раком молочной железы. Метод лечения у беременных с РМЖ следует выбирать индивидуально, учитывая срок беременности и распространенность опухоли и проводя консультацию с хирургом, акушером, химиотерапевтом, генетиком и психологом.

Основным фактором, определяющим метод лечения, является срок беременности. В I триместре рекомендуется прерывание беременности с последующим лечением. Однако если женщина настаивает на сохранении беременности, следует определить метод лечения с меньшими побочными эффектами для плода и лучшим прогнозом для матери. В этом случае, а также во II и III триместрах метод лечения будет зависеть от размера и операбельности опухоли.

При начальных стадиях рака и небольших размерах опухоли в качестве первого этапа лечения возможно выполнение оперативного вмешательства с последующей адъювантной полихимиотерапией во II и III триместрах. Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц является наиболее рациональным хирургическим вмешательством при начальных стадиях, так как не требует дополнительной лучевой терапии. Следовательно, радикальная мастэктомия не несет в себе риска в отношении плода и не приводит к увеличению частоты прерывания беременности. Органосохраняющие операции (радикальная резекция) во время беременности нежелательны, поскольку требуют дополнительной лучевой терапии, которая может проводиться только после завершения беременности. Использование нерадикальных оперативных вмешательств, а также длительное откладывание полихимиотерапии после мастэктомии во время беременности характеризуется неблагоприятным прогнозом для матери. При опухоли больших размеров проводится первичная системная

полихимиотерапия с последующей операцией. Основные схемы терапии, используемые для лечения РМЖ во время беременности: АС (доксорубин, циклофосфамид); ЕС (эпирубин, циклофосфамид); FАС (флуороурацил, доксорубин, циклофосфамид) [5]. Проведение лучевой терапии может быть отложено до послеродового периода, поскольку прогноз заболевания при отсрочке лечения на 3–4 месяца или незамедлительном начале лучевой терапии не отличается. По данным А.А. Параконной, при стратификации материала по стадиям не получено статистических различий в показателях как общей, так и безрецидивной выживаемости в группе РМЖ, ассоциированной с беременностью, и РМЖ вне беременности. Исключение составили лишь пациентки с РМЖ III стадии, чей прогноз был хуже по сравнению с аналогичной стадией из контрольной группы [1]. Нами изучались особенности течения беременности, родов и послеродового периода у 11 женщин с РМЖ, ассоциированным с бе-

ременностью, наблюдавших совместно в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова и Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2011 г. Проводился анализ физического развития, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, родившихся у женщин с диагностированным во время беременности РМЖ. Во всех случаях патологии была обусловлена недоношенностью. У 2 детей, родившихся преждевременно, развился респираторный дистресс-синдром. У 5 детей производилась неинвазивная респираторная поддержка методом NCPAP, из них в 2 случаях дети были переведены на поддержку VIPHASIC и искусственную вентиляцию легких. У одного недоношенного ребенка на 2-е сутки после рождения развилось желудочно-кишечное кровотечение, у одного ребенка был выявлен двусторонний крипторхизм. Несмотря на предполагаемый риск развития осложнений со стороны плода (генетических, функциональных и т.д.) в связи с полихимио-

терапией, проводимой во время беременности по поводу РМЖ, пороков развития у этих новорожденных выявлено не было. В настоящее время в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова запланировано проведение проспективного исследования здоровья детей (возраст от года до 10 лет), матери которых получали противоопухолевое лечение во время беременности.

Заключение

Обобщенные нами алгоритмы подготовки и ведения беременности позволяют снизить репродуктивные потери, частоту осложнений как для матери, так и плода. Анализ физического развития, частоты врожденной и приобретенной патологии детей, рожденных матерями с онкологическими заболеваниями, не показал достоверного отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Таким образом, беременность и ее сохранение на любом этапе заболевания не влияют на эффективность лечения и продолжительность жизни женщин с РМЖ. ❧

Литература

1. Параконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 44 с.
2. Рак и репродукция / под ред. А.А. Параконной. М.: Галеон, 2012. 208 с.
3. Litton J.L., Theriault R.L. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment // *Oncologist*. 2010. Vol. 15. № 12. P. 1238–1247.
4. Middleton L.P., Amin M., Gwyn K. et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features // *Cancer*. 2003. Vol. 98. № 5. P. 1055–1060.
5. Berry D.L., Theriault R.L., Holmes F.A. et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 3. P. 855–861.
6. Loibl S., Minckwitz G., Gwyn K. et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting // *Cancer*. 2006. Vol. 106. № 2. P. 237–246.

Pregnancy and breast cancer: pregnancy management, special aspects of diagnostics and treatment

M.V. Volochayeva, R.G. Shmakov

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Roman Georgiyevich Shmakov, mdshmakov@mail.ru

Pregnancy management in women with oncologic diseases is discussed. Indications and contraindications for pregnancy prolongation are summarized basing on the foreign data and own experience. The authors present strategy of treatment of pregnant women with newly-diagnosed breast cancer. Tailored treatment is needed accounting for gestational age and tumor staging.

Key words: pregnancy, breast cancer, anticancer treatment

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

11 сентября	<p>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</p> <p>Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
25 сентября	<p>Ежегодная научно-практическая конференция «ДЕПРЕССИИ. Клиника, возрастной аспект, терапия и реабилитация»</p> <p>Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16</p>
9 октября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин»</p> <p>Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
13 ноября	<p>Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей</p> <p>Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28</p>
26 ноября	<p>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»</p> <p>Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
17 декабря	<p>Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»</p> <p>Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
18–19 декабря	<p>Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, чл.-корр. РАН, академик РАМН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам:**

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru

Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов

Т.В. Овсянникова, И.О. Макаров, И.А. Куликов

Адрес для переписки: Тамара Викторовна Овсянникова, tamaraovsyannikova@yandex.ru

В статье даны рекомендации по предгравидарной подготовке пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов и их последствиями при бесплодии и невынашивании беременности. Показания, методы обследования с целью уточнения генеза воспалительного заболевания и принципы терапии изложены на основании клинических рекомендаций 2012 г. Отмечена эффективность антибактериального препарата широкого спектра действия амоксициллина/клавуланата в программе подготовки к беременности пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, учитывая значительный рост частоты инфицирования бактериальной флорой.

Ключевые слова: предгравидарная подготовка, воспалительные заболевания органов малого таза, амоксициллин/клавуланат

В настоящее время вопросам плановой подготовки супружеских пар к беременности и родам уделяется большое внимание. Согласно данным литературы, более 40% беременностей являются незапланированными и, учитывая высокую частоту недиагностированных воспалительных заболеваний органов ма-

лого таза (ВЗОМТ), заканчиваются самопроизвольными абортами, преждевременными родами, развитием внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений [1, 2]. В зарубежные гинекологические клиники с целью подготовки к предполагаемой беременности обращается каждая 3–4-я супружеская пара.

Количество супружеских пар, решающих аналогичные проблемы в нашей стране, намного ниже, что связано с отсутствием знаний о программах предгравидарной подготовки как у врачей акушеров-гинекологов, так и у пациенток [3, 4].

В последние годы установлена четкая зависимость состояния здоровья потомства от возраста родителей, показателей их здоровья, наследственности, уровня образования, материального и семейного положения. Результаты одного из исследований показали, что в контрольной группе, где рожденные дети были здоровыми, родители состояли в зарегистрированном браке, данная беременность была желанной и запланированной. В группе детей с умеренным перинатальным риском отмечено значительное влияние таких негативных факторов, как отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и наличие одновременно 5–6 повреждающих факторов, что является причиной угрозы прерывания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности и дру-



гих осложнений. В группе детей с высоким перинатальным риском ведущими отрицательными факторами являлись возраст родителей (старше 35–45 лет) и отягощенный соматический и гинекологический анамнез [3].

Предгравидарная подготовка включает в себя комплекс мероприятий, направленных на подготовку женщины и ее супруга к беременности. Известно, что эффективность мероприятий по охране здоровья матери и ребенка и профилактики различных осложнений наиболее ощутима, если они начаты до наступления беременности [5]. Здоровье отца в равной степени, как и матери, имеет значение в рождении здорового потомства. Кроме того, здоровье будущего ребенка зависит не только от состояния здоровья обоих супругов, но и от социальных, психологических и экономических условий. Участие в обследовании перед планируемой беременностью обоих супругов также связано с высокой частотой ВЗОМТ, значительная часть которых длительное время протекает без выраженной клинической симптоматики. Хронические воспалительные заболевания гениталий в основном выявляются при обследовании пациенток перед планируемой беременностью, после самопроизвольного аборта или преждевременных родов, а также у супругов, состоящих в бесплодном браке.

Программы предгравидарной подготовки

Проведение предгравидарной подготовки рекомендовано женщинам, планиующим беременность, с жалобами и без них; пациенткам с бесплодием; при наличии невынашивания беременности в анамнезе. Комплекс мероприятий, направленных на подготовку женщины к беременности, включает в себя сбор анамнеза, клиничко-лабораторное обследование с целью выявления экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, а также комплексное лечение, если оно необходимо.

Выявляемые при обращении к специалистам наследственные или экстрагенитальные заболевания, туберкулез, эндокринные заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы), а также оперативные вмешательства на мочеполовых органах требуют консультирования со специалистами соответствующего профиля, в частности генетиками, терапевтами, эндокринологами, хирургами или урологами-андрологами.

Частота соматических заболеваний при беременности составляет 12–14%. С одной стороны, беременность может вызвать осложнение уже имеющегося заболевания, с другой – ряд хронических заболеваний женщины может неблагоприятно сказаться на состоянии здоровья будущего ребенка. К заболеваниям перинатального риска относятся: сердечно-сосудистая патология (врожденные и приобретенные пороки сердца и гипертензия), заболевания мочевыделительных путей, эндокринопатии, болезни кроветворной системы, печени, легких, заболевания соединительной ткани, нарушение гемостаза, острые и хронические инфекции, заболевания нервной системы [6]. Таким образом, программа обследования включает в себя [7]:

- выявление наследственной патологии у супругов и при необходимости консультация генетика;
- уточнение наличия экстрагенитальных заболеваний (консультация и лечение у профильных специалистов);
- обследование на урогенитальные инфекции (инфекционный скрининг и лечение);
- анализы на TORCH-комплекс (Toxoplasmosis – токсоплазмоз, Others – другие инфекции, Rubella – краснуха, Cytomegalovirus – цитомегаловирусная инфекция, Herpes simplex virus – вирус простого герпеса). Проводится определение антител IgG и IgM к краснухе, токсоплазмозу, цитоме-

Амоксициллин/клавуланат активен в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, то есть практически в отношении всего спектра бактериальных агентов, присутствующих у пациенток с ВЗОМТ.

галавирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов;

- гормональное обследование – при нарушениях менструального цикла, а также у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности после исключения органических причин этих нарушений (табл.);
- обследование на врожденные тромбофилические заболевания – у женщин с невынашиванием беременности;
- эндоскопическое обследование (лапароскопия и/или гистероскопия с биопсией эндометрия) показана всем женщинам с бесплодием и, по показаниям, при невынашивании беременности.

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза

Совместное консультирование обоих супругов позволяет получить наиболее полную информацию о воспалительных заболеваниях мочеполовой системы до брака и за период супружеской жизни. У пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности наиболее часто выявляются последствия ВЗОМТ: нарушение проходимости маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, тубоовариальные образования, хронический эндометрит. Среди пациенток с бесплодием, несмотря на неоднократные курсы противовоспалительной терапии, при комплексном обследовании практически в 25–30% случаев выявляется хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, бактериальные инфекции, кандидоз [1, 7].

Таблица. Гормональный скрининг в программе предгравидарной подготовки*

Гормон	Нарушения менструального цикла (аменорея I и II степени, олигоменорея, синдром поликистозных яичников) [†]	Регулярный ритм менструаций	
		2–3-й день цикла (фолликулиновая фаза)	21–23-й день цикла ^{**} (лютеиновая фаза)
Пролактин	+	+	-
Фолликулостимулирующий гормон	+	-	-
Лютеинизирующий гормон	+	-	-
Эстрадиол	+	-	-
Тестостерон общий	+	+	-
Кортизол	+	+	-
Дегидроэпиандростерон сульфат	+	+	-
17-гидроксипрогестерон	+	+	-
Прогестерон	-	-	+
Тиреотропный гормон	+	+	-
Тироксин свободный (Т ₄)	+	+	-
Антитела к тиреоглобулину	+	+	-
Антитела к тиреопероксидазе	+	+	-
Антимюллеров гормон (по показаниям)	+	+	-

* Адаптировано по [7].

[†] Показатели гормонов сравниваются с нормативными показателями фолликулиновой фазы цикла.

^{**} Максимально точная информация о функции желтого тела может быть получена при определении уровня прогестерона на 17–19; 21–23 и 25–27-й дни цикла.

Особенностью воспалительных заболеваний гениталий в последние годы является изменение этиологической структуры ВЗОМТ. Так, в 52% случаев обнаруживаются ассоциации, включающие 3–7 микроорганизмов. В последнее время акушеры-гинекологи переоценивают значение в развитии ВЗОМТ инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), забывая о роли условно-патогенной, аэробной и анаэробной флоры. Известно, что в норме условно-патогенная флора находится в организме в небольшом количестве, не вызывая воспалительных заболеваний гениталий, и только при определенных условиях становится истинно патогенной [4, 8]. В частности, к условно-патогенным микроорганизмам относятся кишечная палочка, стафилококки, стрептококки, кандиды и др. Смешанные инфекции, вызванные несколькими возбудителями,

составляют 20–30% в структуре ВЗОМТ, и в таких ситуациях клинические проявления заболевания могут быть абсолютно нетипичными, в зависимости от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей. При смешанной инфекции и хроническом течении процесса частота рецидивов заболевания увеличивается в несколько раз [8, 9].

Практически у 80% женщин с вульвовагинитом, цервицитом, уретритом выявляется смешанная бактериально-грибково-вирусная инфекция. Сочетание хламидиоза и анаэробной флоры диагностируется в 14–24% случаев, хламидиоза и трихомониаза – в 5–10%. Микоплазма в виде моноинфекции встречается в 12–18% случаев, частота микоплазмоза возрастает в несколько раз в сочетании с другими микробными агентами. В структуре бактери-

альной флоры у женщин с ВЗОМТ в 18,7% случаев выявляются энтеробактерии, в 16,6% – стрептококки, в 10% – коринебактерии, в 6% – облигатные анаэробы. В последние годы резко уменьшилась (5,5%) частота гонококковой инфекции и возросла (72,8%) частота дисбиотических нарушений влагалищной флоры [4, 10].

У 25% женщин острый воспалительный процесс, несмотря на своевременное начатое лечение, переходит в хроническую стадию, причем хронический сальпингит, оофорит и эндометрит занимают ведущее место в структуре гинекологических заболеваний. Среди причин женского бесплодия последствия воспалительных процессов гениталий занимают первое место, а при невынашивании беременности – второе [8, 11]. Наряду с увеличением частоты ВЗОМТ и ростом случаев самолечения отмечается развитие

акушерство



лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков. В ряде многоцентровых исследований показано, что возникающая все чаще устойчивость к лекарственным препаратам представляет наибольшую сложность в лечении больных с различными инфекционными процессами, особенно смешанной этиологии [9].

Учитывая все вышеизложенное, женщины с наличием воспалительных заболеваний гениталий в анамнезе, пациентки с бесплодием и невынашиванием беременности обязательно должны пройти комплексное обследование на урогенитальные инфекции. Правила получения клинического материала для лабораторного исследования заключаются в следующем [12].

1. Соблюдение сроков забора материала с учетом проводимой медикаментозной терапии антибактериальными, антимикотическими и другими препаратами:

- не ранее чем через 14 дней после окончания терапии для идентификации возбудителей культуральным методом или методом амплификации РНК;
- не ранее чем через 4 недели при использовании методов амплификации ДНК (полимеразной цепной реакции (ПЦР), ПЦР в режиме реального времени).

2. Получение клинического материала из цервикального канала или влагалища вне менструации.

3. Проведение различных методов провокации с целью повышения эффективности диагностики урогенитальных инфекций нецелесообразно.

Инфекционный скрининг пациенток с ВЗОМТ, бесплодием и невынашиванием беременности включает в себя:

- мазок на степень чистоты из уретры, цервикального канала и влагалища;
- мазок из цервикального канала для определения методом ПЦР наличия: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса и вируса папилломы человека;

■ культуральное исследование на *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*;

- бактериологический посев из цервикального канала для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам (качественный и количественный анализ микрофлоры).

Обследование супругам следует проводить в одной лаборатории, применяя одинаковые диагностические тест-системы, соблюдая правила получения и хранения клинического материала для проведения лабораторных исследований [12].

Патогенетически обоснованная терапия должна быть назначена одновременно обоим супругам гинекологом и андрологом с последующим контролем результатов лечения.

Стандартные схемы лечения, согласно клиническим рекомендациям отечественных авторов (2012), назначаются при выявлении вирусной инфекции, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, бактериального вагиноза, *Trichomonas vaginalis* по результатам ПЦР-диагностики. Антибактериальная терапия с целью эрадикации *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp. назначается при количестве микробных агентов $> 10^4$ КОЕ (ГЭ)/мл (г). Лечение всех остальных инфекций, в том числе и кандидоза, проводится по результатам бактериологических исследований с учетом КОЕ для каждого возбудителя.

Имеются публикации по результатам изучения отдаленных осложнений ВЗОМТ при персистирующей анаэробной инфекции с преимущественным поражением маточных труб. В связи с этим оптимальным, особенно для женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе, является включение в схему лечения препаратов, обладающих

широким спектром действия, особенно в отношении анаэробных микроорганизмов [11, 13].

Создание комбинированного антибактериального препарата – амоксициллина/клавуланата – явилось прогрессивным шагом в лечении воспалительных заболеваний у женщин до и во время беременности. Добавление клавулановой кислоты, при сохранении бактерицидности и безопасности пенициллинов, существенно расширило антибактериальную активность амоксициллина до уровня антибиотиков широкого спектра действия. Благодаря подавлению активности бактериальных бета-лактамаз клавулановой кислотой, амоксициллин/клавуланат активен в отношении аэробных и анаэробных бактерий. Другой важной особенностью амоксициллина/клавуланата является его высокая антианаэробная активность, аналогичная таким препаратам, как метронидазол и карбапенем.

Наиболее важным аспектом эффективного применения амоксициллина/клавуланата у пациенток с ВЗОМТ при бесплодии и невынашивании беременности являются данные об активности препарата в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, то есть практически в отношении всего спектра бактериальных агентов, присутствующих у подавляющего большинства этой группы женщин [13, 14].

Отмечена высокая клиническая (96,8%) и бактериологическая (100%) эффективность амоксициллина/клавуланата у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий, обусловленными бактериальной аэробной и анаэробной флорой.

Диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб (амоксициллин/клавуланат) имеют удобную форму для рассасывания (не требуют запивания водой), быстро растворяются, обеспечивая высокую скорость доставки препарата в ткани.

Согласно инструкции по применению препарата, после приема амоксициллина/клавуланата оба активных вещества быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. После приема амоксициллина/клавуланата внутрь в дозе 375 мг и 625 мг C_{\max} амоксициллина в плазме крови составляет 3,7 и 6,5 мг/л соответственно, клавулановой кислоты – 2,2 и 2,8 мг/л соответственно. Связывание с белками плазмы крови составляет 25% для клавулановой кислоты и 18% – для амоксициллина. После однократного приема внутрь одной таблетки в дозе 375 мг (250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) или 625 мг (500 и 125 мг соответственно) приблизительно 60–70% амоксициллина и 40–60% клавулановой кислоты в течение первых 6 ч выделяются с мочой в неизменном виде. Средний период полураспада амоксициллина и клавулановой кислоты после приема препарата в дозе 375 мг и 625 мг составляет соответственно 1 ч и 1,3 ч для амоксициллина, 1,2 ч и 0,8 ч для клавулановой кислоты. Средний период полураспада амоксициллина и клавулановой кислоты после внутривенного введения препарата в дозе 1,2 г и 600 мг составляет 0,9 ч и 1,07 ч для амоксициллина, 0,9 ч и 1,12 ч для клавулановой кислоты соответственно.

В результате сравнительного изучения амоксициллина/клавуланата, офлоксацина, метронидазола и других антибактериальных препаратов зарубежными и отечественными авторами отмече-

на высокая клиническая (96,8%) и бактериологическая (100%) эффективность амоксициллина/клавуланата у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий, обусловленными бактериальной аэробной и анаэробной флорой [11, 13].

Одним из препаратов, содержащих амоксициллин/клавуланат, является препарат Амоксиклав®. Помимо таблеток для перорального применения, покрытых пленочной оболочкой, выпускаются также диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб, которые имеют более удобную форму для рассасывания (не требуют запивания водой), быстро растворяются, обеспечивая высокую скорость доставки препарата в ткани. Данная форма и дозировка с двукратным использованием препарата обеспечивают высокую комплаентность пациентов.

Комбинированные схемы противовоспалительной терапии активно применяются при подготовке пациенток к гистеросальпингографии, лапароскопии и/или гистероскопии, то есть ко всем инвазивным процедурам, которые проводятся при обследовании женщин с бесплодием и невынашиванием беременности.

Не менее важно проводить активную реабилитацию пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности после лапароскопических оперативных вмешательств по поводу спаечного процесса в малом тазу, нарушения проходности маточных труб, при подтвержденном эндометрите [15].

Антибактериальная терапия проводится в сочетании с эстроген-гестагенными препаратами, которые назначаются на 3–6 месяцев. На фоне этих препаратов во время менструации назначается антибактериальная и антимикотическая терапия с учетом лабораторных исследований, которые проводились до операции. На фоне эстроген-гестагенных препаратов целесообразно рекомендовать также физио- или бальнеотерапию.

Вопрос о возможности наступления беременности решается после получения отрицательных результатов обследования на выявленные ранее инфекции, учитывая правила забора материала для лабораторных методов исследования [12].

Алгоритм лечения женщин с бесплодием и невынашиванием беременности

Таким образом, после клинико-лабораторного обследования и точной постановки диагноза терапия у пациенток с невынашиванием беременности и бесплодием проводится поэтапно, учитывая, что у одной больной может быть выявлено одновременно несколько причин нарушения репродуктивной функции [7, 15].

I этап – после подтверждения диагноза инфекционного поражения гениталий назначается патогенетически обоснованная терапия обоим супругам до подтверждения отсутствия лабораторных признаков.

II этап – лечение органической патологии гениталий (лапароскопия, гистероскопия). Это пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, эндометриозом/аденомиозом, опухолями матки и яичников, внутриматочной патологией в виде внутриматочных перегородок, синехий и субмукозной миомы.

III этап – проведение лекарственной терапии последствий спаечного процесса, генитального эндометриоза, коррекция эндокринных нарушений и нарушений менструально-репродуктивной функции.

Стимуляция функции яичников прямыми и непрямыми стимуляторами овуляции показана только после проведения гормонального обследования и в тех случаях, когда врач уверен, что все органические причины бесплодия или невынашивания беременности устранены.

Непростой клинической ситуацией является развитие воспалительных заболеваний во время беременности. В соответствии с современными данными, бета-

Амоксиклав® Квиктаб

амоксициллин + клавулановая кислота



Рег. номер: ЛСР-005243/08

**Новая форма для рассасывания во рту или растворения в воде
Для пациентов с ЛОР-инфекциями* и тех, кому трудно глотать
обычные таблетки
Ко-амоксиклав – «золотой стандарт» лечения внебольничных
респираторных инфекций^{3,4}**

реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМОКСИКЛАВ® КВИКТАБ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: амоксициллин + клавулановая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки диспергируемые. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антибиотик – пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит); инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония); инфекции мочевыводящих путей; инфекции в гинекологии; инфекции кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных; инфекции костной и соединительной тканей; инфекции желчных путей (холецистит, холангит); одонтогенные инфекции. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность в анамнезе на любой антибиотик из группы пенициллинов, на цефалоспорины и другие бета-лактамы антибиотик; наличие в анамнезе указаний на холестатическую желтуху и/или другие нарушения функции печени, вызванные приемом амоксициллина/клавулановой кислоты; дети до 12 лет или с весом тела меньше 40 кг. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при псевдомембранозном колите в анамнезе, печеночной недостаточности, тяжелых нарушениях функции почек, в период лактации. В связи с тем, что у большого числа пациентов, страдающих инфекционным мононуклеозом и лимфопатией, получавших ампициллин, наблюдали появление эритематозной сыпи, применение антибиотиков группы ампициллина для таких пациентов не рекомендуется. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Амоксиклав® Квиктаб может назначаться во время беременности при наличии четких показаний. Амоксициллин и клавулановая кислота в небольших количествах проникают в грудное молоко. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки необходимо растворить в половине стакана воды (минимум 30 мл) и тщательно перемешать, затем выпить, или таблетки подержать во рту до полного растворения, после чего проглотить. С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта следует принимать препарат в начале еды. Взрослым и детям старше 12 лет (или массой тела более 40 кг): в случае легкого и среднетяжелого течения инфекции дозу составляет 1 таблетка 625 мг каждые 12 часов, в случае инфекций дыхательных путей и тяжелого течения инфекций – 1 таблетка 625 мг каждые 8 часов или 1 таблетка 1000 мг каждые 12 часов. В случае начала лечения с парентерального введения препарата его возможно продолжить приемом пероральных таблеток Амоксиклав® Квиктаб. Продолжительность лечения до 14 дней. Дозировки при почечной недостаточности: в соответствии с тяжестью функциональных нарушений почек необходимо снизить дозу препарата и/или увеличить интервал дозирования. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея; зуд, крапивница, эритематозные высыпания; головокружение, головная боль; обратимая лейкопения (включая нейтропению) и тромбоцитопения; интерстициальный нефрит, кристаллурия; кандидоз и другие виды суперинфекции. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: с целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта следует принимать препарат в начале приема пищи. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТИ К КОНЦЕНТРАЦИИ ВНИМАНИЯ: данных об отрицательном влиянии препарата Амоксиклав® Квиктаб в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

* Бактериальный тонзиллит, фарингит.

Список литературы

1. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 448 с. 2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с. 3. Яковлев С.В. Справочник поликлинического врача. 2006; 4 (10): 47-50. 4. Ко-амоксиклав

– British Approved Name (BAN) – непатентованное название амоксициллина/клавуланата, применяемое в Великобритании. Доступно по адресу: <http://www.pharmacoepia.gov.uk/publications/british-approved-names.php>

a Novartis company

123317 Москва, Пресненская набережная,
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»,
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

 **SANDOZ**

Здоровые решения

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

RU1301074603

лактамы могут назначаться разным категориям больных, в частности беременным, у которых из-за потенциальной токсичности невозможно применение антибиотиков других групп. Амоксициллин/клавуланат может быть назначен при беременности, в частности, для лечения бессимптомной бактериурии и пиелонефрита. Эффективность и безо-

пасность данного препарата была подтверждена О.И. Михайловой и соавт. (2013) у беременных женщин с инфекциями мочевыводящих путей.

Закключение

Следует отметить, что женщины с ВЗОМТ в анамнезе, а также с бесплодием и невынашиванием беременности входят в наиболее

сложную группу пациенток, у которых возникают трудности в восстановлении и сохранении репродуктивной функции. Несмотря на тщательное обследование и лечение, проблемы нередко возникают не только на этапе подготовки к беременности: последствия ВЗОМТ могут проявиться как во время беременности, так и в послеродовом периоде. ❧

Литература

- Hitti J, Garcia P, Totten P et al. Correlates of cervical Mycoplasma genitalium and risk of preterm birth among Peruvian women // Sex. Transm. Dis. 2010. Vol. 37. № 2. P. 81–85.
- Penta M., Lukic A., Conte M.P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // New Microbiol. 2003. Vol. 26. № 4. P. 329–337.
- Кулаков В.И., Серов В.Н. Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998. 531 с.
- Кулавский В.А., Уткин Е.В. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 1. С. 40–44.
- Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. № 1. С. 5–7.
- Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременности. Киев: Авиценна, 2004. 168 с.
- Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Макарова И.О. Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 7–9.
- Ялов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // Гинекология. 2006. Т. 8. № 4. С. 47–51.
- Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.
- Кочетов А.Г., Пиддубный М.И., Радзинский В.Е. и др. Профилактика воспалительных осложнений при малых гинекологических операциях // Гинекология. 2002. № 2. С. 76–78.
- Кисина В.И., Канищева Е.Ю., Колиева Г.Л. Амоксициллин-клавулановая кислота в лечении воспалительных заболеваний верхних отделов половой системы у женщин // Воспалительные заболевания. 2003. № 1. С. 32–35.
- Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. 2012 // www.cnikvi.ru.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Амоксициллин/клавуланат – адекватный подход к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов // Гинекология. 2006. Т. 8. № 1. С. 14–17.
- Михайлова О.И., Елохина Т.Б., Балушкина А.А. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 2–7.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. М., 2005.

Pre-conceptional management of pelvic inflammatory diseases in women

T.V. Ovsyannikova, I.O. Makarov, I.A. Kulikov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Obstetrics and Gynecology Department of the Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians

Contact person: Tamara Viktorovna Ovsyannikova, tamaraovsyannikova@yandex.ru

The authors present basic recommendations on the pre-conceptional therapy in women with pelvic inflammatory diseases and associated infertility and miscarriage. Diagnostic methods for identifying the cause of inflammatory disease, indications and therapy principles are discussed basing on the clinical guidelines 2012. In women with pelvic inflammatory diseases, broad-spectrum antibacterial agent amoxicillin/clavulanate is recommended for the pre-conceptional therapy due to high prevalence of bacterial infections.

Key words: pre-conceptional management, pelvic inflammatory diseases, amoxicillin/clavulanate

Международная конференция Урогенитальные инфекции и туберкулёз (Urogenital Infections and Tuberculosis)

**24–26 октября 2013 г.,
Новосибирск**



Организаторы:

- Российское общество урологов
- Европейская ассоциация урологов, секция урогенитальных инфекций (EAU/ESIU)
- Международное общество химиотерапии инфекций и рака (ISC)
- Азиатская ассоциация урогенитальных и передаваемых половым путем инфекций (UTI/STI)
- ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

В рамках конференции состоится заседание Международной согласительной комиссии, которая выработает единый взгляд на классификацию, диагностику, терапию, хирургическое лечение и диспансерное наблюдение больных мочеполовым туберкулёзом, а также создаст концепцию организации раннего выявления этих больных.

Планируется обсудить следующие вопросы:

1. Латентные урогенитальные инфекции: бактериологическая диагностика, осложнения, лечение.
2. Осложнённые урогенитальные инфекции, их профилактика и лечение.
3. Заболевания, передаваемые половым путём.
4. Инфекционно-воспалительные заболевания половой системы как причина бесплодия и сексуальной дисфункции. Вопросы своевременной диагностики и лечения.
5. Взаимосвязь инфекции и опухоли мочеполовой системы: ошибки диагностики, особенности терапии при сочетанном заболевании.
6. ДГПЖ и простатит – особенности диагностики и лечения, предоперационной подготовки.
7. Стандарты обследования и лечения больных урогенитальными инфекциями – не догма, но руководство к действию?
8. Эпидемиология, организация раннего выявления и диспансерное наблюдение больных мочеполовым туберкулёзом.
9. Классификация мочеполового туберкулёза.
10. Диагностика, терапия и хирургическое лечение урогенитального туберкулёза.
11. Полиорганный туберкулёз.
12. МЛУ при внелёгочном туберкулёзе.

Приглашаем присылать заявки на доклады и статьи по заявленной тематике. Фтизиоурологов диспансеров и стационаров приглашаем присылать отчёты по своей работе за один – три года, которые также будут опубликованы в материалах конференции. Статьи и заявки на доклады принимаются до **30 июня**. Оргвзнос для участников из России не предусмотрен.

Справки по телефонам:

+7 (383) 20 37 989, 20 37 993;

e-mail: urotub2013@yandex.ru

<http://uro.ru/meetings/23894.html>,

<http://www.uroweb.ru/meets/11248.html>

Спаечная болезнь: физиологические аспекты, механизмы предупреждения

Г.Ф. Тотчиев

Адрес для переписки: Георгий Феликсович Тотчиев, 23george@mail.ru

В статье рассматриваются причины и последствия образования спаек в малом тазу. Среди факторов, способствующих образованию спаек, отмечаются предшествующие операции на органах брюшной полости и органах малого таза, воспалительные заболевания придатков матки и наружный генитальный эндометриоз. Спаечный процесс зачастую приводит к нарушению анатомо-топографического расположения органов малого таза и их функциональной активности, а также становится причиной трубно-перитонеального бесплодия, синдрома тазовых болей, серозоцеле. Обсуждается возможность использования в качестве средств профилактики спаечного процесса производных целлюлозы или гиалуроновой кислоты, рассасывающего противоспаечного барьера, фибринолитиков и ферментных препаратов. Говорится о необходимости дальнейших исследований с целью расширения возможности патогенетически обоснованной профилактики и терапии спаечного процесса.

Ключевые слова: спаечный процесс, профилактика, Лонгидаза

Введение

Актуальность проблемы спаечного процесса в малом тазу обусловлена в первую очередь высокой частотой трубно-перитонеального бесплодия в структуре гинекологических заболеваний [1–3]. Несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологии, а также большое количество препаратов, препятствующих образованию спаечного процесса в малом тазу, снижения частоты развития спаечного процесса по-прежнему не наблюдается.

Таким образом, эта проблема в настоящее время далека от окончательного разрешения [4]. Ситуация усугубляется также отсутствием профилактики спаечного процесса. Так, согласно исследованиям, проведенным в Германии [5], о риске образования спаек перед плановой операцией врачи предупреждали менее 50% пациенток, в Великобритании – от 8,5 до 27% пациенток [6]. Возлагавшиеся надежды на эндовидеохирургический доступ себя не оправдали. Более того, в послед-

нее время пневмоперитонеум в совокупности с другими причинами также рассматривается в качестве кофактора спаечного процесса, способствующего усугублению гипоксии брюшины [7].

Причины образования спаек

Брюшина обладает способностью реагировать на любое раздражение (механическое, термическое или носящее воспалительный характер) образованием спаек с целью ограничения места воздействия, препятствия распространению патологического процесса по брюшной полости. Однако результатом этого по сути защитного механизма зачастую является трубно-перитонеальное бесплодие, синдром тазовых болей, серозоцеле (жидкостное образование в малом тазу), нарушение анатомо-топографического расположения органов малого таза и их функциональной активности [8].

Если рассматривать факторы, способствующие образованию спаек в малом тазу, то в большей степени к ним относятся: предшествующие операции на органах брюшной полости и органах малого таза (лапаротомия, лапароскопия), воспалительные заболевания придатков матки и наружный генитальный эндометриоз.

Среди ведущих причин высокой частоты рецидива спаек (до 50%



в первый год после операции) является отсутствие надежных медикаментозных препаратов, способных в послеоперационном периоде блокировать чрезмерное их образование.

Профилактика и лечение спаечного процесса

До настоящего времени не существует полноценных способов профилактики развития спаечного процесса из-за недостаточного понимания его патогенеза [9]. Тем не менее в сложившейся ситуации особенно актуальным представляется не только расширение представлений о патогенезе образования спаек, но и разработка надежных средств профилактики и лечения спаечного процесса, что позволит усовершенствовать тактику ведения таких пациенток и улучшить качество их лечения.

В настоящее время, с учетом основных причин образования спаек в малом тазу, применяемые меры прежде всего направлены на уменьшение воспаления и экссудации из раны, временное отграничение поверхности раны, предотвращение накопления фибрина в брюшной полости, ингибирование пролиферации фибробластов, а также на ферментативную защиту ткани от повреждения при гипоксии. Таким образом, в профилактике послеоперационных спаек можно условно выделить три направления: предохранительные меры во время операции, в том числе перитонизация дефектов брюшины; введение лекарственных препаратов и растворов на завершающем этапе операции; применение лекарственных средств с целью предупреждения спаечного процесса в послеоперационном периоде [10].

Учитывая данные литературы, нам представляется недостаточным соблюдение только принципов щадящего отношения к брюшине во время операции, так как в ряде случаев десерозирования избежать невозможно. Именно поэтому вполне рациональным является применение дополнительных средств, направленных на профилактику развития послеоперационных спаек.

Уже на протяжении более чем 20 лет интенсивно проводятся исследования по разработке и изучению эффективности различных противоспаечных средств барьерного типа, которые действуют благодаря трем механизмам: гидрофлотации, скольжению и механическому разделению поверхностей. Учитывая, что восстановление мезотелия после операции длится от 3 до 8 дней, барьеры, задействованные в месте повреждения, должны там находиться по меньшей мере, в течение 3 дней [11].

Любое из предлагаемых средств имеет как положительные эффекты, так и недостатки. Например, действующие по принципу «скользящих жидкостей» производные целлюлозы или гиалуроновой кислоты вследствие своей вязкости способствуют «расслоению» и скольжению участков поврежденной ткани относительно друг друга, что предупреждает их слипание во время реэпителизации. Вместе с тем эти вещества аккумулируются в органах и тканях, в том числе в печени и селезенке, что влечет за собой атероматозную кальцификацию, анемию и лейкопению. В этой связи клинические исследования с применением данных средств ограничены [4, 12].

Был проведен ряд исследований, в которых для предупреждения образования спаек использовался рассасывающий противоспаечный барьер Интерсид. В многочисленных клинических экспериментах показана его высокая противоспаечная эффективность при всех видах гинекологических операций. Вместе с тем в период адсорбции барьера отмечается инфильтрация фагоцитарных клеток и реакции локального воспаления в зоне имплантации. Кроме того, недостаточный гемостаз в ране значительно снижает эффективность применения данного барьера [13]. К сожалению, необходимо констатировать, что многолетние попытки предотвратить развитие спаечного процесса в малом тазу после операций на половых органах путем введения различных веществ в брюшную полость не дали ожидаемых результатов [8].

Еще одно направление профилактических мероприятий связано с подавлением фибринолитической активности. Теоретически любой фибринолитик задерживает образование спаек. Однако практические результаты исследования фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы при внутривенном введении не подтвердили эффективность предложенных процедур [14].

Под воздействием травмы запускается механизм воспалительного процесса с определенными ферментативными реакциями с участием гиалуронидазы. Повышается проницаемость базальной мембраны стенки сосудов, что приводит к экссудации лимфы, лейкоцитов, макрофагов и фибриногена. Макрофаги в последующем дифференцируются в фибробласты, а из мезотелия брюшины высвобождаются тромбопластические вещества, ускоряющие превращение фибриногена в фибрин. Фибриновые образования оседают на поврежденный участок и оказывают хемотаксическое действие на пролиферирующие клетки мезенхимы, направляя их рост по ходу волокон фибрина. В последующем фибробласты синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллагеновые волокна, которые образуют непрерывную соединительнотканную структуру, покрытую клетками мезотелия.

Весьма оригинальным представляется накопленный в отечественной практике клинический опыт профилактических мероприятий, проводимых с использованием лекарственного средства, полученного путем конъюгации гидролитического фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида) (Лонгидаза) [16]. На фоне противоречивых результатов изолированного применения гиалуронидазы [15] Лонгидаза, благодаря технологии, позволившей стабилизировать фермент, заметно повысила его активность, термостабильность и устойчивость к действию ингибиторов, а также снизила аллергизирующие

гинекология

свойства, способствует подавлению продуктивной фазы воспаления, обратному развитию спаечных, рубцовых и фиброзных процессов, а также повышению биодоступности других лекарственных средств, используемых в комплексной терапии спаечного процесса [16, 17].

Заключение

Таким образом, актуальность проблемы обуславливает необходимость дальнейших исследований, посвященных изучению механизмов образования спаек. Это позволит не только прогнозировать наличие и развитие спаеч-

ного процесса при эндометриозе, воспалительных заболеваниях придатков матки и после хирургических вмешательств различными доступами, но и расширит возможности патогенетически обоснованной профилактики и терапии спаечного процесса. ♡

Литература

1. *Апресян С.В.* Оптимизация восстановления фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
2. *Дубровина С.О.* Предупреждение перитонеальных спаек в оперативной гинекологии // *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 6. С. 46–50.
3. *Гаспаров А., Дубинская Е., Назаров С. и др.* Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием // *Врач*. 2010. № 7. С. 43–45.
4. *Rajab T.K., Wallwiener M., Planck C. et al.* A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis // *J. Surg. Res*. 2010. Vol. 161. № 2. P. 246–249.
5. *Kraemer B., Birch J.C., Birch J.V. et al.* Patients' awareness of postoperative adhesions: results from a multi-centre study and online survey // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011. Vol. 283. № 5. P. 1069–1073.
6. *Rajab T.K., Wallwiener M., Talukdar S. et al.* Adhesion-related complications are common, but rarely discussed in preoperative consent: a multicenter study // *World. J. Surg*. 2009. Vol. 33. № 4. P. 748–750.
7. *Мазитова М.И.* Репродуктивное здоровье женщин после эндовидеохирургического лечения гинекологических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2010. 44 с.
8. *Binda M.M., Koninckx P.R.* Hyperoxia and prevention of adhesion formation: a laparoscopic mouse model for open surgery // *BJOG*. 2010. Vol. 117. № 3. P. 331–339.
9. *DiZerega G.S.* Peritoneum, peritoneal healing and adhesions. Peritoneal surgery. New York: Springer-Verlag, 2000. P. 3–38.
10. *Metwally M., Watson A., Lilford R et al.* Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. Vol. 19. № 2. P. CD001298.
11. *El-Mowafi D.M., Diamond M.P.* Are pelvic adhesions preventable? // *Surg. Technol. Int*. 2003. Vol. 11. P. 222–235.
12. *Robertson D., Lefebvre G., Leyland N. et al.* Adhesion prevention in gynaecological surgery // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2010. Vol. 32. № 6. P. 598–608.
13. *Catena F., Ansaloni L., Di Saverio S. et al.* P.O.P.A. study: prevention of postoperative abdominal adhesions by icodextrin 4% solution after laparotomy for adhesive small bowel obstruction. A prospective randomized controlled trial // *J. Gastrointest. Surg*. 2012. Vol. 16. № 2. P. 382–388.
14. *Saed G.M., Jiang Z., Fletcher N.M. et al.* Modulation of the BCL-2/BAX ratio by interferon-gamma and hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 90. № 5. P. 1925–1930.
15. *Минаев С.В.* Влияние системной энзимотерапии на течение моделированного спаечного процесса в брюшной полости у крыс // *Детская хирургия*. 2003. № 2. С. 28–31.
16. *Минаев С.В.* Использование ферментных препаратов в детской абдоминальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 42 с.
17. *Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б.* Безопасность и эффективность препарата Лонгидаза у больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу // *Фарматека*. 2006. № 2. С. 15–16.

Peritoneal adhesions: physiologic aspects and prevention mechanisms

G.F. Totchiyev

Peoples' Friendship University of Russia, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology of the Medical Faculty

Contact person: Georgiy Feliksovich Totchiyev, 23george@mail.ru

The author reviews the causes and consequences of pelvic peritoneal adhesions. Risk factors for peritoneal adhesions are: the history of abdominal and pelvic surgery, inflammatory diseases of uterine adnexa and external genital endometriosis. Peritoneal adhesions are often the cause of anatomic and topographical anomalies/dysfunction of pelvic organs, tubo-perineal infertility, pelvic pain syndrome and seroceles. For the prevention of peritoneal adhesions formation, cellulose or hyaluronate resorbable barriers, fibrinolytics and enzymes may be used. To broaden the options for pathogenetical prevention and treatment of peritoneal adhesions, further investigations are needed.

Key words: peritoneal adhesions, prevention, Longidaze

Лонгидаза®



Лонгидаза® – лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите

Высокая эффективность и безопасность подтверждена клиническими испытаниями в ведущих научно-исследовательских институтах и клинических больницах России



- Исчезновение «тянущих» болей в низу живота
- Исчезновение мажущих выделений
- Уменьшение объема менструальной кровопотери
- Значительное уменьшение или исчезновение менструальных болей
- Прекращение белей
- Восстановление проходимости маточных труб у 83,3% пациенток с внутриматочными синехиями I-II степени (по данным эхогистеросальпингоскопии)
- У 60% пациенток со спаечным процессом в малом тазу III - IV степени отмечена проходимость маточных труб с одной или обеих сторон
- У 88,8% пациенток с внутриматочными синехиями II-III степени отсутствие деформации полости матки (по данным гистероскопии)
- Восстановление нормальной структуры эндометрия у всех женщин, прошедших лечение
- При последующем наблюдении в течение года у пациенток с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» отмечено наступление беременности и рождение детей в 70% случаев.



**НПО ПЕТРОВАКСФАРМ**
Препараты будущего – сегодня

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

+ 7 (495) 410 66 34
Телефон горячей линии

Матричный комплекс железа сульфата в комбинированной гемостатической и восстановительной терапии при аномальных маточных кровотечениях у подростков

Е.В. Уварова

Адрес для переписки: Елена Витальевна Уварова, elena-uvarova@yandex.ru

В статье представлены данные о распространенности железодефицитной анемии у детей и взрослых. Приведена классификация железодефицитной анемии в зависимости от степени и стадии заболевания, дано обоснование необходимости проведения антианемической терапии с первого дня медикаментозного или хирургического гемостаза при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода. Доказана высокая эффективность препарата Сорбифер Дурулес при применении его для антианемической терапии 120 девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, аномальные маточные кровотечения пубертатного периода, антианемическая терапия, железосодержащие препараты

Введение

Термин «анемия» в переводе с латинского языка означает «мало-кровие». Анемия – это не диагноз, а симптом, характеризующийся снижением содержания эритроцитов и гемоглобина в объемной единице крови. Эритроциты (красные кровяные тельца) – безъядерные клетки, содержащие дыхательный пигмент гемоглобин, который способен связывать кислород и углекислый газ. Основная функция эритроцитов – транспорт газов, кислорода от органов дыхания к тканям и диоксида

углерода от тканей к легким. Гемоглобин состоит из белка и пигментной группы – гема, в состав которого входит железо. В процессе связывания кислорода (оксигенации) гемоглобин превращается в оксигемоглобин, а отдавая его, восстанавливается. Связывание гемоглобина с газами зависит от их концентрации в окружающих тканях [1, 2]. Эритроциты образуются из эритробластов под влиянием эритропоэтина (гликопротеидный гормон) в красном костном мозге. Снижение пролиферации клеток эритроидного

ростка, вызванное дефицитом железа, поражением костного мозга, дефектом синтеза или рецепции эритропоэтина, воспалительными заболеваниями, снижением основного обмена или синтеза белка, заболеваниями почек, вызывает развитие гипорегенераторной анемии. Причиной анемии могут стать и нарушения в созревании эритробластов при дефиците фолиевой кислоты, витамина В₁₂, токсическом действии лекарств или наследственных миелодиспластических синдромах; при дефиците железа, талассемии, сидеробластозе. Чаще всего анемия возникает из-за потери эритроцитов при острых кровотечениях, а также в результате гемоглобинопатий, ферментопатий, мембранопатий, внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза (постгеморрагическая и гемолитическая анемия).

Роль железа в организме человека

Железо (Fe) входит в состав многих гемосодержащих соединений (оксида, цитохромов, миоглобина, гемоглобина), выполняющих в организме каталитическую и регуляторную функции. Дефицит железа – это наиболее распространенная патология в ми-



ре. Среди всех анемий на долю железодефицитной анемии приходится 70–80% случаев. Железодефицитная анемия выявлена у каждого третьего жителя Земли. Этим заболеванием крови и кроветворных органов страдают 85% детей раннего возраста, 30% школьников, в том числе 9% девочек в возрасте 12–15 лет [3–5]. Основной причиной железодефицитной анемии является длительный отрицательный баланс железа в организме вследствие его недостаточного поступления или повышенной утилизации у больных, не получающих полноценного питания, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта, а также при повышенной потребности в железе (кровотечения, донорство, гемодиализ, беременность, лактация).

Железо в организм человека поступает в виде закиси железа – труднорастворимого трехвалентного элемента, связанного с белком. Железо в пище представлено железом гема и различными железосодержащими солями и комплексами. Гемовое железо преобладает в мясной пище. В растительной пище железо входит в состав металлопротеинов и различных хелатных комплексов. Из мяса всасывается 6% железа, из яиц, рыбы – в 2 раза меньше, а из растительной пищи – только 0,2%. Кислоты, фруктоза, никотинамид, сорбит, цистеин усиливают всасывание железа, переводя его в легкоусвояемую двухвалентную форму. Танины, оксалаты, фосфаты, некоторые консерванты, антацидные препараты и антибиотики тетрациклинового ряда, наоборот, ингибируют абсорбцию железа.

Всасывание железа зависит от его биодоступности и от активности желудочно-кишечной секреции. В сильно кислой среде закись железа растворима, но при ошелачивании желудочного содержимого (рН более 2) она превращается в нерастворимые полигидроксиды. В двенадцатиперстной и тонкой кишке трехвалентное железо связывается с аскорбиновой

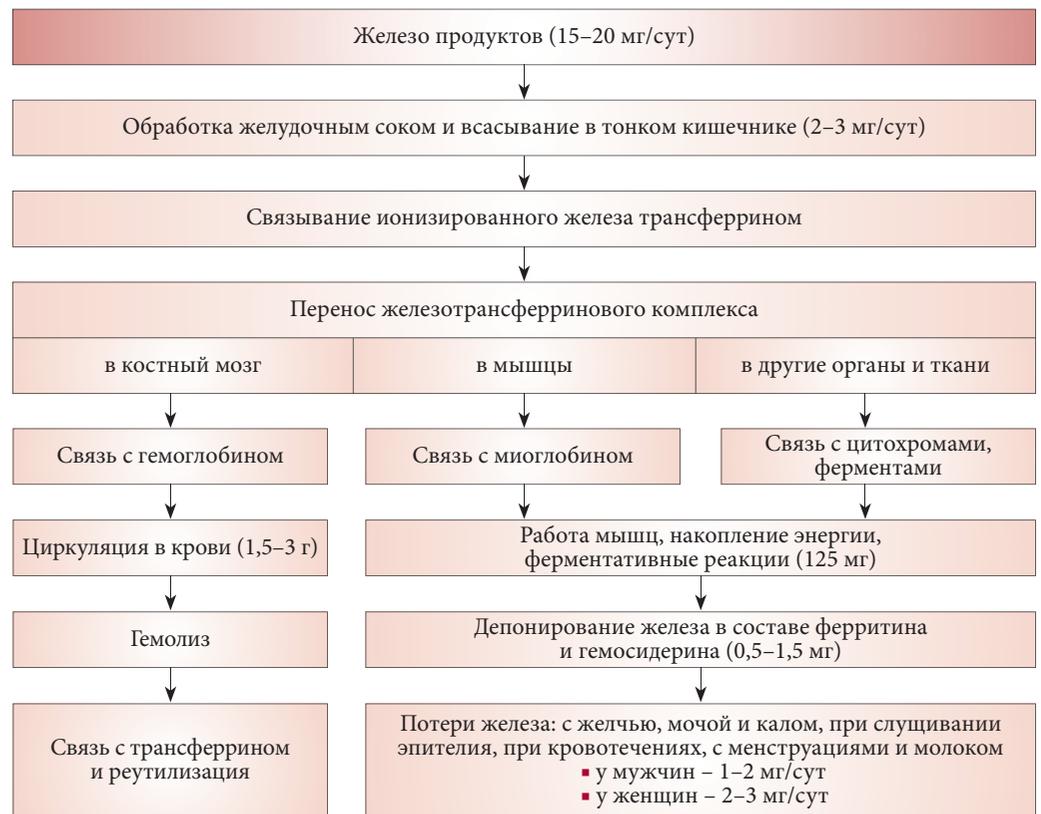


Рисунок. Обмен железа в организме человека

и другими органическими кислотами и восстанавливается до Fe^{2+} , растворимой формы. Двухвалентное железо (окись) лучше, чем трехвалентное, всасывается из просвета кишки в клетки эпителия (энтероциты). В энтероцитах, связываясь с ферритином, Fe^{2+} превращается в Fe^{3+} . Хелаты, уменьшающие всасывание неорганического железа из пищи, не влияют на всасывание гемового железа. Гем проникает в клетки слизистой оболочки кишечника как интактный металлопорфирин. Гем-оксигеназа расщепляет порфириновое кольцо, высвобождая железо. Связь с транспортными белками (интегринами, мобилферрином и параферритином) обеспечивает активное всасывание железа в клетки эпителия кишки. Конечным продуктом этой реакции является вновь образованный комплекс гема с белком, но содержащий не закисное трехвалентное, а окисное двухвалентное железо [4, 6, 7]. Железо

в клетках хранится в виде ферритина [8–10].

Транспорт железа в крови обеспечивается гликопротеином плазмы – трансферрином, сродство которого к трехвалентному железу значительно выше, чем к двухвалентному [1, 4, 11].

Особенностью метаболизма железа, поступившего в организм человека, является возможность перевода активной его формы (в составе трансферрина) в депонированную (в комплексе с ферритином) при минимизации суточной потери железа (1–2 мг в сутки) (рисунок).

Содержание железа в организме коррелирует с полом: у женщин – 3–4 г, у мужчин – 3–5 г. При полноценном питании женщины ежедневно получают 10–15 мг, тогда как усваивается только 1–1,5 мг. Этого незначительного количества, однако, хватает для компенсации среднесуточной потребности в железе у человека. Ежедневная потребность в железе

Таблица 1. Лабораторные критерии дифференцированной диагностики железодефицитной анемии (ЖДА) с учетом стадии заболевания

Показатель	Норма	Прелатентная стадия ЖДА	Латентная стадия ЖДА	Клиническая стадия ЖДА
Морфология эритроцитов	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Микроцитоз и гипохромия
Содержание гемоглобина	Без изменений	Без изменений	110–120 г/л	< 110 г/л
Средний эритроцитарный объем	81–94 мкм ³	81–94 мкм ³	< 80 мкм ³	< 80 мкм ³
Сывороточная концентрация железа	50–150 мкг% (9–27 мкмоль/л)	50–150 мкг% (9–27 мкмоль/л)	< 50 мкг% (< 9 мкмоль/л)	< 30 мкг% (< 9 мкмоль/л)
Насыщение трансферрина	30–50%	30–50%	< 30%	< 10%
Сывороточная концентрация ферритина	50–200 мкг/л	< 20 мкг/л	< 15 мкг/л	< 15 мкг/л
Окраска костного мозга на железо	1–3+	0–1+	0	0

у девочек-подростков составляет 1–2 мг [3, 5, 12, 13].

Основная часть поступающего в организм и циркулирующего железа содержится в гемоглобине эритроцитов. Так, например, у взрослого мужчины с массой тела 70 кг в связанном с гемоглобином состоянии находится 2500 мг, а у женщины с массой тела 60 кг – 1700 мг железа (65%) [14]. В то же время железо запасов, связанное с ферритином и гемосидерином, составляет примерно 400 мг (20%), с миоглобином и ферментами – 300 мг (14,9%). Железо, связанное с трансферрином, содержится в минимальном количестве – 3 мг (0,1%). В плазму ежедневно поступает 20 мг железа из разрушающихся стареющих эритроцитов. Депонирующими железом органами являются печень, селезенка (гемосидерин и ферритин) и костный мозг (гемоглобин). При повышенной потребности в железе его дефицит восполняется за счет депо, затем транспортного фонда и только в последнюю очередь за счет железа гемоглобина.

Классификация железодефицитной анемии

Выделяют несколько стадий и степеней тяжести железодефицитной анемии. Стадии железоде-

фицитной анемии определяются в зависимости от биохимических показателей (табл. 1). Критериями прелатентной стадии железодефицитной анемии являются: снижение запасов железа (уровня ферритина) и содержание в пределах нормальных значений гемоглобина, сывороточного железа и тканевого фонда железа (гемосидерина, сидерохрома). Для выявления прелатентной стадии можно использовать определение сывороточной концентрации ферритина в качестве рутинного диагностического теста (уровень менее 20 мкг/л). Латентная стадия железодефицитной анемии проявляется снижением уровня гемоглобина в пределах 110–120 г/л и среднего эритроцитарного объема (< 80 мкм³). Самым характерным симптомом латентной стадии железодефицитной анемии является понижение уровней сывороточного железа ниже 9 мкмоль/л и ферритина ниже 15 мкг/л. Крайне важным моментом исходного обследования обмена железа является обязательное исключение приема препаратов железа на 7–10 дней. Осмотическая резистентность эритроцитов остается в пределах нормы. Высокоспецифическим лабораторным признаком является полное исчезно-

вание из периферической крови сидероцитов [1, 6, 15, 16].

Микроцитоз (уменьшение размеров эритроцитов), пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов) и анизоцитоз (разный размер эритроцитов), уменьшение цветового показателя в сочетании с вышеперечисленными лабораторными признаками свидетельствуют о переходе железодефицитной анемии в клиническую стадию. Снижение цветового показателя (гипохромия) происходит в результате недостатка гемоглобина в эритроцитах. Анемии обычно сопутствует тромбоцитопения, нередко наблюдаются относительный моноцитоз, лимфоцитоз и эозинопения. У больных с клинической стадией железодефицитной анемии обязательно следует оценить степень тяжести проявлений. Степени тяжести клинической стадии определяются в зависимости от уровня гемоглобина: легкая (гемоглобин 90–110 г/л), средняя (гемоглобин 70–90 г/л) и тяжелая (гемоглобин ниже 70 г/л). В настоящее время признано нецелесообразным определение уровня гемоглобина до и после менструаций. Общий дефицит железа в организме можно определить по формуле: Железо (мг) = (Гемоглобин возрастной норматив - Гемоглобин больного) × масса тела (кг) × 2,21 + 1000. Именно такая величина необходима для коррекции анемии и восстановления запасов железа [11, 17].

Маточное кровотечение и дефицит железа

Дефицит железа, обусловленный фоновыми состояниями, в том числе ростом организма, несбалансированным питанием, дефицитом витаминов В₁₂ и С, фолиевой кислоты, меди, хроническими заболеваниями кишечника, инфекционными и воспалительными процессами, латентными и клиническим гипотиреозом, приемом антибиотиков, повышенной физической нагрузкой, вызывает обменные и эндокринные изменения. Одним из клинических проявлений дефицита же-



леза у менструирующих девушек является маточное кровотечение [5, 18, 19].

Острая и хроническая кровопотеря при маточных кровотечениях пубертатного периода, особенно при рецидивах, обуславливает развитие или усугубление железодефицитной анемии. В среднем менструальная кровопотеря составляет 50–75 мл (25–40 мг железа). При маточных кровотечениях это количество увеличивается до 150–200 мл (60–100 мг железа), то есть за сутки теряется 2–3,3 мг железа [20, 21]. Поскольку с пищей в течение суток поступает не более 2 мг железа, а физиологические потери (слущивание эпителия, потоотделение и др.) составляют 1,5 мг, потеря железа за одно менструальное кровотечение составляет 1,2–3,1 мг, а при продолжающихся и рецидивирующих кровотечениях в течение года – 430–1120 мг.

Отсутствие компенсации потерь железа приводит к развитию вначале латентной, а затем и явной железодефицитной анемии [8].

У девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями железодефицитная анемия может стать причиной неэффективности гемостатических мероприятий [2, 22, 23]. Дефицит железа в организме приводит к вегетативной лабильности, развитию расстройств пищеварения, сна и сердечно-сосудистой системы, повышению восприимчивости к инфекциям, снижению интеллекта; часто проявляется отклонениями в поведении человека и психическими нарушениями [1, 24].

Острая кровопотеря редко приводит к летальному исходу при маточных кровотечениях пубертатного периода. Однако острые полиорганные нарушения в результате тяжелой анемии и гиповолемии при массивной кровопотере, осложнения переливания нативной крови и ее компонентов, развитие необратимых системных нарушений на фоне хронической железодефицитной анемии являются значимыми

факторами риска смертельного исхода у девочек с длительными и рецидивирующими маточными кровотечениями.

Диагностика железодефицитных анемий

Дефицит железа приводит к появлению обычных для всех анемий симптомов: бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек («бледная немочь»), одышка, головокружение, шум в ушах, головная боль, утомляемость, снижение работоспособности, астенизация, невротизация, слабость, сонливость, ухудшение памяти и плохая успеваемость в школе, институте, эмоционально-личностные изменения (необоснованная раздражительность, конфликтность, скандальность, социальная дезадаптация).

Поскольку железо входит в состав многих ферментов, то его дефицит вызывает снижение активности этих ферментов и нарушение метаболических процессов в организме. Сидеропения способствует развитию различных специфических симптомов. В их числе извращение аппетита (поедание мела, штукатурки, крахмала, глины, бумаги, земли, льда, сырого мяса, сырого теста, сырых макарон и др.). Нередко отмечается пристрастие к запахам бензина, ацетона, керосина, обувного крема и свежей типографской краски, лака для ногтей. Иногда у больных железодефицитной анемией наблюдается субфебрильная температура тела и предрасположенность к инфекциям вследствие снижения иммунитета [8, 25, 26].

Алебастровый (зеленовато-желтушный) оттенок кожи («хлороз»), особенно на лице и кистях, шелушение кожи на локтях и голенях, голубое окрашивание склер, ломкость волос, ломкость, исчерченность, мутность и неровность ногтей (койлонихии), заусенцы, кариес зубов, а также агрофический гастрит, ахилия, ахлогидрия, жжение языка, ангулярный стоматит, хейлоз (трещины и изъязв-

ления в углах рта) и эзофагит – характерные проявления тканевого дефицита железа у больных железодефицитной анемией.

У детей и подростков железодефицитная анемия может приводить к задержке физического развития [19, 21, 24, 27]. В результате ослабления мышечного аппарата сфинктеров появляются императивные позывы на дефекацию и мочеотделение, невозможность удержать мочу при смехе, кашле, а у девочек иногда может наблюдаться ночное недержание мочи (энурез). В редких случаях больные жалуются на затруднения при проглатывании сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия, синдром Россолимо – Бехтерева или Пламмера – Винсона) вследствие атрофии и сращений слизистой оболочки пищевода. Функциональная недостаточность печени у больных с железодефицитной анемией проявляется гипоальбуминурией, гипопротромбинемией и гипогликемией. Со стороны сердечно-сосудистой системы часто наблюдаются кардиалгии, тахикардия (в положении лежа более 100 ударов пульса в 1 минуту); возможно нарушение ритма и проводимости сердца, некоторое снижение артериального давления, расширение границ сердца влево, глухость тонов сердца, систолический шум на верхушке, «шум волчка» на яремной вене, чаще справа, снижение зубцов T и депрессия интервала ST [1, 5, 28]. Именно поэтому устранение дефицита железа является значимым фактором успеш-

Уникальная технология, позволяющая дозированно высвобождать из таблетки железо только после попадания препарата Сорбифер Дурулес в верхний отдел кишечника, обеспечивает постоянство плазменной концентрации препарата и снижает частоту побочных реакций.

Таблица 2. Препараты железа для профилактики и лечения железодефицитной анемии

Название препарата	Форма выпуска	Количество железа	Дополнительные компоненты
<i>Препараты фумарата железа</i>			
Ферретаб комп.	Капсулы	50 мг	Фолиевая кислота 0,5 мг
Матерна	Таблетки	60 мг	Аскорбиновая кислота 100 мг Фолиевая кислота 1 мг
Хеферол	Капсулы	115 мг	
<i>Препараты глюконата железа</i>			
Ферронал	Таблетки	50 мг	
Ферронат	Суспензия	10 мг в 1 мл	
Тотема	Раствор для приема внутрь	50 мг (в ампуле по 10 мл)	Микроэлементы (медь, марганец)
<i>Препараты полимальтозного комплекса железа</i>			
Мальтофер	Капли	50 мг в 1 мл	
	Сироп	50 мг в 5 мл	
	Таблетки	100 мг	
Мальтофер Фол	Таблетки	100 мг	Фолиевая кислота 0,35 мг
Феррум Лек	Капли	50 мг в 1 мл	
	Сироп	50 мг в 5 мл	
	Таблетки	100 мг	
	Ампулы	100 мг	
<i>Препараты хлорида железа</i>			
Ферамид	Таблетки	50 мг	Никотинамид
Гемофер	Капли	50 мг в 1 мл	
<i>Препараты сульфата железа</i>			
Тардиферон	Таблетки	80 мг	Аскорбиновая кислота 30 мг
Ферроплекс	Драже	10 мг	Аскорбиновая кислота 30 мг
Сорбифер Дурулес	Таблетки	100 мг	Аскорбиновая кислота 60 мг Проницаемый матрикс (Дурулес)
Фенюльс	Таблетки	45 мг	Аскорбиновая кислота 50 мг Витамины группы В
Актиферрин	Капли	10 мг в 1 мл	
	Сироп	35 мг в 5 мл	
	Капсулы	35 мг	
Актиферрин композитум	Капсулы	35 мг	Витамин В ₁₂ 300 мкг Фолиевая кислота 0,5 мг
Ферро-Фольгамма	Капсулы	35 мг	Аскорбиновая кислота 100 мг Витамин В ₁₂ 10 мкг Фолиевая кислота 5 мг

ного лечения больных с маточными кровотечениями пубертатного периода, начиная с момента остановки кровотечения.

Лечение железодефицитной анемии

Купировать железодефицитную анемию с помощью диеты, включающей богатые железом продукты, невозможно. Конечно, пита-

ние должно быть полноценным, нужно употреблять продукты с достаточным количеством железа и белка (говяжий язык, мясо кролика, курицы, белые грибы, гречневую или овсяную крупы, бобовые, какао, шоколад, чернослив, яблоки). Однако только применение лекарственных препаратов дает возможность эффективно устранить анемию

и восстановить запасы железа. На современном фармакологическом рынке представлен широкий спектр железосодержащих препаратов, выбор которых зависит от конкретной клинической ситуации (табл. 2).

Целью ферротерапии является обеспечение тканей, исполняющих роль депо, оптимальным количеством железа, что возможно только при выборе препарата с оптимальной абсорбцией и минимумом побочных реакций (табл. 3). Уровень абсорбции зависит от валентности железа, входящего в состав препарата [1, 7, 12, 29]. Трехвалентное железо плохо всасывается при пероральном приеме, поэтому чаще используется в препаратах для парентерального введения (Феррум Лек, Мальтофер, Венофер) либо в форме соединения с белком (Ферлатум). Следует избегать одновременного приема железосодержащих препаратов с пищей и лекарственными препаратами, уменьшающими всасывание. Кроме того, нецелесообразно назначать препараты железа внутрь при нарушении всасывания в кишечнике [1].

Большинство препаратов для перорального применения содержат двухвалентное железо в соединении с сульфатом, что позволяет обеспечить наибольшую способность соли к всасыванию при минимальной его токсичности. В современной отечественной литературе появились публикации о якобы доказанной токсичности препаратов, содержащих железо в сульфатной форме. В качестве доказательств авторы приводят результаты исследований, при внимательном изучении которых не найдено доказательств токсичности препаратов двухвалентного железа в суточной дозе до 300 мг. В аннотации к препаратам, содержащим любую форму железа, указана рекомендуемая суточная доза. Более того, во многих европейских странах сульфат железа не запрещен к приме-



Таблица 3. Фармакологическая характеристика наиболее распространенных на российском фармакологическом рынке препаратов железа

Препарат	Количество двухвалентного железа в одной таблетке, мг	Количество аскорбиновой кислоты, мг	Число таблеток в одной упаковке	Количество железа в одной упаковке, мг	5 г двухвалентного железа содержится в
Сорбифер Дурулес	100	60	50	5000	1 упаковке
Тардиферон / Гино-Тардиферон	80	30	30	2400	2 упаковках
Ферретаб комп.	50	нет	30	1500	3 упаковках
Фенюльс	45	50	10	450	11 упаковках
Ферро-Фольгамма	37	100	20–50	740–1850	3–7 упаковках
Активферрин	34,5	нет	20–50	690–1725	3–7 упаковках
Гемофер (капли)	–	нет	–	450	11 упаковках
Ферроплекс	10	30	100	1000	5 упаковках

нию ни у детей, ни у беременных женщин (табл. 4). Нет ни одного документа ВОЗ, запрещающего применение сульфатного железа ни детьми, ни беременными женщинами.

Знание о содержании железа в препарате и учет суточной терапевтической дозы железа для пациента позволяют определить суточное количество препарата для приема: суточное количество препарата железа – это соотношение терапевтической дозы Fe^{2+} к количеству Fe^{2+} в препарате.

Препараты железа в педиатрической практике

В настоящее время на фармакологическом рынке России широко представлены антианемические средства. Следует подчеркнуть, что при выборе лекарственного средства нужно ориентироваться на объективные независимые доказательства эффективности того или иного препарата.

Требованиями к применению препаратов железа в детской клинике являются: достаточная биодоступность, высокая безопасность, хорошие органолептические характеристики, удобство применения, выгодное соотношение цены и качества. Препарат Сорбифер Дурулес, обеспечивающий пролонгированное дозированное высвобождение железа

сульфата и аскорбиновой кислоты из пластиковой матрицы губчатого строения, соответствует всем этим требованиям [12, 30, 31].

В каждой таблетке препарата Сорбифер Дурулес содержится сульфатный радикал двухвалентного железа (320 мг сульфата железа, соответствующего 100 мг двухвалентного железа) и акселератор всасывания (60 мг аскорбиновой кислоты). Уникальная технология, позволяющая дозированно высвобождать из таблетки железо, только после попадания препарата в верхний отдел кишечника обеспечивает постоянство плазменной концентрации препарата и снижает частоту побочных реакций (тошнота, рвота, дискинезия кишечника). Препарат имеет удобный режим дозирования (1–2 таблетки в сутки).

В подтверждение целесообразности использования Сорбифера Дурулес в целях устранения железодефицитной анемии у девочек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода можно привести данные исследования с участием 120 больных с маточными кровотечениями пубертатного периода. Возраст больных колебался от 12 до 18 лет (средний возраст составил $14 \pm 0,2$ лет). Из обследования были исключены пациентки, имевшие генетические или при-

Таблица 4. Препараты сульфата железа, зарегистрированные в странах Европы

Страна	Препарат
Швейцария	Ferro-Gradumet Tardyferon Ferrum Hausmann
Франция	Fer AP-HP Tardyferon
Финляндия	Retaferon
Швеция	Duroferon

обретенные нарушения системы гемостаза.

В ходе обследования уточнялась семейная предрасположенность к гемофилии, наличие макроэлементозов и эндокринопатий, анализировались анамнестические данные, экстрагенитальная патология и психический статус, проводилось гинекологическое, в том числе эхографическое, исследование. С целью выявления степени и стадии железодефицитной анемии у всех девочек-подростков уточнялись клинические симптомы, определялся уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, цветового показателя и сывороточного железа. У 24% девочек маточное кровотечение началось во время менархе или заболевание развилось спустя 5–6 месяцев после менархе, однако в большинстве случаев (76%) маточные крово-

Результаты применения матричного комплекса сульфата железа, выпускаемого в форме препарата с антианемическим действием Сорбифер Дурулес, подтверждают эффективность, безопасность и экономичность его использования в терапии анемии у девочек-подростков с маточными кровотечениями.

течения пубертатного периода отмечены через 1,5–2 года после первой менструации. Длительность кровотечения варьировала от 14–20 дней до 2–3 месяцев. Наряду с кровотечением из половых путей все девочки отметили появление слабости, повышенной утомляемости, вплоть до хронической усталости, снижение работоспособности, головные боли, головокружения. Специфические пристрастия к пище и запахам отметили только 5 больных.

Железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести была выявлена у 65 (54%), тяжелой – у 45 (46%) девушек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода. У больных с легкой степенью анемии препарат Сорбифер Дурулес был назначен по 1 таблетке, а у больных со средней и тяжелой степенью – по 2 таблетки в сутки. Наряду с антианемической терапией девочкам

дано разъяснение о необходимости введения в пищевой рацион продуктов, богатых протеином, витаминами, микроэлементами, природными антиоксидантами.

Как известно, основными критериями эффективности терапии являются повышение уровня железа в сыворотке крови, повышение концентрации гемоглобина, количества ретикулоцитов и эритроцитов. Нормализация гемоглобина еще не является основанием для отмены лечения, так как для пополнения запасов железа в органах и тканях необходима продолжительная поддерживающая терапия.

Продолжительность курсового приема препаратов железа у больных с анемией легкой степени составила 6–8 недель, анемией средней степени – 8–10 недель и анемией тяжелой степени – 10–12 недель. Повышение концентрации гемоглобина до 100–120 г/л являлось показанием для уменьшения суточной дозы препарата Сорбифер Дурулес с 2 до 1 таблетки.

При контрольном обследовании на 7–10-й день от начала приема препарата Сорбифер Дурулес у 79 из 120 (65%) больных исчезли клинические проявления дефицита железа. Уровень гемоглобина поднялся с 82–116 до 98–123 г/л, а содержание сывороточного железа – с 2,4–7,6 до 8,1–12,0 мкмоль/л. У всех больных отмечено 3–5-кратное увеличение числа ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), что свидетельствовало о правильности выбора вида и дозы антианемического препарата.

Спустя 30–45 дней от начала антианемической терапии у всех 120 девочек-подростков уровень гемоглобина превышал 120 г/л (медиана – 129 г/л), а среднее значение сывороточного железа составило $14,8 \pm 0,6$ мкмоль/л. У девочек с легкой степенью анемии уровни гемоглобина и сывороточного железа нормализовались через 2,5–3 недели, у девочек с анемией средней тяжести – спустя 4–6 недель от начала приема препарата.

Осложнений, потребовавших отмены Сорбифера Дурулес, отмечено не было. Среди возможных побочных эффектов 5 из 120 (4,1%) девочек указали появление запоров. После отмены ферротерапии отмечалась стабильность показателей гемоглобина и сывороточного железа на протяжении как минимум 3 месяцев динамического наблюдения.

Несомненным достоинством препарата явилась доступная цена при высокой эффективности его применения. Индекс «затраты – эффективность» при курсовом приеме препарата колебался от 2,154 до 4,308 руб. Статистически значимые данные, полученные при применении популярного в России препарата Сорбифер Дурулес, подтверждают его эффективность для терапии анемии у девочек-подростков с маточными кровотечениями. Все это доказывает эффективность, безопасность и экономичность использования матричного комплекса сульфата железа, выпускаемого в форме препарата с антианемическим действием Сорбифер Дурулес. 

Литература

1. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Сивак Л.А. и др. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению: пособие для врачей. Киев, 2003. 32 с.
2. Пасман Н.М., Снисаренко Е.А., Теплицкая А.Л. и др. Дифференцированный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков // Гинекология. 2003. Т. 5. № 6. С. 244–247.
3. Клинические рекомендации в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-медиа, 2005. 560 с.
4. Патология физиологии крови / под ред. Ф.Дж. Шиффмана. М.: Бином, 2000. С. 71–122.
5. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Железодефицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода // РМЖ. 2004. Т. 12. № 13. С. 780–782.
6. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. и др. Определение трансферриновых рецепторов в плазме

Сорбифер® Дурулес®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ¹



**БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ГЕМОГЛОБИНА БЛАГОДАРЯ
ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКЕ ЖЕЛЕЗА²**



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ³
БЛАГОДАРЯ ТЕХНОЛОГИИ
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
ДУРУЛЕС⁴**



**ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ⁵**



¹ Логутова Л. С. и др., Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. РМЖ. www.rmj.ru 1215.

² Дворецкий Л. И. и др., Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных с железодефицитной анемией. Клиницист, 2007;(1):31-37.

³ Дубинская Е. и др., Послеоперационная антианемическая терапия у больных с доброкачественной патологией полости матки. Журнал «Врач», 2011;(11):61-64.

⁴ Сорбифер Дурулес. Инструкция по медицинскому применению препарата.

⁵ Воробьев П. А. и др., Клинико-экономический анализ, М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004;215-219.

- крови – новый метод оценки эффективности ферротерапии у девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями // Гинекология. 2002. Т. 4. № 6. С. 261–264.
7. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М.: Ньюдиамед, 2005. 76 с.
 8. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Егорова Е.С. Принципы эффективной и безопасной профилактики и лечения анемии у беременных с тромбофилией // РМЖ. Специальный выпуск. 2006. С. 40–44.
 9. Подзолкова Н.М., Нестерова А.А., Назарова С.В. и др. Железодефицитная анемия беременных // РМЖ. 2003. Т. 11. № 5. С. 326–330.
 10. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Лечение анемии у женщин с маточными кровотечениями // Фарматека. 2003. № 2. С. 11–13.
 11. Кузник Б.В. Физиология и патология системы крови. М., 2004. 294 с.
 12. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.
 13. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2006. С. 360–395.
 14. Conrad M.E. Introduction: iron overloading disorders and iron regulation // Semin. Hematol. 1998. Vol. 35. № 1. P. 1–4.
 15. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. 332 с.
 16. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб., 2001. 384.
 17. Руководство по гематологии: в 3-х томах / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002.
 18. Deligeoroglou E. Dysfunctional uterine bleeding // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997. Vol. 816. P. 158–164.
 19. Richlin S.S., Rock J.A. Abnormal uterine bleeding // Pediatric and Adolescent Gynecology / Ed. by S.K. Carpenter, J.A. Rock. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P. 207–225.
 20. Speroff L., Fritz M.A. Dysfunctional uterine bleeding // Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility / Ed. by L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 547–573.
 21. Strickland J.L., Wall J.W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2003. Vol. 30. № 2. P. 321–335.
 22. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Мешкова И.П. и др. К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 1. С. 48–52.
 23. Подростковая медицина: руководство для врачей / под ред. Л.И. Левиной, А.М. Куликова. СПб.: Питер, 2006. 742 с.
 24. Minjarez D.A., Bradshov K.D. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet. Gynecol. Clin. 2000. Vol. 27. № 1. P. 63–78.
 25. Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения // Вестник ассоциации акушеров-гинекологов. 1995. № 2. С. 88–94.
 26. Крейхилл М. Детская гинекология // Педиатрия / под ред. Д. Грефа. М.: Практика, 1997. С. 457–481.
 27. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медпрактика-М, 2005. 340 с.
 28. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. 272 с.
 29. Коколина В.Ф. Использование препарата ферро-фольгаммы у больных с железодефицитной анемией при ювенильных маточных кровотечениях // РМЖ. 2004. № 4. С. 24–26.
 30. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Железодефицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 53–57.
 31. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития: настольная книга детского гинеколога / под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. М.: Триада-Х, 2004. 135 с.

Ferrous sulphate matrix complex in the combination hemostatic and restorative treatment of abnormal vaginal bleedings in adolescents

Ye.V. Uvarova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yelena Vitalyevna Uvarova, elena-uvarova@yandex.ru

Data on the prevalence of iron deficiency anemia in children and adults is presented. Symptoms of iron deficiency anemia are described according to anemia severity and stage. In adolescents with abnormal vaginal bleedings, anti-anemia treatment initiation is necessary from the first day of medical or surgical hemostasis. Ferrous sulphate matrix complex (Sorbifer Durules) is characterized by prolonged release of ferrous sulphate and ascorbic acid from the plastic porous matrix. The results of the study have demonstrated high efficacy of Sorbifer Durules in the treatment of anemia in 120 adolescents with abnormal vaginal bleedings.

Key words: iron-deficiency anemia, abnormal vaginal bleedings in adolescents, anti-anemia treatment, iron supplements



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90

лет

со дня
рождения

В.А.

Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)

www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа

www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов

www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Институт микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

³ Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины

О.А. Лиманова^{1,2}, О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{2,3},
А.Н. Громов³, Т.Р. Гришина^{1,2}

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

В статье впервые в мировой практике проведен анализ публикаций по мио-инозитолу с целью получения спектра молекулярно-физиологического воздействия мио-инозитола и уточнения возможностей применения препаратов на его основе. Мио-инозитол – один из эндогенных субстратов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование клеток и тканей всего тела. Основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечение функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, катехоламинов, метаболитные рецепторы различных нейромедиаторов, факторов роста и др. Большинство инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани. Не менее важна роль мио-инозитола в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), метаболизме сахаров (прежде всего сигнальном каскаде инсулина) и функционировании почек и печени. Учитывая взаимодействие производных инозитола со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, и эффекты мио-инозитола как синергиста фолатов и других витаминов и минералов, можно говорить о перспективах применения препаратов мио-инозитола в акушерско-гинекологической практике.

Ключевые слова: мио-инозитол, инозитол-зависимые белки, Иноферт

Введение

Мио-инозитол является одной из разновидностей инозитоловых шестиатомных спиртов. Инозитол существует в девяти возможных стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма – мио-инозитол. Именно мио-инозитол выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция [1], сигнала от рецептора инсулина [2], участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови [3], модуляции активности нейротрансмиттеров и др. Мио-инозитол и его производные содержатся во фруктах (дыни, апельсины), также в бобовых, зернах, орехах [4]. По вкусу мио-инозитол менее сладкий, чем сахароза, – приблизительно в два раза. В растениях инозитол встречается в основном в форме гексафосфата инозитола (так называемой фитиновой кислоты) и ее солей, фитатов, которые служат источником фосфатов для прорастающего семени. Следует отметить, что без предварительной обработки фитиновая кислота плохо усваивается организмом человека. Кроме того, фитаты также хелатируют многие эссенциальные



минералы (кальций, магний, железо, цинк), существенно снижая их биосвоемость и внося вклад в формирование дефицита минералов и нарушений электролитного баланса организма [5].

Мио-инозитол в чистом виде, без прикрепленных к ОН-группам фосфатных групп, ранее считался одним из витаминов группы В (витамин В₈). Позднее, когда было установлено, что у здорового человека мио-инозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день, мио-инозитол перестали рассматривать как витамин (эссенциальный органический нутриент, не синтезирующийся в организме человека). Однако долгое время его недостаточное поступление в организм или его недостаточный синтез недооценивались [6]. Критерий «не синтезируется в организме» не является абсолютным. Например, никотиновая кислота (витамин РР) также частично синтезируется в организме, но не в количествах, достаточных для поддержания нормальной физиологии. Соответственно, если у пациента снижена функция почек или какие-либо другие процессы нарушают синтез мио-инозитола, то для этого конкретного пациента мио-инозитол можно рассматривать в качестве витамина.

Врачу для принятия информированного решения о необходимости назначения пациенту очищенного от фитатов мио-инозитола (например, в виде комплекса Иноферт, порошка субстанции чистого мио-инозитола в количестве 1000 мг с 100 мкг фолиевой кислоты) и выбора наиболее приемлемой для данного пациента дозы мио-инозитола необходимо понимать спектр молекулярно-физиологического воздействия мио-инозитола. С целью получения такого спектра, а также уточнения возможностей применения препаратов на основе мио-инозитола нами впервые в мировой практике был проведен анализ публикаций по мио-инозитолу. Массив научных публикаций по мио-инозитолу и его производным впечатляет: так, число статей в ре-

цензируемых научных журналах на июнь 2013 г. составило более 37 000. Для того чтобы проанализировать такой объем публикаций, мы использовали специальный метод компьютерного анализа данных, разработанный в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и чл.-корр. РАН К.В. Рудакова. Как известно, использование каких-либо «очевидных» ключевых слов не позволяет найти все интересующие исследователя данные и приводит к потере значительной части информации [7]. В этой связи нами был разработан и использован специальный математический формализм высокоточного поиска научной литературы [8, 9].

В результате анализа было установлено, что наибольшее число исследований по мио-инозитолу связано с изучением внутриклеточной передачи сигнала. Десятки разновидностей рецепторов (рианодиновые или метаботропные глутаматные, гистаминовые, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и т.д.), которые расположены на клеточной мембране, будучи активированы, задействуют специальные сигнальные белки (как правило, ферменты – киназы (в том числе Р13К), фосфолипазы и др.), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Кальций, диацилглицерол, циклический аденозинмонофосфат и различные фосфат-производные мио-инозитола (фосфатидилинозитол и пр.) – это эссенциальные «вторичные сигналы» (“secondary messengers”), участвующие в регуляции каскадных механизмов, с помощью которых рецепторы осуществляют свою биологическую функцию.

Именно участие мио-инозитола в таких сигнальных каскадах и объясняет его роль в поддержке метаболических (в частности, метаболизма сахаров) процессов. Достаточный уровень мио-инозитола в организме необходим для функционирования нейронов головного мозга. Это связано с тем, что мио-инозитол принимает участие в передаче сигнала от рецепторов ацетилхолина, глутама-

та, ГАМК, гистамина (то есть необходимых для функционирования и возбуждающих, и тормозящих нейротрансмиттеров), обеспечивает долговременное потенцирование в гиппокампе, энергетический метаболизм (сахар, креатин) центральной нервной системы и вовлечен в защиту нейронов от клеточного стресса, отвечая на неправильно свернутые (“unfolded”) белки в эндоплазматическом ретикулуме.

Проработка всего массива литературы по мио-инозитолу с использованием специального метода компьютерного анализа позволила очертить наиболее перспективные направления дальнейших исследований для проведения систематического анализа воздействия инозитола на системы органов человека. Так, 5 из 10 наиболее весомых ключевых слов (а именно, «кальций», «сигнальный», «рецептор», «внутриклеточные», «белки»), покрывающих более 75% публикаций по мио-инозитолу, указывают на необходимость более детального изучения белков, участвующих во внутриклеточных сигнальных каскадах от рецепторов с участием кальция и производных мио-инозитола.

Дальнейшие поиски в базе данных публикаций MEDLINE и в других базах данных позволили установить и систематически описать все эти белки. Так, было установлено существование 233 белков, так или иначе принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов посредством производных мио-инозитола. Следует отметить, что биологические роли большей части этих белков изучены недостаточно. Тем не менее в ходе дальнейшего анализа удалось выделить около 120 инозитолфосфат-зависимых белков, относительно которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в различных физиологических процессах. Суммарная информация о физиологических ролях этих сигнальных белков представлена в таблице 1.

В ходе последующего анализа был существенно детализирован массив научных публикаций по мио-инозитолу. Так, более половины

Таблица 1. Результаты анализа биологической и физиологической роли белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных мио-инозитола*

Биологическая и физиологическая роль	Число белков*
Сердечно-сосудистая система	25
Иммунитет	21
Соединительная ткань (кости, кожа, ранозаживление)	18
Центральная нервная система (нейротрофические и нейропротекторные роли)	16
Развитие эмбриона	13
Сигнальные каскады метаболизма сахаров (инсулин)	10
Репродуктивная система	9
Синергизм с фолатами и другими витаминами/минералами	9
Функционирование почек и печени	8

* Числа относительны, так как некоторые белки входят одновременно в несколько из перечисленных категорий.

инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечено в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани (включая эффекты на поддержание состояния костей, хряща, кожи и процессы заживления ран). Не менее важно участие мио-инозитола в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), метаболизме сахаров (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина) и в функционировании почек и печени. Взаимодействие производных инозитола со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, наряду с эффектами мио-инозитола как синергиста фолатов, указывает на существенные перспективы применения мио-инозитола в акушерско-гинекологической практике.

Мио-инозитол и сердечно-сосудистая система

В соответствии с данными проведенного систематического анализа, мио-инозитол принципиально необходим для осуществления физиологических эффектов таких важнейших регуляторных молекул, как адреналин, опиоиды, адренорегуляторный пептид, гистамин, оксид азота, пептид РАСАР (pituitary adenylate cyclase activating peptide), пептид AVP (peptide arginine-vasopressin), ангиотензин, нейротензин, тирео-

тропный гормон, вазопрессин, эндотелин, фактор васкуляризации (vascular endothelial growth factor, VEGF), кардиолипид. Мио-инозитол участвует в гладкомышечной релаксации, антикоагуляции, восстановлении сосудов после повреждения, защите миокарда, профилактике аритмии, снижении абnormally повышенных уровней холестерина и триглицеридов. В частности, мио-инозитол оказывает позитивное воздействие на липидный профиль крови. В группе женщин 18–35 лет прием 2000 мг/сут мио-инозитола в течение 24 недель способствовал снижению индекса массы тела и достоверному повышению уровня липопротеинов высокой плотности [10]. Соотношение между притоком мио-инозитола и профилем липидов изучалось при диабетической нейропатии. Поступление мио-инозитола в лейкоциты соответствовало снижению уровня липопротеина очень низкой плотности в сыворотке [11].

Иммунитет и мио-инозитол

Мио-инозитол необходим для функционирования Т- и В-клеток, НК-лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, гранулоцитов; защиты селезенки, поддержки функционирования системы комплемента, осуществления эффектов интерферонов. Кроме того, для мио-инозитола характерен определенный противовоспалительный эффект. Так, уровень секреции простагландина E₂ (PGE₂)

и лейкотриена B₄ (LTB₄) в мононуклеарных клетках периферической крови значительно ниже в присутствии 600 мкмоль/л мио-инозитола в культуре (противовоспалительное действие) [12]. Концентрация мио-инозитола в белом веществе мозга была повышена у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с контрольной группой (3,31 ± 0,86 мМ и 3,82 ± 1,06 мМ соответственно, p = 0,001) [13]. Пероральный прием мио-инозитола повышал параметры нервной проводимости за счет снижения аутоиммунного воспаления [14], усиления антионкологического иммунитета [15].

Нейротрофическое и нейропротекторное действие мио-инозитола

Мио-инозитол необходим для поддержки нейрональной функции у матери и плода (включая синаптическую передачу, физиологические эффекты серотонина, дофамина, ГАМК, нейромедина; нейрогенез, нейротрофический эффект; защиту ретины, процессов зрения, слуха, вкуса и долговременной потенциации в гиппокампе; вовлечен в регуляцию процессов сна и ноцицепции). Исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями методом магнитно-резонансной спектроскопии (1H MRS), позволяющим оценивать уровни таких молекул, как N-ацетиласпартат, холин, мио-инозитол, глутамин, в ткани головного мозга пациентов указывают на значимые различия (p < 0,05) в отношении «мио-инозитол/вода» в левой лобной доле при когнитивных нарушениях в сравнении с контролем [16]. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено увеличение уровня мио-инозитола и соотношения «мио-инозитол/креатин» в теменной доле серого вещества [17].

Уровень мио-инозитола в головном мозге, определяемый посредством протонной магнитно-резонансной спектроскопии, считается маркером функции глиальных клеток [18, 19], непосредственно участвующим в процессах компенсации для сни-



жения токсического воздействия печеночных метаболитов, которые преодолели гематоэнцефалический барьер. У пациентов с печеночной энцефалопатией отмечено статистически значимое снижение отношения концентрации мио-инозитола к креатину [20].

У пациентов с сахарным диабетом высок риск развития таких нервно-психических расстройств, как деменция и депрессия. Изучение префронтальных уровней мио-инозитола и зрительно-пространственных функций среди диабетических пациентов с депрессией показало, что регулировка уровней нейронально-глиального метаболита мио-инозитола нарушена при когнитивных расстройствах, депрессии и диабете [21].

Отмечено снижение уровней мио-инозитола в префронтальной коре при большом депрессивном расстройстве. Исследования *post mortem* указали на существенные потери глии префронтальной коры при большом депрессивном расстройстве. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия показала значительно более низкую пропорцию «мио-инозитол/креатин» у пациентов с большим депрессивным расстройством ($0,94 \pm 0,23$) по сравнению с контрольной группой ($1,32 \pm 0,37$, $p = 0,016$). Снижение уровней мио-инозитола в префронтальной/передней поясной извилине при большом депрессивном расстройстве может быть следствием как потерь глии, так и измененного глиального метаболизма [22].

Абнормальные уровни мио-инозитола наблюдаются при височной эпилепсии. Измерения посредством магнитно-резонансной спектроскопии указали на повышенные уровни мио-инозитола в височной доле, ипсилатеральной к очагу. В то же время содержание мио-инозитола было снижено в лобной доле [23]. Одним из возможных объяснений повышения уровня необходимого для глии и нейронов мио-инозитола при патологиях коры может являться воздействие патологии на мио-инозитол-регулирующие гены/белки. Так, например, экспрес-

сия (уровни мРНК) натрий-миоинозитол-котранспортера SMIT-1 мРНК увеличивается в нейтрофилах пациентов с биполярным расстройством и уменьшается при лечении стабилизаторами настроения (карбонат лития и др.) [24].

Воздействие мио-инозитола и его 1,2,6-трифосфата на нервную проводимость изучалось на моделях стрептозотоцинового диабета. Три недели экспериментально вызванного сахарного диабета приводили к значительному снижению скорости нервной проводимости по сравнению с контрольной группой. В то же время прием добавок мио-инозитола (2000 мг/кг/сут) в ходе всего исследования достоверно предотвращал это снижение [25]. Нарушения проводимости нерва при диабетической нейропатии у человека также связывают с нарушениями метаболизма мио-инозитола [26].

Воздействие мио-инозитола на метаболизм и биологическую активность возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров позволяет предположить, что мио-инозитол может быть рекомендован пациентам с нейрохимическими нарушениями (как правило, это психиатрические пациенты). Предварительные результаты исследований показали, что высокие дозы очищенного мио-инозитола могут назначаться при булимии, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, агорафобии, однополярной и биполярной депрессии.

Например, в двойном слепом исследовании эффективность мио-инозитола (18 г/сут) в отношении улучшения симптомов обсессивно-компульсивного расстройства была сопоставима с повсеместно используемыми, но более опасными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, при этом побочные эффекты от приема мио-инозитола практически отсутствовали [27]. В другом двойном слепом контролируемом исследовании мио-инозитол (18 г/сут) показал лучшую эффективность, чем флувоксамин (с точки зрения снижения количества приступов

паники и других побочных эффектов) [28]. Применение 12 г/сут мио-инозитола в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с депрессией привело к значительному улучшению симптомов, без негативных изменений в печени, почках или гематологических функциях [29].

Участие мио-инозитола в метаболизме сахаров

Мио-инозитол, являясь так называемым вторичным сигналом, совместно с ионами кальция и магния осуществляет передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, тем самым снижая риск развития инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Уровни различных форм инозитола в моче являются биомаркерами для сахарного диабета 2 типа. Так, в одном из исследований уровни мио-инозитола в моче у пациентов с диабетом были значительно выше (37 ± 37 нг/л), чем в контрольной группе (8 ± 13 нг/л, $p < 0,001$). Прогностическая значимость распознавания пациентов с диабетом по произведению уровней мио-инозитола на уровни коитироинозитола в моче составила 84% (доверительный интервал 79–89%, $p < 0,001$) [30].

В исследовании 48 пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($n = 24$) и 2 типа ($n = 24$) было показано, что у пациентов с уровнем HbA1c более 9% уровни мио-инозитола плазмы, эритроцитов и тромбоцитов были значительно выше, чем значения в группе пациентов с уровнем HbA1c менее 9% ($p < 0,01$) [31].

Повышение уровней мио-инозитола в крови и в моче при диабете может объясняться по меньшей мере тремя гипотезами. Во-первых, повышение уровней мио-инозитола в моче может отображать насыщение тканей избытком мио-инозитола. Во-вторых, повышен-

гинекология

ные концентрации мио-инозитола и его производных в моче могут рассматриваться как некоторая защитная реакция организма на прогрессирующий диабет. В-третьих, при диабете может наблюдаться ускоренная элиминация мио-инозитола (вследствие потерь при нарастающей дисфункции почек), что обуславливает необходимость его восполнения за счет приема специальных препаратов и продуктов питания. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований мио-инозитола при диабете позволяют предположить наибольшую правомерность именно последней гипотезы. Производные мио-инозитола обеспечивают передачу сигнала от рецепторов инсулина.

Было изучено влияние приема мио-инозитола (Иноферта) на уровень инсулинорезистентности у пациенток с гестационным диабетом ($n = 69$). Пациентки были рандомизированы на получение Иноферта 4 саше (мио-инозитол 4000 мг/сут и фолиевая кислота 400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты (контроль). Исследование показало, что прием мио-инозитола приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина. Резистентность к инсулину снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% в контроле ($p = 0,0001$). Мио-инозитол также способствовал повышению уровня адипонектина ($p = 0,009$) [32].

Мио-инозитол и репродуктивная система

Мио-инозитол и его производные, необходимые для осуществления эффектов гонадотропина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, оказывают влияние на функционирование репродуктивной системы (инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты). Следует также отметить, что воздействие мио-инозитола на соединительную ткань имеет принципиальное значение для здорового развития эмбриона. Как известно, синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

является основной причиной бесплодия. СПКЯ часто коморбиден с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. Комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, благотворно влияя на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников [33].

Эффекты мио-инозитола у женщин с СПКЯ были изучены в систематическом анализе рандомизированных контролируемых исследований. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование мио-инозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ [34].

По данным двойных слепых контролируемых исследований, D-инозитол может быть эффективным средством для лечения синдрома поликистозных яичников, в том числе таких его проявлений, как резистентность к инсулину [35], гиперандрогения, олиго- и аменорея [36]. Кроме того, прием мио-инозитола способствует улучшению клинических проявлений дисметаболического синдрома у женщин в постменопаузе, улучшая показатели уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления [37].

Мио-инозитол оказывает воздействие на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [38]. Достаточные концентрации мио-инозитола в питательной среде культуры клеток значительно увеличивают процент подвижных сперматозоидов как у здоровых людей, так и у пациентов с олигоастератозооспермией. Улучшение подвижности было обусловлено значительным увеличением доли сперматозоидов с высоким митохондриальным мембранным потенциалом [39].

Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [40].

Сочетание мио-инозитола и фолиевой кислоты может использоваться для лечения эректильной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование показало, что ежедневный прием 4 г мио-инозитола в комплексе с 400 мкг/сут фолиевой кислоты может использоваться в качестве терапевтического средства для профилактики и лечения эректильной дисфункции у мужчин с диабетом [41].

В исследовании с участием 70 женщин в возрасте 18–35 лет с ановуляторным циклом 35 пациенток получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 недель, а другие 35 пациенток – плацебо. После 24 недель ановуляторный цикл сохранился только у 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток, в то время как в контрольной группе овуляция отсутствовала у 14 из 35 пациенток, что является статистически значимым [10].

Роль мио-инозитола в функционировании почек и печени

Уровни мио-инозитола оказывают значительное воздействие на функционирование почек и печени, способствуя реализации биологических эффектов фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), профилактируя стеатогепатит, цирроз печени, стимулируя секрецию желчи, поддерживая функции клеток почечных канальцев, осуществляющих реабсорбцию нутриентов. В почках мио-инозитол синтезируется из глюкозо-6-фосфата G-6-P: инозитол-3-фосфат-синтаза (ген ISYNA1) превращает G-6-P в мио-инозитол-1-фосфат, который затем дефосфорилируется инозитол-монофосфатазой (ген IMPA1). Ранее было отмечено, что при диабете может происходить ускоренная эли-



минация мио-инозитола вследствие дисфункции почек. Действительно, скорость выведения мио-инозитола при почечной недостаточности существенно увеличивается. Так, средний сывороточный уровень мио-инозитола у здоровых людей составляет 5,6 мкг/мл, а у больных с почечной недостаточностью – 29 мкг/мл. Клиренс мио-инозитола у здоровых людей равен 2,8 мл/мин при уровне реабсорбции, составляющем 97%. В то же время клиренс мио-инозитола у пациентов с почечной недостаточностью может достигать 17 мл/мин при существенно сниженной реабсорбции, что соответствует повышенному выведению мио-инозитола с мочой [42].

Синергизм мио-инозитола с фолатами и другими витаминами/минералами

Участие мио-инозитола в поддержке жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета, центральной нервной системы, репродукции, метаболизме сахаров и функционировании почек и печени обусловлено специфическими взаимодействиями производных инозитола с инозитол-зависимыми белками. Следует отметить, что некоторые из этих белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других витаминов (табл. 2), следовательно, мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов и минералов.

Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление и, в частности, образование функционально полноценных эритроцитов из мегалобластов. Дефицит фолатов приводит к мегалобластной анемии, а дефицит железа, из которого строится основной белок эритроцитов гемоглобин, – к железодефицитной анемии. Мио-инозитол воздействует на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозил гомоцистеиназа 2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СрG-связывающий белок 2), тем самым выступая

Таблица 2. Мио-инозитол-зависимые белки, активность которых синергидна с различными витаминами и минералами

Ген	Белок	Функция
АНCYL1	Аденозил гомоцистеиназа 2	Требует никотинамидинуклеотид в качестве кофактора, синергизм с фолатами (метилирование ДНК) и с витамином PP
CASR	Белок-сенсор кальция	Определяет концентрации внеклеточного кальция, активирует инозитол-кальциевый сигнальный каскад
CHERP	Белок Са гомеостаза в эндоплазматическом ретикулуме	Гомеостаз кальция, рост и деление клеток
CIB1	Са/интегрин-связывающий белок 1	Регуляция апоптоза посредством магний-зависимых сигнальных белков типа MAPK; модулирует активность инозитол-зависимых сигнальных каскадов, участвует в дифференциации мегалобластов (синергизм с фолатами и железом)
MECP2	Метил-СрG-связывающий белок 2	Белок хромосом, связывающий метилированные участки ДНК для регуляции генной экспрессии (синергизм с фолатами)
PIP4K2A	Фосфатидилинозитол 5-фосфат 4-киназа 2-альфа	Тромбопоэз, финальные стадии созревания мегакариоцитов и мегалобластов (синергизм с фолатами и железом)
TRPC3 TRPC4	Рецептор переходного потенциала 3	Активируется низкими уровнями внутриклеточного кальция; передает сигнал через фосфатидилинозитол
VNN2	Васкулярная противовоспалительная молекула 2	Необходима для обмена пантотеновой кислоты (витамин B ₅), функции тимуса и движения нейтрофилов

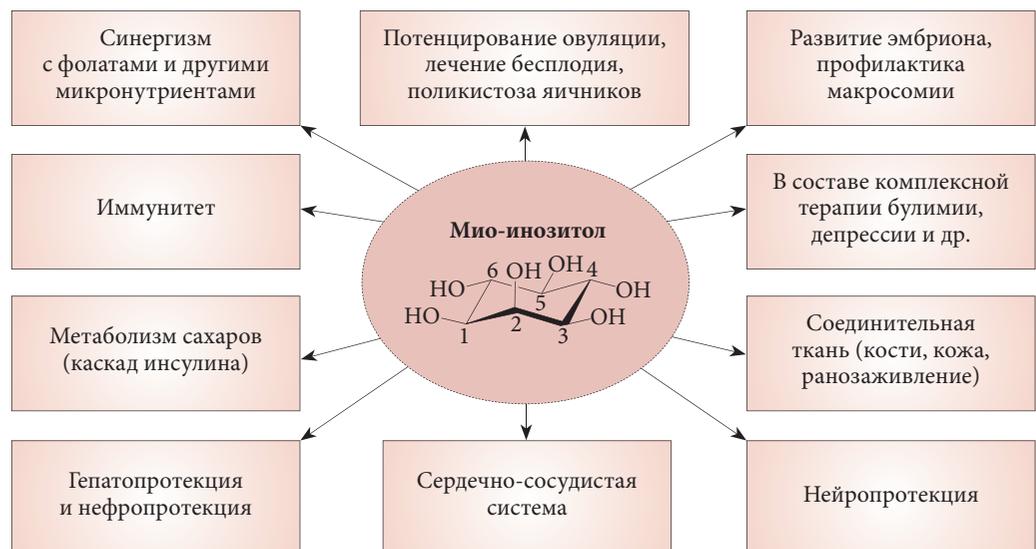


Рисунок. Эффекты мио-инозитола

природным синергистом фолатов, железа, витамина PP и пантотеновой кислоты.

Мио-инозитол также является синергистом кальция. Прежде всего, кальций и фосфат-производные мио-инозитола образуют систему «вторичных сигнальных молекул»

во всех обсуждавшихся ранее сигнальных каскадах. Кроме того, мио-инозитол осуществляет поддержку функций кальция через белок-сенсор кальция, белок Са-гомеостаза, в эндоплазматическом ретикулуме и рецепторы переходного потенциала.

Заключение

Несмотря на то что мио-инозитол отчасти синтезируется в организме человека, нарушения функции почек и другие хронические патологии приводят к необходимости дополнительного приема специальных препаратов мио-инозитола (рисунок). В России зарегистрирован Иноферт – первый препарат на основе мио-инозитола, содержащий 1000 мг инозитола и 100 мкг фолиевой кислоты.

Нами был проанализирован и обобщен спектр физиологических эффектов мио-инозитола, который свидетельствует о перспективах

использования препаратов мио-инозитола во многих областях медицины. В частности, более половины известных инозитол-зависимых белков вовлечено в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани; участвуют в поддержании функционирования центральной нервной системы и в метаболизме сахаров (сигнальный каскад инсулина), в функционировании почек и печени. Синтезируемые из мио-инозитола сигнальные молекулы задействованы в функционировании репродуктивной системы и разви-

тии эмбриона, а также необходимы для осуществления биологических эффектов фолатов и других витаминов и минералов, оказывающих воздействие на течение беременности и состояние системы «мать – плацента – плод».

Представляется перспективным дальнейшее изучение функционирования отдельных групп инозитол-зависимых белков, необходимых для реализации каждого из упомянутых выше биологических эффектов мио-инозитола, а также анализ имеющихся результатов соответствующих экспериментальных и клинических исследований. ♡

Литература

1. *Gerasimenko J.V., Flowerdew S.E., Voronina S.G. et al.* Bile acids induce Ca^{2+} release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 52. P. 40154–40163.
2. *Larner J.* D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // *Int. J. Exp. Diabetes. Res.* 2002. Vol. 3. № 1. P. 47–60.
3. *Rapiejko P.J., Northup J.K., Evans T. et al.* G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate // *Biochem. J.* 1986. Vol. 240. № 1. P. 35–40.
4. *Clements R.S. Jr., Darnell B.* Myo-inositol content of common foods: development of a high-myoinositol diet // *Am. J. Clin. Nutr.* 1980. Vol. 33. № 9. P. 1954–1967.
5. *Hurrell R.F.* Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 9. P. 2973–2977.
6. *Reynolds J.E.F.* An isomer of glucose that has traditionally been considered to be a B vitamin although it has an uncertain status as a vitamin and a deficiency syndrome has not been identified in man // *Martindale: The Extra Pharmacopoeia.* 30th ed. Pennsylvania: Rittenhouse Book Distributors, 1993. P. 1379.
7. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. N.Y.: Nova Biomedical Books, 2009. 350 p.
8. *Рудаков К.В., Торшин И.Ю.* Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка // *Доклады Академии наук.* 2011. Т. 441. № 1. С. 24–28.
9. *Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю.* Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // *Труды Московского физико-технического института.* 2011. Т. 3. № 4. С. 45–54.
10. *Venturella R., Mocchiari R., De Trana E. et al.* Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myoinositol // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. № 3. P. 239–243.
11. *Simmons D., Ng L.L., Bomford J.* Relationship between myoinositol influx and lipids in diabetic neuropathy // *Acta Diabetol.* 1993. Vol. 30. № 4. P. 233–237.
12. *Rysz J., Bartnicki P., Blaszczyk R.* Anti-inflammatory action of myoinositol in renal insufficiency // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2006. Vol. 20. № 116. P. 180–183.
13. *Fernando K.T., McLean M.A., Chard D.T. et al.* Elevated white matter myoinositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis // *Brain.* 2004. Vol. 127. Pt. 6. P. 1361–1369.
14. *Young G.B., Hader W.J., Hiscock M.* The role of myoinositol in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986. Vol. 49. № 3. P. 265–272.
15. *Han W., Gills J.J., Memmott R.M. et al.* The chemopreventive agent myoinositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2009. Vol. 2. № 4. P. 370–376.
16. *Walecki J., Barcikowska M., Cwikla J.B. et al.* N-acetylaspartate, choline, myoinositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI) // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 105–111.
17. *Zhu X., Schuff N., Kornak J. et al.* Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myoinositol using magnetic resonance spectroscopic imaging // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006. Vol. 20. № 2. P. 77–85.
18. *Kallenberg K., Bock H.C., Helms G. et al.* Untreated glioblastoma multiforme: increased myoinositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy // *Radiology.* 2009. Vol. 253. № 3. P. 805–812.
19. *Siger M., Schuff N., Zhu X. et al.* Regional myoinositol concentration in mild cognitive impairment Using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 57–62.
20. *Herman-Sucharska I., Grzybek M., Grochowska A. et al.* Myoinositol trends in HMRS brain spectrum of patients with hepatic encephalopathy // *Przegl. Lek.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 247–250.
21. *Haroon E., Watari K., Thomas A. et al.* Prefrontal myoinositol concentration and visuospatial functioning among diabetic depressed patients // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 171. № 1. P. 10–19.

ИНОФЕРТ

Мио-Инозитол и вспомогательные
репродуктивные технологии (ВРТ)

**ИНОФЕРТ УЛУЧШАЕТ
КАЧЕСТВО ЭМБРИОНА!**



Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.1.003.E.014274.10.12 от 02.10.2012.

22. Coupland N.J., Ogilvie C.J., Hegadoren K.M. et al. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. № 12. P. 1526–1534.
23. Wellard R.M., Briellmann R.S., Prichard J.W. Myo-inositol abnormalities in temporal lobe epilepsy // Epilepsia. 2003. Vol. 44. № 6. P. 815–821.
24. Willmroth F., Drieling T., Lamla U. et al. Sodium-myoinositol co-transporter (SMIT-1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar 1 disorder and down-regulated under treatment with mood stabilizers // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007. Vol. 10. № 1. P. 63–71.
25. Carrington A.L., Calcutt N.A., Ettlinger C.B. et al. Effects of treatment with myo-inositol or its 1,2,6-trisphosphate (PP56) on nerve conduction in streptozotocin-diabetes // Eur. J. Pharmacol. 1993. Vol. 237. № 2–3. P. 257–263.
26. Holub B.J. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids // Annu. Rev. Nutr. 1986. Vol. 6. P. 563–597.
27. Fux M., Levine J., Aviv A. et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 153. № 9. P. 1219–1221.
28. Palatnik A., Frolov K., Fux M. et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder // J. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 21. № 3. P. 335–339.
29. Levine J., Barak Y., Gonzalves M. et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152. № 5. P. 792–794.
30. Hong J.H., Jang H.W., Kang Y.E. et al. Urinary chiro- and myo-inositol levels as a biological marker for type 2 diabetes mellitus // Dis. Markers. 2012. Vol. 33. № 4. P. 193–199.
31. Hacibekiroğlu M., Akçay T. The role of plasma, erythrocyte and platelet myo-inositol levels in the development of diabetic microangiopathy // Diabetes Res. 1994. Vol. 25. № 4. P. 173–179.
32. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G. et al. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes // Diabet. Med. 2011. Vol. 28. № 8. P. 972–975.
33. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2012. Vol. 16. № 5. P. 575–581.
34. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–551.
35. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Iuorno M.J. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13. Suppl. № 5. P. 1295–1298.
36. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome // Endocr. Pract. 2002. Vol. 8. № 6. P. 417–423.
37. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study // Menopause. 2011. Vol. 18. № 1. P. 102–104.
38. Condorelli R.A., La Vignera S., Di Bari F. et al. Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15. № 2. P. 129–134.
39. Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S. et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? // Urology. 2012. Vol. 79. № 6. P. 1290–1295.
40. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 5. P. 1750–1754.
41. Agostini R., Rossi F., Pajalich R. Myo-inositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2006. Vol. 10. № 5. P. 247–250.
42. Melmed S., Lewin L.M., Bank H. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function // Am. J. Med. Sci. 1977. Vol. 274. № 1. P. 55–59.

Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine

O.A. Limanova^{1,2}, O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{2,3}, A.N. Gromov³, T.R. Grishina^{1,2}

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow

³ Dorodnicyn Computing Centre of RAS

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Here we introduce a novel analysis of literature data on myo-inositol in order to estimate the role of myo-inositol preparations in humans. Myo-inositol is an endogenous substrate involved in cells and tissues functioning. Primarily, myo-inositol participates in intracellular signaling and contributes to functioning of insulin, catecholamines, growth factors receptors and varied metabotropic neurotransmitters receptors. The majority of established inositol-dependent proteins are involved in the regulation of cardiovascular system, immunity and connective tissue structure. Myo-inositol plays an important role in the nervous system (neurotrophic effects and neuroprotection), sugars metabolism (primarily insulin signaling cascade) and kidney and liver functioning. Inositol derivatives interact with specific proteins which contribute to reproduction and embryo development; inositols are synergistic to folates and other vitamins and minerals. Thus, myo-inositol preparations may be useful in obstetrics and gynecology.

Key words: myo-inositol, inositol-dependent proteins, Inofert



ЧАСТНАЯ КЛИНИКА
Оборудование и Технологии

22-24 ОКТЯБРЯ 2013 ГОДА
МОСКВА

WWW.EXPO-MEDICA.RU

Оптимизация терапии бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин

Е.В. Уварова, А.С. Анкирская

Адрес для переписки: Елена Витальевна Уварова, elena-uvanova@yandex.ru

В статье представлены результаты пилотного исследования по изучению микроценоза влагалища и особенностей клинического течения бактериального вагиноза до лечения и на фоне различных схем применения метронидазола и клиндамицина у пациенток в возрасте от 8 до 22 лет, а также многоцентрового исследования эффективности комплексного применения препаратов по усовершенствованной схеме у 2505 небеременных женщин репродуктивного возраста. На основании клинического и микробиологического исследований влагалищного отделяемого установлена высокая эффективность комбинированного лечения бактериального вагиноза препаратом Трихопол® в дозе 250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней и кремом Клиндацин® для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема таблеток Трихопол®. Это позволяет рекомендовать предложенную схему для использования в клинической практике гинекологов, оказывающих медицинскую помощь детям, подросткам и небеременным женщинам репродуктивного возраста.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, метронидазол, клиндамицин

Бактериальный вагиноз: эпидемиология, клиническая картина, этиология

Бактериальный вагиноз – одно из наиболее частых патологических состояний влагалища – встречается у 30–70% пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов и выявляется у 25% женщин, считающих себя здо-

ровыми [1–3]. Все чаще бактериальный вагиноз диагностируется у девочек на фоне увеличения до 30–35% частоты выявления воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, в том числе у девочек дошкольного возраста – до 17% [4–8].

Бактериальный вагиноз клинически проявляется обильными

неприятно пахнущими выделениями из влагалища, отсутствием признаков воспаления со стороны слизистой оболочки и отсутствием патогенной флоры во влагалище. Иногда возникает зуд и чувство жжения во влагалище. При этом более чем у 50% женщин бактериальный вагиноз протекает бессимптомно [9–11].

Микробиоценоз слизистых оболочек мочеполовых путей женщины представляет собой сообщество микроорганизмов с достаточно высокой видовой и индивидуальной специфичностью и стабильностью, тесно связанных между собой обменом веществ и энергии. Это сообщество формируется из постоянно встречающейся (облигатной, индигенной, резидентной, автохтонной), добавочной (сопутствующей, факультативной) и случайной (транзитной, аллохтонной) микрофлоры. В симбиозе с организмом хозяина микрофлора формирует самостоятельный экстракорпоральный орган, имеющий характерное анатомическое строение биопленки с определенными функциями.

Состояние и состав микробиоценоза влагалища зависят от многих факторов, наиболее значимыми из которых являются уровень



эстрогенной насыщенности, иммунной компетентности влажной экосистемы, адекватности гигиенических мероприятий, исключая агрессивный микробный антагонизм, количество сексуальных партнеров, характер и продолжительность лекарственной терапии (антибиотики, цитостатики, кортикостероиды, противовирусные, противогрибковые препараты, лучевая терапия).

Многочисленные исследования подтверждают тесную патогенетическую связь бактериального вагиноза с преждевременным прерыванием беременности, осложненным течением родов, внутриутробным инфицированием и интранатальной гипоксией плода, респираторным дистресс-синдромом у новорожденного, развитием гнойно-воспалительных заболеваний матки и придатков, послеоперационных, послеабортных и послеродовых воспалительных осложнений [6, 11–16]. Бактериальный вагиноз может способствовать активации вирусных инфекций и увеличению риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе и вирусом иммунодефицита человека [3, 13, 17, 18]. Имеются данные о связи бактериального вагиноза с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, обусловленной повышенной продукцией нитрозаминов – коферментов канцерогенеза, а также взаимодействием ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий с определенными серотипами ВПЧ [3, 19].

В ситуациях, когда организм ослаблен, доминирующие облигатные микроаэрофильные анаэробы, создающие колонизационную резистентность (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacillus* spp.), вытесняются менее значимыми облигатными микроаэрофильными анаэробами (*Gardnerella vaginalis*) и строгими анаэробами (*Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella parvula*, *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.,

Clostridium ramosum) [1, 6, 9, 10, 12–14]. Активное размножение микроорганизмов, в норме представленных небольшим колониями (до 3 lg (десятичный логарифм от среднего числа микроорганизмов) КОЕ/мл), сопровождается накоплением продуктов их жизнедеятельности, которые и вызывают появление симптомов, характерных для бактериального вагиноза.

Лечение бактериального вагиноза

Как показала практика двух последних десятилетий, эрадикация патогенов в ходе этиотропной терапии бактериального вагиноза происходит не всегда, заболевание часто рецидивирует (40–65%); много сложностей возникает при лечении беременных [1, 12, 13]. Нередко развиваются проявления токсического действия препаратов и осложнения по типу вагинитов, вызванных собственным применением антибактериальных средств, что заставляет искать более адекватные формы применения антимикробных препаратов [13, 20, 21]. Следует также отметить, что в настоящее время поддерживаются мнения о необходимости лечения женщин с бессимптомным бактериальным вагинозом [22].

Известно, что для лечения бактериального вагиноза применяются препараты, обладающие антианаэробным действием. Наиболее популярными среди лекарственных средств, используемых для лечения дисбиоза влагалища, являются препараты 5-нитроимидазола, выпускаемые в разных лекарственных формах. Например, метронидазол (препарат Трихопол®, «Акрихин-Польфарма») выпускается в форме таблеток для приема внутрь, вагинальных таблеток, раствора для инъекций.

Известны 4 стадии антимикробного эффекта 5-нитроимидазола: 1) проникновение препарата в микробные клетки, способные синтезировать нитроредуктазы;

Наиболее популярными среди антианаэробных лекарственных средств, используемых для лечения дисбиоза влагалища, являются препараты 5-нитроимидазола, выпускаемые в разных лекарственных формах. Например, метронидазол (препарат Трихопол®) выпускается в форме таблеток для приема внутрь, вагинальных таблеток, раствора для инъекций.

- 2) активация препарата за счет восстановления нитрогруппы 5-нитроимидазола под действием нитроредуктаз клеток бактерий или простейших;
 - 3) накопление в клетке свободных радикалов. Блокада репликации ДНК и РНК и синтеза белков после трансформации препарата в микробной клетке. Токсическое внутриклеточное действие свободных радикалов;
 - 4) выведение из клетки образовавшихся продуктов трансформации и свободных радикалов.
- Приобретенная лекарственная резистентность к метронидазолу пока не представляет серьезной угрозы в клинической практике. При правильных дозировках в организме создаются тканевые концентрации препаратов, существенно превышающие минимальные подавляющую и бактерицидную концентрации [23, 24]. Однако к метронидазолу демонстрируют высокую устойчивость облигатные анаэробы *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginalis*, которые активно развиваются в присутствии *Gardnerella vaginalis* и играют основную патогенетическую роль в рецидивирующем течении бактериального вагиноза. При монотерапии метронидазолом эпизодов бактериального вагиноза отмечается высокая эффективность лечения, в пределах 92–95% случаев, однако частота рецидивов достигает 40–65%

Клиндацин®, применяемый в лечении бактериального вагиноза, практически не оказывает системного действия на организм: при местном применении 100 мг крема Клиндацин® только 4% от введенной вагинально дозы подвергается системной абсорбции.

случаев [5, 15, 17, 20]. Более того, у 25% больных наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, металлический привкус во рту, сыпь на коже, а у 20% женщин развивается кандидозный вульвовагинит [19, 20].

В настоящее время компания «Акрихин-Польфарма» для лечения дисбиоза влагалища предлагает крем Клиндацин® для внутривлагалищного введения. Антибиотик из группы линкозамидов – клиндамицина фосфат 2% – активен в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp. Механизм действия препарата связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом [20, 24, 25]. Фармакокинетической особенностью препарата, заслуживающей внимания в педиатрической практике, является то, что он практически не оказывает системного действия на организм. При местном применении 100 мг крема Клиндацин® только 4% от введенной вагинально дозы подвергается системной абсорбции. Клиндацин® широко используется при лечении бактериального вагиноза у взрослых, но до настоящего времени практически отсутствуют сведения о применении его у детей.

Существует несколько стандартных схем применения препарата Трихопол® и крема Клиндацин®. «Золотым стандартом» лечения бактериального вагиноза считается применение таблеток Трихо-

пол® для приема внутрь по 500 мг (2 таблетки по 250 мг) 2 р/сут в течение 7 дней. Имеются публикации о том, что для достижения положительного эффекта лечения необходимо использовать препарат в течение 10 и более дней. В последние годы было апробировано и хорошо зарекомендовало себя лечение бактериального вагиноза с помощью приема таблеток Трихопол® для приема внутрь по 250 мг (1 таблетка) 2 р/сут с одновременным введением влагалищных таблеток Трихопол® по 500 мг 1 р/сут в течение 5 или 7 дней. Имеются убедительные данные о высокой эффективности внутривлагалищного применения крема Клиндацин® при бактериальном вагинозе, который применяется по 1 дозе в течение 3–7 дней [9, 24]. Нами было проведено пилотное исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность препарата Трихопол® в дозе 250 мг 2 р/сут в течение 5 дней при условии включения в терапию внутривлагалищного введения крема Клиндацин® в 1–3-й дни приема Трихопола у девочек и молодых женщин в возрасте от 8 до 18 лет [20].

Пилотное исследование эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза

В исследование были включены 70 девочек и женщин в возрасте от 8 до 22 лет (средний возраст – 14,5 лет), у которых при обследовании в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России был обнаружен бактериальный вагиноз, в том числе 23 девочки допубертатного возраста (от 8 до 12 лет) и 47 менструирующих пациенток в возрасте от 14 до 22 лет. Из обследования были исключены пациентки с вульвовагинитом, вызванным аэробной микрофлорой, грибами рода *Candida* и инфекциями, передаваемыми половым путем.

В 1-й группе (n = 31) проводилась комбинированная терапия пре-

паратом Трихопол® для перорального (250 мг утром и вечером во время еды) и внутривлагалищного применения (500 мг на ночь). У 19 женщин курс перорального применения препарата Трихопол® продолжался в течение 5 дней и у 12 пациенток – в течение 7 дней.

Во 2-й группе (n = 21) проводилась комбинированная пероральная терапия препаратом Трихопол® (250 мг 2 р/сут в течение 5 дней) и внутривлагалищное введение крема Клиндацин® 1 р/сут в течение 3 дней (300 мг на курс).

В 3-й группе (n = 18) применялась только местная терапия кремом Клиндацин® по описанной выше схеме.

Оценка состояния пациенток проводилась трижды: до начала лечения, на 7-е сутки от начала терапии и через месяц после окончания лечения. Для оценки терапевтического эффекта проведенных схем лечения использовались следующие критерии:

- хороший эффект – выраженное улучшение: исчезновение субъективной симптоматики, выделений из влагалища с неприятным запахом, отсутствие лабораторных признаков бактериального вагиноза;
 - удовлетворительный эффект – незначительное ослабление субъективной симптоматики, определение в мазках при бактериоскопии отдельных представителей анаэробной флоры, проявление системных или местных побочных реакций;
 - неудовлетворительный эффект – отсутствие эффекта от проводимой терапии или ухудшение субъективной и объективной симптоматики.
- У 49 (70%) пациенток бактериальный вагиноз был диагностирован случайно при обследовании по поводу других гинекологических и эндокринных заболеваний (дисфункция яичников, дисменорея, задержка или преждевременное половое созревание и др.). Беловато-сероватые, мутные с неприятным запахом выделения из половых



путей являлись основной причиной обращения к гинекологу у 21 из 70 обследованных пациенток. При вульвовагиноскопии у всех менструирующих пациенток клинические признаки воспалительного процесса во влагалище не обнаружены, но во входе, на стенках и в заднем своде влагалища имелись умеренные или обильные выделения сероватого цвета с неприятным запахом. Клинические признаки воспалительного процесса во влагалище были выявлены лишь у 20% девочек допубертатного возраста.

Водородный показатель (рН) влагалищных выделений у всех обследованных пациенток соответствовал интенсивно щелочной среде. Бактериоскопическое исследование, проведенное у девочек допубертатного возраста до начала терапии, выявило отсутствие *Bifidobacillus* spp. у 100%; а также у 11% наличие не свойственных возрасту *Lactobacillus* spp. в титре ≤ 4 lg КОЕ/мл. При микроскопии влагалищного мазка во всех полях зрения преобладали *Gardnerella vaginalis* (64,1%) в ассоциации с *Bacteroides* spp. (43,6%), *Difteroides* spp. (15,4%), *Mobiluncus* spp. (10,3%) и *Fusobacterium* spp. (5,1%) в титрах ≥ 8 lg КОЕ/мл. У 43,6% девочек были выявлены «ключевые» клетки, не типичный для этого возраста поверхностный эпителий и тяжи слизи при отсутствии (у 80%) или наличии умеренной (у 20% девочек) лейкоцитарной реакции в зависимости от сопутствующей микрофлоры (*Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. в титре ≤ 4 lg КОЕ/мл).

У 47 менструирующих пациенток с бактериальным вагинозом при микроскопии влагалищных мазков обнаружено исчезновение (85,7%) или уменьшение количества (14,3%) *Lactobacillus* spp. при массивном общем количестве микроорганизмов (> 9 lg КОЕ/мл), выявлена ассоциация *Gardnerella vaginalis* с *Bacteroides* spp. и *Mobiluncus* spp. в титрах > 8 lg КОЕ/мл.

Наличие «ключевых» клеток в мазках, окрашенных по Граму, имело место у 100% девочек. Отсутствие лейкоцитарной реакции и умеренная лейкоцитарная реакция выявлены у обследованных пациенток в одинаковом соотношении. Как оказалось, лейкоциты в мазках определились у больных с сопутствующей условно-патогенной микрофлорой (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*). Состав влагалищной флоры у пациенток, не живущих половой жизнью, и у тех, кто уже имел опыт сексуальных отношений, практически не отличался.

На фоне лечения жалобы на выделения и зуд исчезли у всех больных 2-й и 3-й групп и у 27 из 31 (87,1%) пациенток 1-й группы. При гинекологическом обследовании, произведенном на 7-е сутки от начала терапии и через месяц после окончания лечения, патологические выделения из влагалища отсутствовали у 66 из 70 пациенток. У 4 (12,9%) больных 1-й группы, принимавших таблетки Трихопол® в течение 7 дней, зуд сохранился, но выделения приобрели творожистый характер. Изменения вульвы и влагалища соответствовали таковым при вагинальном кандидозе. Ни у одной больной, вне зависимости от возраста и длительности комбинированного применения препарата Трихопол®, не было отмечено системных и местных побочных реакций организма.

При бактериоскопии контрольных мазков, окрашенных по Граму, у больных 1-й группы уже после 5-дневного комбинированного применения препарата Трихопол® в посеве отделяемого влагалища обнаружен рост лактобактерий (< 8 lg КОЕ/мл) и коагулазоотрицательных стафилококков (< 4 lg КОЕ/мл). *Gardnerella vaginalis* и облигатные анаэробы в биоотопе влагалища отсутствовали как после 5, так и после 7 дней лечения. Однако отмечен рост грибов морфоти-

па *Candida albicans*: после 5 дней лечения у 25%, а после 7 дней – у 43% менструирующих больных. У 20 больных 2-й группы условно-патогенной анаэробной микрофлоры не определялось ни на 7-е сутки от начала лечения, ни через месяц. Исчезли не только *Gardnerella vaginalis*, но и *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и *Fusobacterium* spp. При бактериологическом исследовании во всех образцах спустя месяц после окончания лечения преобладал рост колоний бифидобацилл у девочек допубертатного возраста и лактобацилл у менструирующих девушек. Более того, у последних отмечена быстрая регенерация слизистой влагалищной стенки с восстановлением поверхностных слоев.

У 18 пациенток, получивших монотерапию кремом Клиндацин® (3-я группа), бактериоскопия мазков на 7-е сутки от начала терапии выявила, что у 4 девушек из палитры влагалищной микрофлоры исчезли лактобактерии, присутствовавшие там ранее, у 2 девочек сохранились дифтероиды и у 1 – бактериоиды. Спустя 30 дней после окончания местного лечения кремом Клиндацин® у всех больных отсутствовали *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. и грибы рода *Candida*, но у 4 из 18 (22%) девочек вновь выявлены бактериоиды в титре 6 lg КОЕ/л.

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие антимикотической терапии у больных 2-й и 3-й групп, за время наблюдения ни у одной пациентки не развился вагиналь-

Многоцентровое исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированного применения таблеток Трихопол® (250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней) и крема Клиндацин® (внутривагинально с 1-го по 3-й день приема препарата Трихопол®) в лечении бактериального вагиноза.

Эффективность лечения, активные регенеративные процессы, отсутствие побочных реакций позволяют считать комбинированный прием препаратов Трихопол® (перорально) и Клиндацин® (внутривагинально) безопасным и результативным методом лечения бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин репродуктивного возраста.

ный кандидоз, как системная, так и местная терапия хорошо переносилась. Ни одна пациентка не отмечала тошноты, рвоты, диареи или местного дискомфорта на фоне лечения.

Полученные результаты послужили основой для организации и проведения многоцентрового исследования с целью оценки эффективности комбинированного лечения бактериального вагиноза у небеременных женщин репродуктивного возраста.

Многоцентровое исследование эффективности комбинированного лечения бактериального вагиноза

В исследовании принимали участие 125 врачей женских консультаций из 14 городов России (Воронеж, Домодедово, Долгопрудный, Иркутск, Казань, Кемерово, Краснодар, Москва, Омск, Пермь, Санкт-Петербург, Самара, Уфа, Юбилейный). Координатором исследования выступил Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России. Для выполнения работы была разработана «Карта наблюдения» для врачей, в которой были представлены критерии включения пациенток в исследование, критерии диагностики бактериального вагиноза, схема этиотропного лечения и показатели оценки его клинической

и микробиологической эффективности через 1 и 3 недели после окончания курса лечения. В карту лечащие врачи вносили общие сведения о пациентке, особенности жалоб и клинических проявлений, данные анамнеза, результаты клинического и лабораторного обследования женщины до и после лечения бактериального вагиноза по предложенной схеме.

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клинико-лабораторное подтверждение бактериального вагиноза, возраст от 16 до 45 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были беременность и грудное вскармливание, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальный кандидоз, наличие психических заболеваний, не позволяющих проводить оценку эффективности терапии, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Диагностику бактериального вагиноза проводили на основании микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Микроскопическую картину вагинального отделяемого оценивали:

- по количеству эпителиальных клеток, принадлежащих к поверхностным, промежуточным и глубоким слоям слизистой влагалища;
- наличие «ключевых» клеток, наличие и выраженности лейкоцитарной реакции;
- по уровню общей микробной обсемененности (массивная, большая, умеренная, низкая);
- по видовому составу микрофлоры (дифференциация микроорганизмов по их морфологическим и тинкториальным свойствам, определение соотношения бактериальных морфотипов).

Учитывали совокупность признаков, позволяющих оценить со-

стояние микроценоза влагалища как нозологическую форму «бактериальный вагиноз»: массивное или большое общее количество микрофлоры, наличие «ключевых» эпителиальных клеток, преобладание среди микрофлоры морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий (*Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrichia* spp.) при отсутствии или очень низком титре морфотипов *Lactobacillus* spp.

Результаты 10% данных микробиологических исследований из каждого города прошли экспертную оценку на предмет достоверности бактериоскопической диагностики бактериального вагиноза в лаборатории микробиологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России.

Схема лечения бактериального вагиноза включала Трихопол® по 250 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней и внутривагинальное введение крема Клиндацин® по 100 мг 1 р/сут в 1, 2 и 3-й дни приема Трихопола. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применяли. Безопасность препаратов оценивали на основании регистрации побочных эффектов.

В результате работы было проанализировано 5377 анкет, из которых 2505 полностью отвечали заявленным критериям качества сбора и оформления результатов исследования и были включены в анализ.

Возраст женщин, включенных в исследование, составил в среднем $30,2 \pm 14,3$ года. Бактериальный вагиноз впервые диагностирован у 1941 (77,5%) пациентки, рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий регистрировалась у 564 (22,5%).

Сексуально активными на момент обследования были 2330 женщин (93%), ранее имели половые контакты 150 (6%) и не имели опыта половых контактов 25 (1%) пациенток. Регулярные менструации



наблюдались у 2280 (91%) женщин, нарушения ритма менструаций отмечали 225 (9%).

Из перенесенных гинекологических заболеваний хронический аднексит отмечен у 148 (5,9%), миома матки – у 95 (3,8%), дисфункция яичников – у 65 (2,6%), аденомиоз – у 45 (1,8%), папилломавирусная инфекция – у 45 (1,8%), бесплодие – у 25 (1%), длительное использование внутриматочной спирали – у 20 (0,8%), остроконечные кондиломы вульвы – у 19 (0,8%), поликистозные яичники – у 18 (0,7%), кисты яичников – у 18 (0,7%), хронический эндометрит – у 18 (0,7%), наружный генитальный эндометриоз – у 10 (0,4%), гиперплазия и полип эндометрия – у 8 (0,3%), миома матки в сочетании с аденомиозом – у 5 (0,2%), привычное невынашивание беременности – у 3 (0,1%), гистерэктомия в анамнезе – у 1 (0,04%) пациентки. Вместе с тем у 721 (28,8%) обследованной пациентки выявлена эктопия шейки матки, у 386 (15,4%) – цервицит, у 78 (3,1%) – ретенционные кисты шейки матки, у 20 (0,8%) – рубцовая деформация шейки матки, у 15 (0,6%) – лейкоплакия шейки матки, у 13 (0,5%) – полипы цервикального канала и у 6 (0,25%) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Клиническая картина бактериального вагиноза характеризовалась гиперемией вульвы у 431 (17,2%) и ее отечностью у 40 (1,6%) женщин, гиперемией слизистой влагалища у 1313 (52,4%) и обильными желтово-белыми выделениями из половых путей у 2009 (80,2%), в том числе с резким неприятным запахом у 1468 (58,6%) и пенистого характера у 321 (12,8%) пациенток. У 15 (0,6%) женщин на момент обследования отмечены кровянистые выделения (дни менструации). Выделения из влагалища носили чаще обильный – у 1591 (63,5%), реже умеренный характер – у 821 (32,8%). У 93 (3,7%) пациенток выделения были скудными.

При микроскопии окрашенных по Граму мазков «ключевые» клетки,

как патогномичный признак бактериального вагиноза, были выявлены у 93,1% женщин. В случаях отсутствия «ключевых» клеток в мазках имели место характерные изменения качественного состава микрофлоры: отсутствие морфотипов лактобацилл, замена их на ассоциации *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий.

Почти у 2/3 (1505, или 60,1%) обследованных женщин была определена нехарактерная для классического бактериального вагиноза выраженная лейкоцитарная реакция в грам-мазках. С учетом результатов микроскопии на основании выраженности лейкоцитарной реакции все обследованные пациентки были разделены на 3 клинические группы:

- Группа 1. Включены 1024 (40,9%) женщины с бактериальным вагинозом и ожидаемым числом лейкоцитов в мазках, то есть их число не превышало 10 в поле зрения.
- Группа 2. 1175 (46,9%) женщин, имевших в мазках от 11 до 50 лейкоцитов в поле зрения.
- Группа 3. 306 (12,2%) женщин с выраженной лейкоцитарной реакцией влагалищных мазков (более 50 лейкоцитов, часто покрывают все поле зрения).

У первой группы женщин клиническая картина симптомов отвечала, в соответствии с международными критериями, классическому варианту бактериального вагиноза. В то же время можно полагать, что выраженная лейкоцитарная реакция у женщин групп 2 и 3 была связана с сочетанной патологией влагалища и шейки матки на фоне бактериального вагиноза, в частности, с этиологической ролью факультативно анаэробных условно-патогенных бактерий, таких как колиформные энтеробактерии, группа неферментирующих бактерий, стрепто-, стафило-, энтерококки. Патогенный потенциал этих условно-патогенных микроорганизмов значительно выше, чем у облигатных анаэробов, они могут вызывать

патологический процесс при значительно меньшей концентрации в очаге инфекции, которая не выявляется при микроскопии и для обнаружения которой необходимо культуральное исследование. Отсутствие в дизайне нашего исследования других методов диагностики оппортунистических инфекций ограничивало возможности расшифровки этиологического спектра влагалищных инфекций в современных условиях. Мы могли только констатировать, что более чем в 50% случаев инфекции влагалища носят смешанный характер. В этой связи микроскопия вагинального мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя также исключить роль грибов и вирусов, вызвавших сочетанные с бактериальным вагинозом вагиниты и/или цервициты, и недиагностированных инфекций, передаваемых половым путем. В некоторой степени это подтверждают результаты экспертной оценки выборочных мазков: при 100%-ном подтверждении диагноза бактериального вагиноза ошибки в диагностике составили 2% из-за выявленных грибов и трихомонад.

Всем пациенткам была назначена комбинированная терапия по приведенной выше схеме. Эффективность этиотропного лечения оценивали по результатам клинического и микробиологического исследований в соответствии с Европейским руководством по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств.

В процессе лечения все без исключения врачи указали положительную динамику уменьшения количества выделений из половых путей у женщин. Спустя 7 дней после окончания лечения у 2039 (81,4%) женщин выделения стали умеренными, а у 288 (11,5%) – скудными. Лишь у 178 (7,1%) женщин сохранились обильные выделения, в том числе у 25 (1%) с неприятным запахом. Через 3 недели после окончания лечения у 2302 (91,9%)

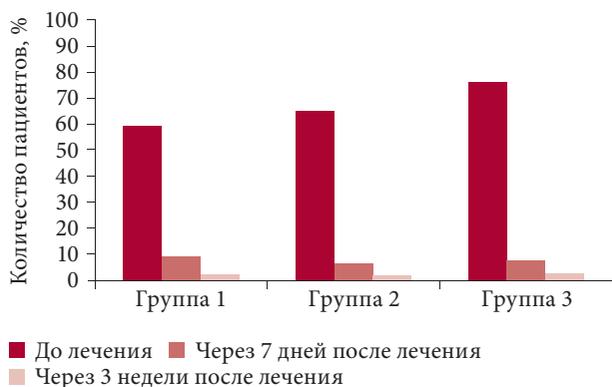


Рис. 1. Распределение женщин с патологическими выделениями из влагалища до и после комбинированного лечения

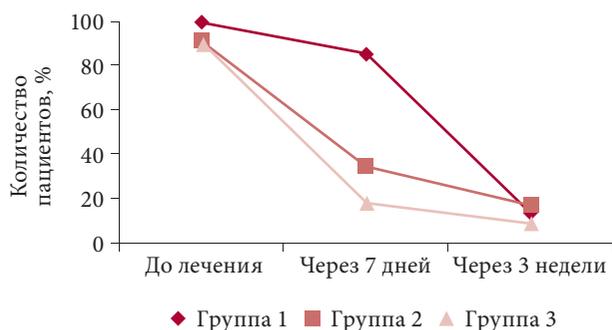


Рис. 2. Частота выявления ассоциированных с бактериальным вагинозом анаэробных микроорганизмов в группах женщин до и после комбинированного лечения

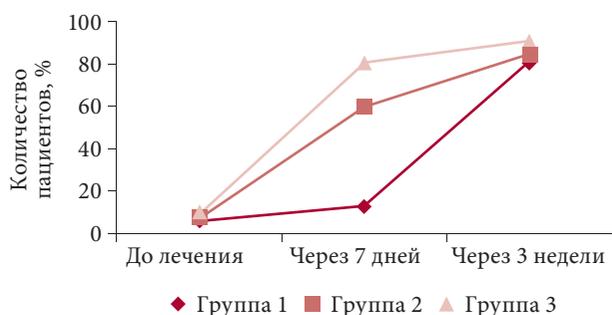


Рис. 3. Частота обнаружения лактобацилл в отделяемом влагалища у женщин наблюдаемых групп до и после лечения

женщин обнаружены слизистые и у 203 (8,1%) – желтовато-белые выделения. У 1849 (73,8%) женщин выделения были умеренными, у 616 (24,6%) – скудными, тогда как обильные выделения из половых путей были отмечены лишь у 40 (1,6%) женщин, в том числе у 8 (0,3%) сопровождалось неприятным запахом (рис. 1).

Таким образом, во всех трех группах обследованных небеременных женщин репродуктивного возраста на фоне проводимой терапии отмечалась сопоставимая положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений, несмотря на различную степень выраженности лейкоцитарной реакции.

Динамика лейкоцитарной реакции влагалищного отделяемого после проведенного лечения представлена в таблице 1. У женщин с бактериальным вагинозом из группы 1 через 7 дней и 3 недели уровень лейкоцитов в подавляющем большинстве случаев был в пределах нормы, тогда как в группах 2 и 3 отмечено значимое увеличение количества женщин с нормальной лейкоцитарной реакцией влагалищных мазков в течение 3 недель наблюдения. До 10 лейкоцитов в поле зрения через 7 дней после лечения регистрировалось у 67% пациенток группы 2 и у 34% в группе 3, спустя 3 недели – у 87 и 66% пациенток соответственно. Учитывая полученные данные, можно предположить, что в течение 3 недель после проведенного комбинированного лечения в биоценозе влагалища продолжается процесс саногенеза. Оценку микробиологической эффективности лечения прово-

дили параллельно объективному клиническому обследованию на 7-е сутки и через 3 недели после окончания курса комбинированного лечения. Критерием служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния микроценоза влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, исчезновение «ключевых» клеток, отсутствие морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строгих анаэробов (рис. 2) и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus* spp. (рис. 3). Полученные результаты представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, бактериологическая эффективность лечения бактериального вагиноза была высокой во всех группах женщин, составив в среднем 92,6% через 7 дней и 97,4% через 3 недели после окончания курса терапии. Более того, частота развития кандидозного вагинита в нашем исследовании, равная 1,2 и 0,8%, была значительно ниже цифр, характерных для стандартного применения препарата Трихопол® 7-дневным курсом или Клиндамицином (до 15% и более в группах женщин различной степени риска) [1, 13, 17].

Обращает на себя внимание тот факт, что клиническая эффективность лечения была несколько ниже бактериологической эффективности. Это скорее всего обусловлено сохранением субъективного ощущения обильных влагалищных выделений у 26,2% женщин спустя 7 дней и у 12,7% – спустя 3 недели после окончания приема препарата Трихопол® по предложенной схеме.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях

Таблица 1. Динамика количества лейкоцитов в отделяемом влагалища у обследованных пациенток до и после комбинированного лечения (%)

Показатель количества лейкоцитов	Группа 1 (n = 1024)			Группа 2 (n = 1175)			Группа 3 (n = 306)		
	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели	Исходно	Через 7 дней	Через 3 недели
До 10	100	92	93	0	67	87	0	34	77
11–50	0	8	7	100	33	13	0	66	23
Более 50	0	0	0	0	0	0	100	0	0



Легкое решение
для интимного
здоровья!

Клиндацин®

современный стандарт терапии
бактериального вагиноза

Удобно

1 раз в день

Быстро

курс терапии от 3-х дней

Надежно

*купирование клинических
симптомов и нормализация
микробиоценоза*



142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, д. 29, ОАО «АКРИХИН», тел.: +7 495 702 95 03

 **акрихин**
www.akrihin.ru

Таблица 2. Клиническая и бактериологическая эффективность лечения бактериального вагиноза через 7 дней и 3 недели терапии (%)

Группа	Клиническая эффективность		Бактериологическая эффективность		Кандидозный вагинит как осложнение лечения	
	Через 7 дней	Через 3 недели	Через 7 дней	Через 3 недели	Через 7 дней	Через 3 недели
Группа 1 (n = 1024)	75,0	85,3	91,7	97,9	1,2	0,4
Группа 2 (n = 1175)	70,7	86,4	94,3	96,5	2,0	0,7
Группа 3 (n = 306)	75,8	90,3	91,7	97,9	0,4	1,4
Всего (n = 2505)	73,8	87,3	92,6	97,4	1,2	0,8

эффективности лечения в трех сравниваемых группах женщин, по-видимому, может свидетельствовать о ведущей роли бактериального вагиноза в сочетанной патологии, а также о чувствительности к использованным препаратам и других этиологически не выявленных нами патогенов. Подтверждением этому может быть уменьшение выраженности лейкоцитарной реакции в отделяемом влагалища у пациенток групп 2 и 3 (табл. 1). Однако установленная нами большая доля сочетанной патологии влагалища и/или шейки матки, сопровождающей бактериальный вагиноз у женщин в современных условиях (58,9%), заставляет обратить внимание на возможную связь этого факта с частотой рецидивов как бактериального вагиноза, так и других оппортунистических инфекций влагалища. Для выяснения причин рецидивов необходимы более углубленные микробиологические исследования с включением широкого спектра культуральных бактериологических и молекулярно-биологических методов исследований.

На фоне проводимой терапии отличную и хорошую переносимость лечения отметили 2402 (95,9%) пациентки. У 103 (4,1%) пациенток развились различные побочные ре-

акции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. Из них наиболее часто отмечалась тошнота – 43 (1,7%), горечь и металлический привкус во рту – 12 (0,5%), сухость во рту – 8 (0,3%), боли в эпигастриальной области – 6 (0,2%), изжога – 4 (0,16%), однократная рвота – 2 (0,08%) женщины. Возможно, низкая частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта объясняется сокращением продолжительности лечения и уменьшением дозы препарата Трихопол® в пероральной форме в 2 раза за счет комбинации его с кремом Клиндацин® для внутривлагалищного введения. У 16 (0,6%) пациенток на фоне проводимого лечения возникли зуд и жжение в области наружных половых органов. Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы – головная боль, головокружение, слабость, сонливость – развились у 12 (0,5%) пациенток. Однако выраженность побочных эффектов была незначительной и ни в одном случае не привела к отказу от лечения.

Заключение

Таким образом, проведенное многоцентровое исследование по комбинированному применению таблеток Трихопол® для приема внутрь в дозе 250 мг

2 р/сут внутрь в течение 5 дней и крема Клиндацин® для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема препарата Трихопол® показало высокую эффективность (92,6–97,4%) и хорошую переносимость предложенной схемы при лечении бактериального вагиноза. Сокращение сроков перорального применения препарата Трихопол® (250 мг 2 р/сут) с 7 до 5 дней уменьшает риск развития вагинального кандидоза в 1,7 раза и общие расходы на восстановление естественного микробиоценоза влагалища. Отсутствие развития вагинального кандидоза при сочетанном применении препаратов Трихопол® и Клиндацин® позволяет не проводить превентивную антимикотическую терапию во время лечения бактериального вагиноза. Наряду с этим высокий процент благоприятных результатов лечения, более активные регенеративные процессы при отсутствии системных и местных побочных реакций позволяют считать комбинированную терапию препаратами Трихопол® (перорально) и Клиндацин® (внутривлагалищно) безопасным, удобным и высокоэффективным комплексом лечения бактериального вагиноза у девочек и небеременных женщин репродуктивного возраста. ☺

Литература

1. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Новые подходы в диагностике // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000. № 2. С. 23–28.
2. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз: пособие для врачей. М., 2002. 56 с.
3. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 62–65.



4. Кравченко М.Е. Возрастная динамика микрофлоры влагалища у девочек // Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии: Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии. М., 2000. С. 62.
5. Кузнецова М.Н. Воспалительные заболевания наружных половых органов у девочек и девушек // Руководство по эндокринной гинекологии / под редакцией Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 1998. С. 307–323.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные методы и направления в лечении вагиноза // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 18. С. 795–797.
7. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Применение препарата Гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. № 4. С. 48–54.
8. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х. Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 2. С. 45–59.
9. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. 2005. № 3. С. 10–13.
10. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология. 2001. Т. 2. № 3. С. 52–54.
11. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб., 2001. 364 с.
12. Авакян Г.С., Абрамян Р.А., Саркисян Н.Р. Особенности анаэробной микрофлоры влагалища у женщин с невынашиванием беременности, перенесших хронические вульвовагиниты в детском возрасте // Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. М., 2000. С. 107.
13. Азарова О.Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
14. Кира К.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. № 3. С. 60–66.
15. Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек допубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
16. Subtil D., Denoit V., Le Goueff F. et al. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case control study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002. Vol. 101. № 1. P. 41–46.
17. Тихонова Л.И. Эпидемиологическая ситуация с заболеваниями, передаваемыми половым путем, в России // Заболевания, передаваемые половым путем. 1995. № 4. С. 15–21.
18. Hay P.E. Bacterial vaginosis // Medicine. 2005. Vol. 33. № 10. P. 58–61.
19. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека. 2005. № 2. С. 20–24.
20. Уварова Е.В., Киселева И.А., Плиева З.А. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста // Акушерство и гинекология. 2008. № 6. С. 67–69.
21. Andersch B., Forssman L., Lincoln K. et al. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: A comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole // Gynecol. Obstet. Invest. 1986. Vol. 21. № 1. P. 19–25.
22. Thomason J.L., Gelbart S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 165. № 4. Pt. 2. P. 1210–1217.
23. Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194. № 5. P. 1283–1289.
24. Livengood C.H., Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 163. № 2. P. 515–520.
25. Nyirjesy P., Mcintosh M.J., Gattermeir D.J. et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194. № 5. P. 1277–1282.

Optimal therapy of bacterial vaginosis in girls and non-pregnant women

Ye.V. Uvarova, A.S. Ankiorskaya

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yelena Vitalyevna Uvarova, elena-uvarova@yandex.ru

The authors present the results of pilot study of vaginal microocenosis and clinical symptoms of bacterial vaginosis before and after the treatment with several regimens of metronidazole and clindamycin in girls and women (aged 8–20 years old), as well as the data of multicenter efficacy study of modified combination treatment regimen in 2505 reproductive age women. The studies have demonstrated high clinical and microbiological efficacy of oral Trichopol® 250 mg b.i.d. for 5 days in combination with Clindacin® vaginal cream during the days 1–3. Thus, the regimen is recommended for routine clinical use in children, adolescents and non-pregnant women of reproductive age.

Key words: bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin

Фолаты в акушерстве и гинекологии с позиции доказательной медицины

Адекватная нутритивная поддержка во время беременности является одним из важнейших вопросов акушерства. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», были рассмотрены актуальные возможности коррекции дефицита фолатов у беременных. Подчеркивалось, что оптимальное поступление микронутриентов во время беременности в результате применения витаминного комплекса Фемибийон Наталкер позволяет предупредить развитие осложнений беременности, снизить риск невынашивания и развития врожденных патологий плода.



Профессор
И.В. Кузнецова

Профессор Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА (д.м.н., главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) отметила роль фолатного дефицита в осложнениях беременности и формировании врожденных пороков у детей. «Принимая участие в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина, эссенциальных фосфолипидов и нейротрансмит-

Фолатная недостаточность и осложнения беременности

теров, процессах кроветворения, фолаты играют также значимую роль в формировании плаценты и новых кровеносных сосудов в матке», – пояснила И.В. Кузнецова. В этой связи дефицит фолатов способен привести к самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, преждевременной отслойке плаценты. Недостаток фолатов может также стать причиной врожденных внутриутробных пороков развития (ВПР) сердечно-сосудистой и нервной систем плода.

Первое место среди ВПР по распространенности занимают пороки развития сердца. Второе место принадлежит порокам развития, связанным с дефектами нервной трубки (ДНТ): ежегодно в мире рождаются более 300 тысяч новорожденных с расщелиной позвоночника (*spina bifida*) и анэнцефалией. Ключевым фактором развития ДНТ является дефицит фолатов в периконцепционный период, при этом риск развития

ДНТ снижается по мере возрастания уровня фолатов в эритроцитах крови матери.

В группу фолат-зависимых пороков, помимо ДНТ, также входят пороки развития сердца, конечностей. Кроме того, недостаток фолатов повышает риск развития акушерских осложнений. «Это связано с тем, что фолаты включены в метаболизм гомоцистеина, избыточное накопление которого приводит к различным осложнениям течения беременности», – уточнила профессор И.В. Кузнецова. Данные исследований показывают, что при высоком уровне гомоцистеина, обусловленном дефицитом фолатов, возрастает риск невынашивания беременности. Доказана также прямая зависимость частоты преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела от высокого уровня гомоцистеина¹.

Недостаток фолатов в организме может быть обусловлен дефици-

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

том поступления их с пищей. Кроме того, в процессе метаболизма фолатов важную роль играет полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). МТГФР катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) при участии фолиевой кислоты как кофактора. При недостаточной активности фермента уменьшается образование 5-МТГФ и одновременно повышается уровень гомоцистеина в крови. У гомозиготных генотипов (10–12%) активность фермента снижается на 70%, а у гетерозиготных (40%) – примерно на 30%, что в результате приводит к значительному росту осложнений беременности (табл. 1).

В связи со статически высокой генетической предрасположенностью, а также недостаточностью поступления фолатов с пищей в мире принята стратегия увеличения приема фолатов в виде добавок, приема естественных фолатов или обогащения пищи фолиевой кислотой. Данные ряда исследований показывают, что прием натуральных фолатов и усиленное потребление пищи, богатой фолатами, являются малоэффективными способами повышения уровня фолатов в организме. На сегодняшний день в клинической практике широкое применение получили фолатные добавки. Уже накоплена солидная доказательная база по их высокой эффективности в предотвращении ДНТ, а также в профилактике пороков развития сердечно-сосудистой системы, конечностей, брюшной полости и других органов у плода. Рекомендуемое среднее количество потребления фолатов в день у взрослого человека составляет не менее 400 мкг, для беременных – 600 мкг, для кормящих женщин – 500 мкг. Следовательно, дополнительный прием фолатов необходим до и во время беременности, а также в период лактации.

Таблица 1. Полиморфизм генов в процессе метаболизма фолатов

Полиморфизм генов	Изменения в метаболизме фолатов
Гомозиготное носительство ТТ (10–12%)	<ul style="list-style-type: none"> Активность фермента снижена примерно на 70% Уровень 5-МТГФ значительно уменьшается Уровень гомоцистеина значительно увеличивается Значительно увеличивается количество осложнений в период беременности
Гетерозиготное носительство СТ (40%)	<ul style="list-style-type: none"> Активность фермента снижена примерно на 30% Уровень 5-МТГФ уменьшается Уровень гомоцистеина увеличивается Увеличивается количество осложнений в период беременности

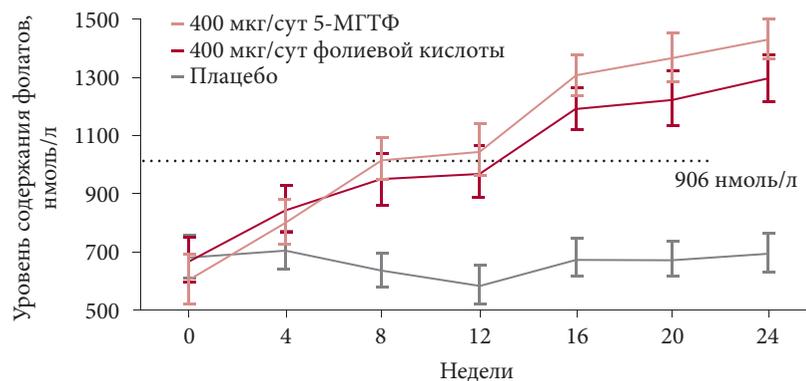


Рис. 1. Содержание фолатов в эритроцитах крови после разового приема 400 мкг фолиевой кислоты или 5-МТГФ

Профессор И.В. Кузнецова подчеркнула, что усвояемость фолатов во многом зависит от того, в какой форме фолаты поступают в организм. Наиболее усваиваемой формой является 5-МТГФ. До недавнего времени не существовало стабильной формы этого вещества, поэтому не было возможности использовать 5-МТГФ в лекарственных средствах или биодобавках. С появлением метафолина – стабильного кальциевого соединения 5-МТГФ – эта проблема была решена. Метафолин обладает оптимальной биодоступностью, является биологическим эквивалентом для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови. На фоне приема

метафолина накопление фолатов в эритроцитах крови происходит быстрее, чем при приеме фолиевой кислоты (рис. 1). К преимуществам метафолина также относятся следующие:

- непосредственное получение организмом достаточного количества биологически эффективной формы вещества;
- оптимальный эффект в случае гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов С677Т полиморфизма МТГФР;
- высокая биодоступность.

Из всех представленных витаминно-минеральных комплексов для женщин в период предгравидарной подготовки и беременности метафолин содержится только в препарате Фемибион Наталкер. Фемибион Наталкер

акушерство

¹ Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.

Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации. Казанские чтения

выпускается в двух видах – в виде таблеток, куда помимо фолатного комплекса входят витамины группы В, витамины РР, С, Е, йод, и в виде мягких капсул, куда дополнительно входит еще и докозагексае-

новая кислота (ДГК). «Благодаря этим двум вариантам Фемибион Наталкер может применяться до начала беременности, на протяжении всей беременности и после родов вплоть до окончания лакта-

ции, способствуя существенному снижению риска развития осложнений беременности и врожденных аномалий у плода», – подчеркнула профессор И.В. Кузнецова, завершая выступление.



Профессор
С.В. Хлыбова

Как отметила профессор Светлана Вячеславовна ХЛЫБОВА (д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии), необходимо использовать все возможности для профилактики осложнений во время беременности и предупреждения рождения детей с экстремально низкой массой тела и различными пороками развития. В этом отношении важную роль играет коррекция фолатного дефицита у беременных.

Еще в 1931 г. исследователь Люси Уиллс обнаружила, что прием дрожжевого экстракта помогает вылечить анемию у беременных женщин. Это наблюдение привело исследователей к идентификации фолиевой кислоты как главного действующего фактора в составе дрожжей. Затем фолиевая кислота была получена из листьев шпината и, наконец, впервые синтезирована химическим путем в 1945 г. Таким образом, фолиевая кислота, известная как витамин В₉, является синтезируемым химическим продуктом, биодоступность которого определяется химическими свойствами. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов

Применение фолатов в акушерстве с позиции доказательной медицины

семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата.

Определено, что оптимальное потребление фолатов для беременных составляет 600 мкг/сут (в диапазоне 300–400 мкг/сут в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами). Повышенная потребность в фолатах связана с ростом матки, формированием плаценты, увеличением объема эритроцитов и ростом эмбриона. Однако, как показывают исследования, беременные женщины по-прежнему испытывают недостаток в обеспечении витаминами (рис. 2), особенно витаминами группы В, к которым относится и фолиевая кислота, и витамином С. Одной из причин является дефицит микронутриентов в продуктах, что обусловлено их способами выращивания, хранения и термической обработкой, во время которой происходит потеря от 25 до 100% витаминов. У многих беременных в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта нарушено всасывание микронутриентов. Кроме того, у 50% беременных фолиевая кислота в организме не может перейти в биологически активную и эффективную форму 5-МТГФ из-за ограниченной активности ферментов. Только дополнительный прием 5-МТГФ обеспечивает поступление необходимого количества фолатов в период беременности и лактации.

Фолаты обеспечивают целый ряд важнейших функций организма. Они играют ключевую роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот (биосинтезе метионина, серо-

тонина, тимиона), необходимы для образования адреналина и норадреналина, участвуют в обмене нейрорганов, влияя на эмоциональную и мыслительную сферы, а также в образовании эритроцитов и ряда компонентов нервной ткани, поддерживают иммунную систему, способствуя нормальному образованию и функционированию лимфоцитов.

Дефицит фолиевой кислоты и ассоциированная с ним гипергомоцистеинемия являются фактором риска атеросклероза и атеротромбоза (независимым от гиперлипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета). Кроме того, установлено, что 10% риска развития коронарного атеросклероза обусловлено повышением уровня гомоцистеина в плазме крови. Выявлена определенная, хотя и сложная, взаимосвязь между вариантами МТГФР и развитием колоректального предрака и рака. После проведения сотен эпидемиологических исследований было доказано, что гипергомоцистеинемия соответствует повышенному риску тромбозов и болезни периферических артерий. Именно поэтому начиная с 2002 г. ВОЗ позиционирует дефицит фолиевой кислоты и опосредованную с ним гипергомоцистеинемию как дополнительный фактор риска сосудистой патологии, особенно до 40 лет. В одном из последних зарубежных исследований изучался полиморфизм С677Т гена МТГФР в большой группе европейских женщин, заболевших раком молочной железы и раком яичника. Данные исследования продемонстрировали, что

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

женщины с гетерозиготным типом имели двойной онкологический риск, а у больных с гомозиготным типом риск был повышен втрое по сравнению с контрольной группой². Фолатный дефицит у небеременных можно определить по наличию астении, дисфорических нарушений, ухудшения памяти, угнетения секреторного звена иммунной системы, нездорового цвета лица. Женщинам с признаками фолиевого дефицита необходимо назначить фолаты еще во время предгестационной подготовки.

Более подробно С.В. Хлыбова остановилась на возможностях коррекции акушерской патологии, обусловленной дефицитом фолатов. Риск развития ДНТ у плода зависит от уровня фолатов в эритроцитах: чем ниже уровень фолатов в эритроцитах крови, тем выше риск рождения ребенка с пороком развития нервной трубки. Так, при уровне фолатов в эритроцитах < 340 нмоль/л риск развития ДНТ у плода увеличивается в 8 раз. Только при уровне фолатов > 906 нмоль/л риск развития ДНТ минимален.

Дефицит фолиевой кислоты во время беременности нередко приводит к фолиеводефицитной анемии, что проявляется снижением уровня фолата в сыворотке крови (норма – 6–20 нг/мл) и в эритроцитах (норма – 160–640 нг/мл). В свою очередь при уровне содержания фолатов в сыворотке крови менее 5 нг/мл увеличивается риск невынашивания беременности. Результаты тщательного изучения литературы, посвященной проблеме, показывают, что причиной возникновения осложнений во время беременности

считается не только уровень содержания фолатов в крови, но и уровень содержания гомоцистеина. Чем выше уровень содержания гомоцистеина в крови, тем выше уровень риска преждевременных родов (до 32 недель: почти в два раза) и выше риск рождения ребенка с малым весом. Дополнительный прием фолатов способствует доношиванию беременности (табл. 2); при дополнительном приеме фолиевой кислоты в период предгравидарной подготовки риск рождения детей с весом < 2500 граммов снижается на 57%, а при приеме фолиевой кислоты во время беременности – на 39%³.

В недавно завершившемся ретроспективном исследовании CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) удалось установить корреляцию между потреблением матерью фолиевой кислоты во время беременности и риском развития аутизма у детей⁴. Было доказано, что прием 800 мкг вещества в сутки снижает риск развития аутизма у ребенка на 38%.

В последние годы выявлена связь между недостатком фолиевой кислоты и патологией плаценты – при дефиците фолиевой кислоты увеличивается риск плацентарного кровотечения и преждевременной отслойки плаценты. Относительный риск преждевременной отслойки плаценты, ассоциирован-

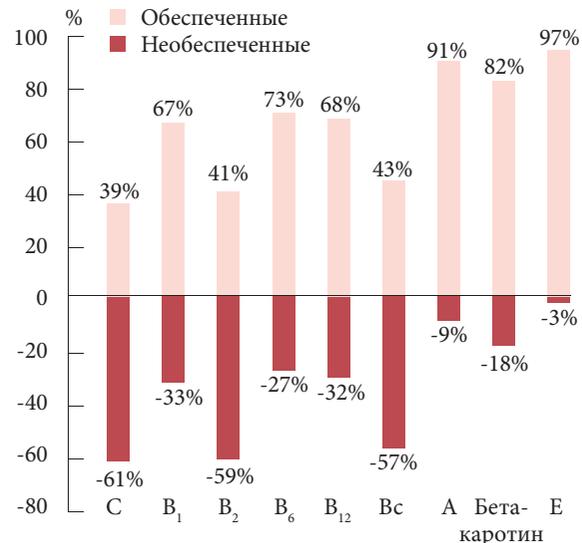


Рис. 2. Обеспеченность витаминами беременных женщин России

ный с полиморфизмом ферментов, увеличивается в 2,9 раза относительно популяционного при низком содержании фолатов.

В исследовании Л.Е. Мурашко и соавт. по изучению влияния дефицита фолатов на риск развития преэклампсии была показана прямая зависимость тяжести заболевания от концентрации гомоцистеина и обратная зависимость от тяжести преэклампсии в отношении дефицита уровня фолатов (65% против 78%) как в плазме крови, так и в эритроцитах⁵.

Таблица 2. Снижение риска преждевременных родов на фоне дополнительного приема фолиевой кислоты до и после зачатия

Преждевременные роды	До зачатия	После зачатия
20–28 недель беременности	↓70%	↓50%
28–32 недели беременности	↓50%	↓30%

² Wien T.N., Pike E., Wisloff T. et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 1. P. e000653.

³ Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 102. № 5. P. 777–785.

⁴ Schmidt R.J., Tancredi D.J., Ozonoff S. et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96. № 1. P. 80–89.

⁵ Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Бадоева Ф.С. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В₁₂ в крови беременных с преэклампсией // Акушерство и гинекология. 2012. № 4/1. С. 22–25.



Рис. 3. Состав комплекса Фемибион Наталкер

«Таким образом, дефицит фолатов может привести к врожденным аномалиям, анемии, невынашиванию беременности, преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода и отслойке плаценты. Прегестационное дополнение фолатов предотвращает данные



К.м.н.
А.Н. Буйнова

Течение и ведение беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) отличается рядом особенностей. Среди них Алла Николаевна БУЙНОВА (к.м.н., Центр планирования семьи и репродукции Санкт-Петербурга,

осложнения. Мы можем рекомендовать нашим пациенткам прием витаминного комплекса Фемибион Наталкер, в котором содержится биологически активная форма фолата в усвояемой форме – метафолин», – подытожила профессор С.В. Хлыбова. Помимо метафолина в состав комплекса Фемибион Наталкер входит такой важный компонент, как докозагексаеновая кислота, которая оказывает благоприятное влияние на мозг ребенка. Известно, что увеличение и развитие мозга плода происходит в последнем триместре беременности, и при рождении его размер составляет 70% от размера мозга взрослого человека, а в течение первого года жизни он еще увеличивается на 15%. Данные произвольных двойных слепых испытаний показали, что у младенцев, чьи мамы получали ДГК (по 200 мг ежедневно) начиная с 24 недель беременности и до родов, уже в 9 месяцев отмечались лучшие способности по решению задач. Результаты одного из пос-

ледних исследований позволили сделать выводы, что потребление матерью ДГК во время беременности и/или кормления грудью⁶:

- может увеличить продолжительность беременности высокого риска;
- способствует увеличению окружности головки, продолжительности срока гестации;
- может увеличить остроту зрения, мануальную и глазную координацию у детей;
- способствует концентрации внимания, улучшает способности к решению задач и обработке информации.

В заключение профессор С.В. Хлыбова отметила, что хорошая доказательная база позволяет рекомендовать женщинам прием витаминного комплекса Фемибион Наталкер (рис. 3) с момента планирования беременности и до конца 12-й недели беременности – в виде таблеток, а с 13-й недели беременности и до конца лактации – в виде мягких капсул с ДГК.

Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий

г. Пушкин) выделила возраст (как правило, 30 лет и старше) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Эти неблагоприятные факторы оказывают негативное влияние на характер и частоту осложнений при беременности, наступившей вследствие использования ВРТ. У таких женщин отмечаются изменения в системе гемостаза, высокая вероятность развития плацентарной недостаточности и гестоза, повышенная частота многоплодной беременности, а также склонность к невынашиванию. У 19% женщин со спорадическим выкидышем и у 30% женщин с многократным выкидышем причиной невына-

шивания является недостаточное потребление фолатов и нарушение обмена гомоцистеина⁷. Именно недостаток фолатов чаще всего повышает уровень гомоцистеина в плазме крови.

«Однако фолиевая кислота – это не фолат, и от момента поступления фолиевой кислоты до момента получения необходимого фолата в организме женщины происходит порядка шести биохимических реакций. Сейчас уже четко известно, что наличие полиморфизма гена С677Т МТГФР как у гомозиготных, так и у гетерозиготных женщин нарушает процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-метилтетрагидрофолата.

⁶ Morse N.L. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation // *Nutrients*. 2012. Vol. 4. № 7. P. 799–840.

⁷ Pietrzik K., Prinz R., Reusch K. Folate status and pregnancy outcome // *Ann. NY Acad Sci*. 1992. Vol. 30. № 669. P. 371–373.



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

И стандартные рекомендации по приему фолиевой кислоты не обеспечивают достаточный фолатный статус беременной», – констатировала А.Н. Буйнова. Решением проблемы может служить применение активной формы 5-МТГФ, что позволит нивелировать сниженную ферментативную активность и послужит надежным способом профилактики патологии беременности и развития плода.

А.Н. Буйнова ознакомила участников симпозиума с результатами собственного исследования. Были сформированы 4 группы пациентов с неудачными попытками ЭКО в анамнезе (n = 158):

- 1-я группа – беременные с нормальным уровнем гомоцистеина в крови;
- 2-я группа – беременные с повышенным уровнем гомоцистеина;
- 3-я группа – беременные двойней с нормальным уровнем гомоцистеина;
- 4-я группа – беременные двойней с повышенным уровнем гомоцистеина.

Обследование беременных было в целом стандартным, но также включало исследование уровня гомоцистеина, антифосфолипидных антител, антител к бета-2-гликопротеину 1, антител волчаночного типа в сыворотке крови. При исследовании системы гемостаза анализи-

ровались параметры расширенных коагулограмм и внутрисудистой активации тромбоцитов (ВАТ) и выявлялся полиморфизм С677Т в гене МТГФР.

Анализ расширенных коагулограмм у беременных показал, что торможение фибринолиза было только у 8 женщин второй группы с повышенным уровнем гомоцистеина. Гиперагрегация тромбоцитов встречалась во всех четырех группах. Уровень D-димера был достоверно повышен ($p < 0,01$) во 2-й и 4-й группах. У беременных из 3-й группы в первом триместре гиперагрегация тромбоцитов встречалась в 21% случаев, у беременных из 4-й группы – в 53% случаев. Повышение показателей ВАТ отмечалось достоверно ($p < 0,01$) редко у женщин первой группы с одноплодной беременностью и нормальным уровнем гомоцистеина, в отличие от участниц из других групп. Мутация в гене МТГФР была выявлена практически у всех пациенток – у 45 женщин с нормальным уровнем гомоцистеина и у 113 женщин с повышенным уровнем гомоцистеина. Применение препарата, содержащего 400 мкг метафолина, у беременных с уровнем гомоцистеина не выше 8 мкмоль/л показало высокую эффективность и позволило нор-

мализовать показатели в течение недели. А применение препарата, содержащего 400 мкг метафолина, у беременных с уровнем гомоцистеина > 8 мкмоль/л или у женщин с многоплодной беременностью было недостаточным и потребовало дополнительного введения препаратов фолиевой кислоты.

Основываясь на результатах исследования, А.В. Буйнова сформулировала следующие выводы:

- адекватное потребление фолатов является необходимым условием благоприятного течения беременности после ВРТ с гипергомоцистеинемией;
- оптимальная доза фолатов, необходимая для компенсации их недостатка (в дополнение к фолатам, получаемым с продуктами питания), должна составлять не менее 300–400 мкг;
- при уровне гомоцистеина более 8 мкмоль/л и при многоплодной беременности доза фолатов должна составлять не менее 800 мкг.

Вопросы коррекции фолатного статуса в период беременности требуют дальнейшего исследования – это позволит снизить риски потери беременности, преждевременных родов, патологии плода, что особенно актуально у женщин с беременностью, наступившей вследствие применения ВРТ.

мины РР, С, Е, йод, Фемибион II Наталкер – в виде мягких капсул, которые содержат также докозагексаеновую кислоту, которая благоприятно воздействует на развитие мозга и зрение ребенка. Две лекарственные формы с активными компонентами позволяют применять витаминный комплекс Фемибион Наталкер для профилактики заболеваний у будущей матери, а также снижения рисков невынашивания беременности, преждевременных родов и развития врожденных патологий у плода и ребенка с момента планирования беременности и до конца лактации. ☺

Заключение

Адекватное потребление фолатов считается необходимым условием благоприятного течения беременности и развития плода, в том числе и после ВРТ. Данные многочисленных исследований, представленные в выступлениях, демонстрируют взаимосвязь риска невынашивания беременности, преждевременных родов, врожденных пороков развития плода с полиморфизмом генов МТГФР, участвующей в метаболизме фолиевой кислоты. Для лиц с гомо-

зиготным и гетерозиготным генотипом снижение образования биологически активной формы фолатов 5-МТГФ может быть компенсировано приемом уже активного метаболита фолиевой кислоты 5-МТГФ – метафолина. Единственным содержащим метафолин витаминным комплексом для беременных и кормящих женщин является Фемибион Наталкер. Фемибион I Наталкер выпускается в виде таблеток, куда помимо фолатного комплекса входят витамины группы В, вита-

акушерство

Гормональная контрацепция: новые пути и новые возможности

Гормональная контрацепция в настоящее время, безусловно, является одной из важных составляющих сохранения женского репродуктивного здоровья. Это связано с тем, что гормональные препараты обеспечивают не только надежную защиту от нежелательной беременности, но и оказывают дополнительные неконтрацептивные эффекты. Достижения гормональной контрацепции обсуждались в рамках симпозиума, организованного компанией «МСД Фармасьютикалс». Преимущества современных гормональных контрацептивов были рассмотрены на примере нового комбинированного орального контрацептива Зоэли, имплантата Импланон НКСТ и вагинального кольца НоваРинг.



Академик РАМН
Г.Т. Сухих

Открывая работу симпозиума, академик РАМН Геннадий Тихонович СУХИХ (директор ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор) напомнил, что один из приоритетов тысячелетия, одобренных ООН и мировым сообществом, заключается в улучшении охраны материнства. Для этого необходимо снизить материнскую смертность на 75% и повысить доступность медицинской помощи в отношении репродуктивного здоровья, что невозможно сделать без увеличения применения методов контрацепции. Распространение контрацепции является стратегическим путем к сохранению здоровья

Инновации в контрацепции

женщин и детей. Как подчеркнул академик РАМН Г.Т. Сухих, «1 потраченный на контрацепцию доллар сохраняет 1 доллар и 40 центов на акушерскую и перинатальную помощь». В свою очередь обеспечение удовлетворительной акушерской и перинатальной помощью позволит снизить:

- материнскую смертность – с 358 до 105 тыс. случаев;
- неонатальную смертность – с 3,2 до 1,5 млн;
- количество нежелательных беременностей – с 75 до 22 млн;
- количество небезопасных абортов – с 20 до 5,5 млн;
- смертность от небезопасных абортов – с 46 до 8 тыс.

Академик РАМН Г.Т. Сухих отметил важность не только распространения и пропаганды различных методов контрацепции, но и информирования населения об их правильном использовании. Дело в том, что во многих случаях незапланированная беременность может стать последствием ошибок в применении контрацепции (рис. 1)¹. Чаще всего к нежелательной беременности приводит неправильное применение низконадежных негормональных

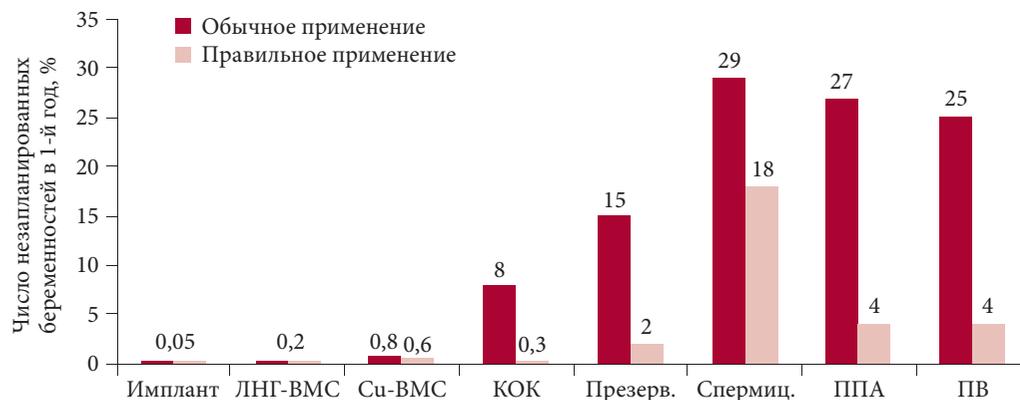
и барьерных методов контрацепции. К сожалению, большинство российских женщин предохраняются от нежелательной беременности именно низконадежными способами или не предохраняются вообще, и только 13,4% женщин репродуктивного возраста применяют современные средства, такие как комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК, появившиеся в 1960-х гг., стали для своего времени абсолютной инновацией и с тех пор постоянно совершенствуются. Так, в 1970-х гг. были разработаны первые контрацептивы для кормящих женщин – мини-пили. В 1980-х гг. появились двух- и трехфазные и первые низкодозированные контрацептивы. Достижением текущего десятилетия стало совершенствование входящих в КОК компонентов, а также разработка пролонгированных режимов и новых методов введения гормональных препаратов: вагинальные кольца, трансдермальные пластыри, подкожные имплантаты. Одной из последних разработок стал длительно действующий подкожный рентгеноконтрастный гормональ-

Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

ный контрацептив с этоноргестрелом, эффективный в течение 3 лет, – Импланон НКСТ. Импланон НКСТ отличается быстрым началом действия и быстрым восстановлением фертильности, он прост в применении, и его эффективность не зависит от правильности использования. Поскольку Импланон НКСТ не содержит эстрогенов, он может быть рекомендован в том числе тем женщинам, которым эстрогены противопоказаны или нежелательны.

Значительное внимание сегодня стало уделяться не контрацептивным эффектам гормональных препаратов. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) и ВОЗ обнародовали данные о снижении частоты развития рака яичников и эндометрия на фоне приема КОК. Кроме того, на фоне приема гормональных контрацептивов (ГК) закономерно и достоверно снижается вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез, воспалительных заболеваний малого таза (ВЗОМТ), функциональных кист яичников, железодефицитной анемии. Гормональная контрацепция благотворно влияет на предупреждение развития остеопороза, эндометриоза, ревматоидного артрита, рака толстой кишки. Данные крупных когортных исследований продемонстрировали, что у женщин на фоне длительного приема КОК снижается риск развития рака яичников и рака тела матки.

Следует помнить также о возможных побочных эффектах применения ГК, например, о риске развития рака шейки матки и венозных тромбозов. Однако в целом риск тромбозов, связанных с КОК, довольно низок относительно общепопуляционного,



ЛНГ-ВМС – левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система; Су-ВМС – медьсодержащая внутриматочная система; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; Презерв. – презервативы; Спермиц. – спермициды; ППА – прерванный половой акт; ПВ – периодическое воздержание.

Рис. 1. Риск незапланированных беременностей в зависимости от метода контрацепции

в то время как наиболее высокие риски развития тромбоэмболических осложнений отмечаются при беременности и в послеродовом периоде². Кроме того, надо понимать, что риск тромбозов высок только в первые три месяца приема КОК и снижается при постоянном приеме гормональных контрацептивов.

По мнению академика РАМН Г.Т. Сухих, на сегодняшний день инновацию в развитии контрацепции знаменуют собой оральные контрацептивы с компонентами, максимально приближенными к эндогенным, такие как препарат Зоэли. Комбинированный монофазный оральные контрацептив Зоэли представляет собой инновационную комбинацию двух гормонов, аналогичных тем, которые естественным путем вырабатываются в организме женщины, – эстрадиола (E2) и номегэстрола ацетата (NOMAC). Зоэли отличается более удобным, непрерывным монофазным режимом дозирования «24 + 4». Благодаря уникальной комбинации и избирательному действию Зоэли обеспечивает короткие и менее обиль-

ные менструальные кровотечения и практически не оказывает метаболических эффектов на организм женщины.

Будущие инновационные разработки, по мнению академика РАМН Г.Т. Сухих, могут быть связаны в том числе и с мужской контрацепцией, которая должна быть такой же эффективной и надежной, как и женская. Это могут быть молекулы, которые были бы обратимы с позиции сперматогенеза, блокировали бы взаимодействие сперматозоида с яйцеклеткой, не оказывая влияния на будущее потомство.

Комбинированный монофазный оральные контрацептив Зоэли представляет собой инновационную комбинацию двух гормонов, аналогичных тем, которые естественным путем вырабатываются в организме женщины, – эстрадиола (E2) и номегэстрола ацетата (NOMAC).

¹ OCs include COCs and progestin-only OCs Russell. Contraceptive efficacy. 2007 // www.contraceptivetechnology.org/table.html

² Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation // Contraception. 2007. Vol. 75. № 5. P. 344–354.



Профессор
В.Н. Прилепская

**Комбинированная оральная контрацепция:
новый шаг к совершенству**

Как отметила профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ (зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова, д.м.н.), нет сомнений, что использование контрацепции способствует значительному уменьшению количества аборт в во всем мире и является основным методом сохранения репродуктивного здоровья женщины.

За время, прошедшее с создания первых препаратов, гормональная контрацепция развивалась в трех основных направлениях: повышение эффективности, безопасности и приемлемости. Снижение дозы эстрогенного компонента (этинилэстрадиола), разработка новых высокоселективных прогестагенов позволили уменьшить риск развития побочных реакций. Появление новых методов введения ГК (рилизинг-системы, имплантаты, пластыри, гормоносодержащие внутриматочные системы, влагалищное кольцо), а также оптимизация режимов их введения повысили комфортность использования ГК и их эффективность. «Изменение состава препарата в первую очередь идет по пути замены синтетических компонентов на компоненты, идентичные

натуральным гормонам и максимально приближенные к эндогенным гормонам. Так, например, 17-бета-эстрадиол, максимально приближенный к натуральному эстрогену, идентичен эндогенному 17-бета-эстрадиолу, который вырабатывается в яичниках. В отличие от этинилэстрадиола эстрадиол оказывает меньшее влияние на систему гемостаза, функцию печени, на синтез глобулина, связывающего половые стероиды, на ренин-ангиотензин-альдостероновую и сердечно-сосудистую системы», – уточнила профессор В.Н. Прилепская.

Разрабатываются и новые, более сильные прогестагены, к числу которых относится номегэстрола ацетат. Номегэстрола ацетат (NOMAC), являющийся производным естественного стероидного гормона прогестерона, считается высокоселективным прогестагеном и отличается выраженной антиагонотропной активностью и абсолютной биодоступностью (63%). При этом он не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активностью, которые ассоциируются с побочными реакциями.

Последние разработки воплотил в себе новый монофазный КОК Зоэли, в состав которого входят 1,5 мг 17-бета-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата – компоненты, максимально приближенные к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины. Кроме того, Зоэли имеет наиболее оптимальный, проверенный практикой режим дозирования: 24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо. В клинических исследо-

ваниях было установлено, что при приеме Зоэли эффективность контрацепции – более 99%, при этом индекс Перля в среднем составил 0,38. Контрацептивное действие Зоэли обусловлено несколькими факторами: подавлением овуляции, воздействием на уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, фолликулогенез и вязкость цервикальной слизи. При этом восстановление фертильности после отмены Зоэли в абсолютном большинстве случаев происходит уже через 21–28 дней после приема последней активной таблетки.

Важным преимуществом Зоэли является безопасность применения: Зоэли не влияет на показатели артериального давления, углеводный обмен, систему гемостаза³. Осложнений не было зафиксировано ни в одном наблюдении, а побочные реакции, зарегистрированные с частотой 1:100, относились к класс-эффектам гормональных контрацептивов⁴.

Таким образом, Зоэли характеризуется высокой эффективностью, простым режимом дозирования, хорошей переносимостью, а также сокращает длительность и количество менструальных кровотечений.

По мнению В.Н. Прилепской, «расширение возможностей и объема использования контрацепции, наряду с ее дальнейшим совершенствованием, является одной из реальных перспектив не только на пути снижения количества абортов и их осложнений, но и сохранения репродуктивного здоровья женщины. Зоэли – это, безусловно, новый шаг вперед в этом направлении».

³ Westhoff C., Kaunitz A.M., Korver T. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-estradiol: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. № 5. P. 989–999.

⁴ Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011. Vol. 16. № 6. P. 430–443.

Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

Долгосрочная контрацепция: что нового?

По данным, представленным профессором Натальей Михайловной ПОДЗОЛКОВОЙ (зав. кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО, д.м.н.), из 54 млн незапланированных беременностей, регистрируемых в мире, 21 млн составляют незапланированные роды, 26 млн – аборт, 7 млн – выкидыши⁵. При этом риск незапланированных беременностей выше у молодых женщин – большинство из них приходится на возраст 18–19 лет. В этой связи вопросы эффективной и безопасной контрацепции не теряют своей актуальности. Однако 29–58% женщин меняют метод предохранения от беременности каждые 3 месяца, от 16 до 53% совсем прекращают их применение либо из-за отсутствия необходимости в контрацепции, либо по причине неудовлетворенности методом, что существенно повышает риск незапланированной беременности⁶. «Между тем только постоянное и правильное применение контрацепции позволит уменьшить случаи незапланированной беременности и сохранить женское репродуктивное здоровье. Именно поэтому метод контрацепции должен подбираться с учетом индивидуальных особенностей женщины, ее стиля жизни, репродуктивного анамнеза и предпочтений», – подчеркнула Н.М. Подзолкова.

Более значимой приверженности можно ожидать при применении долгосрочных методов контрацепции – высокоэффективных, не требующих ежедневного контроля, с дополнительными непротивопоказательными преимуществами. Это те средства, которые назначаются

и применяются не чаще чем один раз в месяц и эффективность которых не зависит от комплаентности пациента или правильности применения. Профессор Н.М. Подзолкова напомнила, что пролонгированные методы контрацепции подразделяются на негормональные (ВМС) и гормональные (комбинированные (трансдермальный пластырь, вагинальное кольцо) и прогестиновые (гормональные ВМС, имплантаты)). В целом они экономически выгодны, поскольку их суммарная стоимость ниже, чем у КОК. Наблюдательное когортное исследование СНОICE⁷, в котором приняли участие 4167 женщин в возрасте 14–45 лет, показало, 68% женщин предпочли обратимые контрацептивы длительного действия (long acting reversible contraception, LARC). При этом спустя 12 месяцев пролонгированные контрацептивы продолжили использовать на 1/3 женщин больше, чем КОК (86% по сравнению с 55%).

Наиболее безопасными и эффективными формами контрацептивов ВОЗ признала такой долгосрочный метод контрацепции, как имплантаты. Долгосрочную контрацепцию и, в частности, установление имплантатов можно рекомендовать молодым женщинам, не планирующим беременность в ближайшие 3 года. Имплантаты также могут стать методом выбора для женщин, которым нежелательны или противопоказаны эстрогены (в период лактации, курящие в возрасте старше 35 лет, а также имеющие в анамнезе эстрогензависимые побочные эффекты, дисменорею, варикозную болезнь, железде-



Профессор
Н.М. Подзолкова

фицитную анемию, перенесшие аборт или внематочную беременность). Среди имплантатов Н.М. Подзолкова выделила Импланон и Импланон НКСТ – подкожные одностержневые имплантаты с этоногестрелом 68 мг, с более легким введением/удалением по сравнению с многостержневыми имплантатами. Импланон содержит этоногестрел, который является биологически активным метаболитом дезогестрела – прогестагена, широко используемого в составе пероральных контрацептивных гормональных средств. Его механизм действия в первую очередь

Импланон обладает рядом непротивопоказательных преимуществ. Согласно данным исследований, у 61% пациенток с акне на фоне применения Импланона улучшается состояние кожи. Использование Импланона также способствует исчезновению симптомов дисменореи в 77% случаев.

⁵ Singh S., Darroch J.E. Adding It Up: Costs and Benefits of Contraceptive Services – Estimates for 2012. N.Y.: Guttmacher Institute and United Nations Population Fund (UNFPA), 2012 // www.guttmacher.org/pubs/AIU-2012-estimates.pdf

⁶ Blank A.K., Curtis S., Croft T. Does Contraceptive Discontinuation Matter? Quality of Care and Fertility Consequences. MEASURE, 1999 // www.pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACJ177.pdf

⁷ Peipert J.F., Zhao Q., Allsworth J.E. et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. № 5. P. 1105–1113.

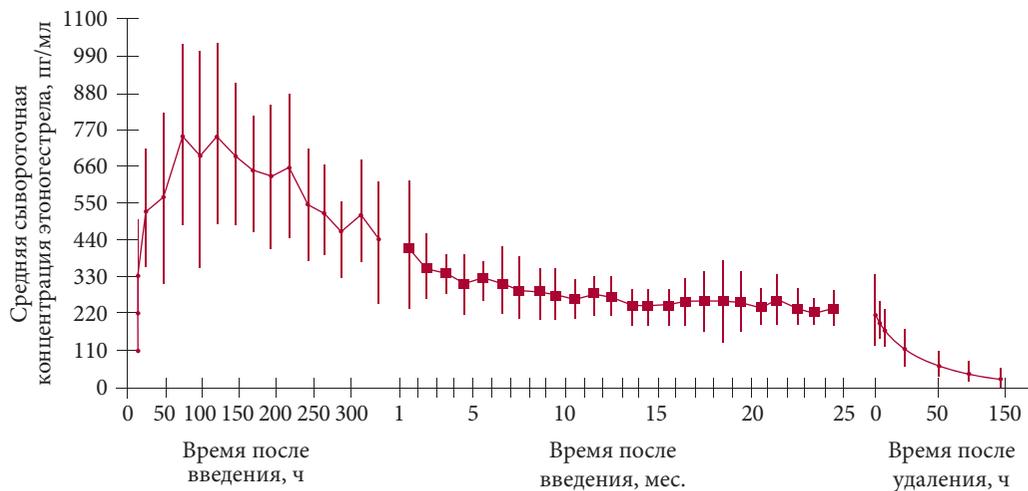


Рис. 2. Фармакокинетика Импланона

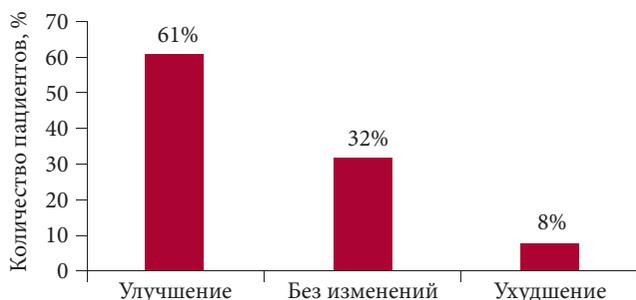


Рис. 3. Дополнительные неконтрацептивные преимущества Импланона: улучшение при акне

связан с подавлением овуляции. Согласно клиническим исследованиям, овуляция отсутствовала в течение первых двух лет после введения имплантата и в некоторых случаях наблюдалась только на третий год⁸. Этоногестрел также вызывает повышение вязкости цервикальной слизи, препятствующее прохождению сперматозоидов. После введения имплантата этоногестрел быстро всасывается в циркулирующую

кровь и его максимальная концентрация в плазме достигается в первые 1–13 суток с последующей стабилизацией и медленным снижением к концу третьего года (рис. 2). Противозачаточное действие этоногестрела является обратимым, что выражается в быстром восстановлении нормального овуляторного менструального цикла после удаления имплантата – восстановление фертильности отмечено в течение первых трех недель после его удаления⁹. Безусловно, перед введением имплантата, как и перед назначением любой гормональной контрацепции, необходимо провести тщательное обследование пациентки, чтобы исключить у нее наличие сопутствующей и гинекологической патологии или беременности. Во время применения Импланона у женщин вероятны изменения характера менструальных кровотечений. Они могут включать изменения частоты, интенсивности

или длительности кровотечений. По данным исследования, редкие эпизоды кровянистых выделений на протяжении первых 2 лет использования имплантата наблюдались в 33% случаев, частые – в 6%, аменорея – в 22% случаев¹⁰. Характер кровотечений, имеющий место в течение трех месяцев, позволяет прогнозировать будущий характер кровотечений у большинства женщин.

Очень важным параметром, который играет роль при выборе контрацептива, является его влияние на массу тела. Сравнительное двухлетнее исследование продемонстрировало равнозначные колебания массы тела на фоне использования имплантата (2,6%) и ВМС (2,4%).

Кроме того, Импланон не влияет на минеральную плотность кости. «По данным исследований, после введения Импланона уровень сыровороточного эстрадиола остается выше порогового, который необходим для поддержания нормальной костной массы», – уточнила профессор Н.М. Подзолкова. Так, в сравнительном исследовании женщин, использующих Импланон (n = 44) или медьсодержащую ВМС (n = 29), костная масса оставалась постоянной в обеих группах на протяжении двух лет¹¹. Доказано, что Импланон обладает рядом дополнительных неконтрацептивных преимуществ. Согласно данным исследования, у большинства пациенток с акне (61%) при применении Импланона отмечается улучшение состояния кожи (рис. 3)¹². Импланон также имеет благоприятный профиль в отношении дисменореи. Ре-

⁸ Mäkäräinen L., van Beek A., Tuomivaara L. et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant // Fertil. Steril. 1998. Vol. 69. № 4. P. 714–721.

⁹ Graesslin O., Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2008. Vol. 13. Suppl. 1. P. 4–12.

¹⁰ Mansour D., Korver T., Marintcheva-Petrova M. et al. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2008. Vol. 13. Suppl. 1. P. 13–28.

¹¹ Beerthuis R., van Beek A., Massai R. et al. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. № 1. P. 118–122.

¹² Funk S., Miller M.M., Mishell D.R. Jr. et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel // Contraception. 2005. Vol. 71. № 5. P. 319–326.

Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

зультаты исследования показали, что применение Импланона способствует исчезновению симптомов дисменореи в 77% случаев (рис. 4)¹⁰.

В заключение профессор Н.М. Подзолкова еще раз подчеркнула, что значительная часть нежелательных беременностей является результатом нарушения режима применения, прекращения использования или смены метода контрацепции. Долгосрочная контрацепция и, в частности, Импланон и Импланон НКСТ дают возможность свести к минимуму число незапланированных беременностей.



Рис. 4. Изменение симптомов дисменореи относительно исходного уровня на фоне 3-летнего приема Импланона (n = 315)

Современный взгляд на возможности и преимущества вагинальной рилизинг-системы

Как отметил профессор Александр Леонидович ТИХОМИРОВ (кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ, д.м.н.), применение современной гормональной контрацепции снижает вероятность оперативного вмешательства по поводу аборта, внематочной беременности, апоплексии яичника, миомы матки, эндометриоза, ВЗОМТ и гиперплазии эндометрия. Если женщине предоставить подробную информацию обо всех преимуществах и недостатках каждого из методов гормональной контрацепции, то процент отказа в дальнейшем от выбранного метода будет гораздо ниже. Профессор А.Л. Тихомиров сравнил два таких распространенных метода комбинированной гормональной контрацепции, как КОК и влагалищное кольцо, остановившись более подробно на возможностях и преимуществах вагинальной рилизинг-системы (НоваРинг). Одним из ключевых преимуществ влагалищного кольца является удобство применения. По данным статистики, до 71% пользователей

КОК, несмотря на их популярность, нарушают режим приема таблеток в силу необходимости их ежедневного приема. В отличие от КОК влагалищная гормональная рилизинг-система НоваРинг вводится 1 раз в месяц. НоваРинг рассчитан на 1 цикл использования – 3 недели кольцо находится во влагалище, 1 неделя перерыв. Женщинам не нужно ежедневно принимать таблетку, что делает использование кольца более удобным методом контрацепции и существенно повышает приверженность терапии. Как показывает международная практика программы SNOISE, после консультирования женщин большинство из них предпочли режим контрацепции 1 раз в месяц⁷.

Немаловажен и тот факт, что 84% женщин не испытывают трудности с введением и удалением НоваРинга. Были проанализированы приемлемость препарата и удовлетворенность женщин, использующих НоваРинг. Перед началом исследований 66% женщин считали КОК лучшим методом контрацепции,



Профессор А.Л. Тихомиров

а спустя три цикла использования НоваРинга 81% женщин предпочли применять именно НоваРинг (рис. 5)¹³. При этом они отмечали его положительное влияние и на сексуальную функцию.

Одним из недостатков перорального пути введения препаратов является риск побочных эффектов, в том числе со стороны ЖКТ. Желудочно-кишечные взаимодействия, рвота, диспепсия могут снижать контрацептивную эффективность КОК и приемлемость контрацепции. При использовании НоваРинга этого удается избежать, поскольку отток крови от влагалища происходит сразу в систему нижней поллой вены, минуя портальную систему. Отсутствие первичного

¹³ Novák A., de la Loge C., Abetz L. et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability // Contraception. 2003. Vol. 67. № 3. P. 187–194.

V Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья»



Рис. 5. Предпочтения в выборе контрацептивного метода: А – до использования НоваРинга, Б – после использования НоваРинга

прохождения через печень и желудочно-кишечных взаимодействий позволяет достичь при меньших ежедневных дозах гормонов такой же контрацептивной эффективности при вагинальном введении, как и при пероральном приеме. Ежедневно из кольца НоваРинг высвобождаются минимальные дозы гормонов – 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела, в связи с чем влияние на организм минимально. Кроме того, благодаря минимальной дозе и стабильному уровню гормонов в крови НоваРинг не влияет на массу тела.

Несомненное преимущество НоваРинга – безопасность. Оболочка кольца НоваРинг состоит из гипоаллергенного материала этиленвинилацетата (EVA), который широко используется в медицинской практике. Согласно данным плацебоконтролируемого исследования, такие побочные эффекты, как тошнота, головная боль и болезненность молочных желез, на фоне НоваРинга встречались даже реже, чем на фоне плацебо¹⁴. Данные крупномасштабных исследований эффективности НоваРинга показали, что при использовании кольца у большинст-

ва женщин (97,2%) не наблюдалось патологических изменений в цитологических мазках с шейки матки и микробиоценоза влагалища. Было также отмечено, что применение НоваРинга не вызывает увеличения количества вагинитов.

«Таким образом, НоваРинг является высокоэффективным контрацептивом, прекрасно подавляющим овуляцию и фолликулогенез», – отметил профессор А.Л. Тихомиров. Он также подчеркнул, что НоваРинг обладает доказанной неконтрацептивной эффективностью в отношении профилактики и сокращения заболеваемости эндометриозом и малыми формами миомы матки. НоваРинг положительно влияет на состояние кожи, эффективно устраняет симптомы предменструального синдрома и уменьшает частоту дисменореи¹⁵. Именно поэтому ультрамикродозированную влагалищную рилизинг-систему НоваРинг, отличающуюся высокой комплаентностью и минимальными побочными эффектами, следует отнести к контрацептивам первого выбора, который, в отличие от ВМС, можно использовать с раннего репродуктивного возраста.

Заключение

Современные гормональные препараты обеспечивают эффективную контрацепцию, гораздо реже приводят к развитию нежелательных эффектов и обладают рядом дополнительных неконтрацептивных свойств. Продолжающиеся разработки инновационных препаратов в области гормональной контрацепции привели к появлению контрацептивов с новыми компонентами. К инновациям в области контрацепции можно отнести внедрение в клиническую практику

монофазного комбинированного орального контрацептива Зоэли с компонентами, максимально приближенными к натуральным (1,5 мг 17-бета-эстрадиола + 2,5 мг номегэстрола ацетата).

За последние годы гормональные контрацептивы претерпели существенные изменения, которые коснулись не только состава, но и способов введения действующих веществ в организм. К традиционным таблеткам добавились более удобные формы: накожный пластырь, влагалищное кольцо,

подкожный имплантат – например, вагинальная рилизинг-система НоваРинг (15 мкг этинилэстрадиола + 120 мкг этоногестрела) с удобным ежемесячным режимом контрацепции и подкожный рентгеноконтрастный имплантат Импланон НКСТ с этоногестролом 68 мг, эффективный в течение 3 лет. Таким образом, на сегодняшний день существует широкий спектр эффективных и безопасных контрацептивных средств, оптимальных для разных категорий женщин и способных обеспечить надежную защиту от нежелательной беременности и сохранить репродуктивное здоровье. ♡

¹⁴ Roumen FJ., Apter D., Mulders T.M. et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16. № 3. P. 469–475.

¹⁵ Baumgaertner S., Merkle E. NuvaRing improves cycle control in German women // Eur. J. Contracept. Reprod. Heath Care. 2004. Vol. 9. Suppl. 1. P. 86.



Предложите женщине надежный и простой метод контрацепции на 3 года

длительная контрацепция на 3 года, эффективность которой не зависит от правильности применения может быть методом выбора, **если женщина:**



Не планирует беременность в течение следующих 3 лет



Допускает нарушения при использовании контрацепции и хочет выбрать эффективный метод, который не зависит от правильности применения¹



Относится к группе повышенного риска нежелательной беременности

Импланон НКСТ® удаляют не позже, чем через три года со дня введения. Через 3 года ИМПЛАНОН НКСТ® необходимо удалить. Новый имплантат можно ввести сразу же после извлечения старого¹.

Введение и удаление препарата Импланон НКСТ® должно выполняться в асептических условиях и только квалифицированным врачом-гинекологом, который хорошо знаком с методикой введения.

Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ИМПЛАНОН НКСТ®

Имплантат, этоноргестрел 68 мг.

Противопоказания: беременность (в том числе предполагаемая); тромбозы (артериальные и венозные) и тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); наличие антител к фосфолипидам; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; рак молочной железы, в том числе в анамнезе; установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли; доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени), в том числе желтуха, врожденные гипербилирубинемии, в том числе в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; детский возраст; кровотечение из влагалища неясной этиологии; повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата Импланон НКСТ®.

Особые указания: В случае тромбоза имплантат следует удалить. Следует также рассмотреть возможность удаления имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие хирургической операции или болезни. Хотя препарат Импланон НКСТ® является контрацептивным гормональным средством, содержащим только прогестаген, рекомендуется оценить факторы риска, которые, как известно, увеличивают риск венозной или артериальной тромбозы. Женщины с тромбозообразующими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива.

Контрацептивное действие препарата Импланон НКСТ® связано с концентрацией этоноргестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается в течение времени после введения препарата. Клинический опыт у женщин с избыточной массой тела на третьем году применения препарата ограничен. Нельзя исключить, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предусмотреть более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела.

Предупреждение внематочной беременности традиционными прогестаген-содержащими контрацептивными гормональными средствами не столь эффективно, как при применении комбинированных ОК, что связано с частым возникновением овуляции во время применения этих методов. Данное утверждение не относится к применению прогестиновых оральных контрацептивов с дезогестрелом и имплантата с дезогестрелом. Несмотря на то, что препарат Импланон НКСТ® подавляет овуляцию, в случае наличия у женщины аменореи или болей в животе при дифференциальной диагностике следует учитывать внематочную беременность.

Безопасность и эффективность препарата Импланон НКСТ® были оценены для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что эффективность и безопасность у подростков в постпубертатном периоде будут аналогичными. Тем не менее, клинические исследования у женщин в возрасте менее 18 лет не проводились. Применение данного препарата не показано до наступления менархе (первой менструации). Женщина должна быть информирована о том, что препарат Импланон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Побочное действие: Возможно связанные с применением препарата наиболее частые нежелательные эффекты: вагинальная инфекция (вульвовагинит), головная боль, акне, болезненность в молочных железах, боль в груди, нерегулярные менструации, увеличение массы тела.

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®



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

WOMN-1063933-0005; 04.2013



Импланон НКСТ®
Имплантат, 68 мг этоноргестрела



Актуальные проблемы медикаментозного аборта

В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании ООО «ШТАДА Маркетинг», обсуждались наиболее значимые вопросы, связанные с клиническим протоколом медикаментозного прерывания беременности, эффективностью ультразвукового мониторинга и постабортной реабилитации. Открывая заседание, председатель симпозиума Александр Иосифович ГУС (д.м.н., руководитель отделения функциональной диагностики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства и гинекологии РУДН) отметил, что, несмотря на тенденцию к снижению числа аборт, в России число аборт остается высоким. Медикаментозный аборт является более безопасным, по сравнению с инструментальным вмешательством, методом прерывания нежелательной беременности. Однако, несмотря на 98%-ную эффективность, возможность снизить количество инвазивных процедур и связанных с ними осложнений, медикаментозный аборт все еще недостаточно широко используется в клинической практике. Система обязательного медицинского страхования крайне неохотно идет на внедрение новых медицинских технологий.



К.м.н.
А.А. Куземин

Основные этапы развития медикаментозно-индуцируемых методов прерывания беременности кратко охарактеризовал Андрей Александрович КУЗЕМИН (к.м.н., сотрудник научно-поликлинического отделения «Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», НЦАГиП). А.А. Куземин напомнил участникам симпозиума, что первые

Решенные и нерешенные вопросы медикаментозного аборта

синтетические аналоги простагландинов применялись для медикаментозного аборта еще в 1975 г. Однако медикаментозный аборт с применением простагландинов требовал высоких доз препаратов и сопровождался большим числом простагландин-зависимых побочных эффектов. В 1980 г. французский исследовательский центр «Романвиль» разработал препарат с антигестагенным действием – мифепристон (Ru 486). Именно во Франции впервые в 1988 г. начали использовать в клинической практике совместный прием мифепристона с простагландинами для прерывания беременности.

Мифепристон, блокируя биологические эффекты прогестерона, приводит к отслолке плодного яйца, повышает сократительную активность матки, увеличивает чувствительность миометрия к эндогенным и экзогенным проста-

гландинам, вызывает размягчение и раскрытие шейки матки. При этом блокада рецепторов прогестерона мифепристоном носит временный и обратимый характер, поэтому в дальнейшем не наблюдаются каких-либо неблагоприятных последствий в отношении менструального цикла и репродуктивной функции. Простагландины индуцируют сокращение гладких мышечных волокон миометрия и шейки матки, что ведет к экспульсии содержимого полости матки (рис. 1). В 2009 г. Росздравнадзором была утверждена медицинская технология «Медикаментозный аборт на ранних сроках беременности». Согласно разрешающему документу, в России метод прерывания нежелательной беременности с помощью сочетанного применения мифепристона и мизопростола проводится при сроке беременности до 6 недель, или 42 дней аменореи.

Сателлитный симпозиум
компании «ШТАДА Маркетинг»

Аборт осуществляется в амбулаторных или стационарных отделениях лечебных учреждений акушерско-гинекологического профиля государственной или частной формы собственности и может проводиться только врачом акушером-гинекологом.

В 2003 г. в НЦАГиП прошли успешные клинические испытания мифепристона, а в 2005 г. – Миролюта (мизопростола). Миролют – первый мизопростол, который был официально разрешен для совместного применения с мифепристоном (Миропристон) в протоколе медикаментозного аборта, что сделало саму процедуру полностью легитимной. При пероральном применении Миролюта пик концентрации достигается через 30 минут, высокие концентрации в крови сохраняются до 2 часов. Миропристон быстро абсорбируется желудочно-кишечным трактом, его абсолютная биодоступность составляет 69%. Пик концентрации мифепристона достигается после использования в однократной дозе 600 мг через 1 час 30 минут, период полувыведения составляет 18 часов. Сочетанный прием по схеме 600 мг Миропристона и 400 мкг Миролюта, по данным НЦАГиП, приводит к успешному медикаментозному аборту в 98% случаев.

А.А. Куземин отметил, что медикаментозный аборт является методом выбора у женщин, у которых могут возникнуть трудности при проведении хирургического прерывания беременности (например, при пороках развития матки), а также у подростков и первобеременных. Проведение медикаментозного аборта не имеет возрастных ограничений, во время лактации следует воздержаться от кормления в течение первых 3 дней после приема мифепристона, а у пациенток с воспалительными процессами одновременно с медикаментозным абортом целесообразно назначать антибактериальную терапию. Медикаментозный аборт может проводиться при многоплодной беременности, при миоме матки малых

и средних размеров (< 4 см), при рубце на матке (через год после операции на матке). Однако необходимо помнить, что внематочная беременность, недостаточность надпочечников, длительная кортикостероидная терапия, нарушение свертывающей системы крови или выраженная анемия, декомпенсированные формы сахарного диабета, почечная, печеночная недостаточность, аллергия на мифепристон (встречается крайне редко), длительная терапия антикоагулянтами, а также миома матки больших размеров (в том числе при диаметре доминантного узла > 4 см) являются противопоказаниями к его проведению.

А.А. Куземин представил клинический протокол медикаментозного аборта (так называемый «французский» протокол), который апробирован в НЦАГиП на большом количестве пациенток в течение 10 лет, используется во многих странах мира и официально разрешен к применению в нашей стране. Данный протокол подразумевает динамическое наблюдение в течение трех визитов пациентки к врачу:

- визит 1. Подтвержденный диагноз маточной беременности сроком не более 6 недель (42 дня аменореи); информированное согласие пациентки; прием мифепристона в дозе 600 мг *per os*;
- визит 2. Через 36–48 часов. Прием препарата Миролют в дозе 400 мкг *per os*; в случае отсутствия эффекта через 3 часа возможен прием повторной дозы;
- визит 3. Через 14 дней после приема мифепристона. Оценка эффективности медикаментозного прерывания (клиническое обследование, УЗИ).

Необходимо помнить, что согласно Федеральному закону «Об охране здоровья» (ст. 56) протокол медикаментозного аборта должен быть дополнен нулевым визитом, после которого пациентке должно быть предоставлено 48 часов (в сроке до 7 недель беременности) для принятия решения о сохранении/прерывании беременности.



Рис. 1. Механизм действия мифепристона в сочетании с мизопростолом

Клинически медикаментозный аборт проходит в два этапа. Первый период – латентный, характеризующийся отсутствием клинических проявлений прерывания беременности в течение 28–48 часов с момента приема препарата. Второй период – основной, характеризующийся менструальноподобной реакцией, которая проходит как более обильная менструация и продолжается в среднем 5–18 дней. Послеабортный период может сопровождаться небольшими кровянистыми выделениями из половых путей в течение 2 недель. В качестве наиболее частых побочных эффектов при медикаментозном аборте отмечаются слабые абдоминальные боли, реже – тошнота и рвота.

В разных странах приняты протоколы медикаментозного аборта, отличающиеся сроками беременности, при которых возможно проведение фармаборта, объемом обследования до и после процедуры, дозой мифепристона, мизопростола, путями введения последнего. Например, 200 мг и даже 150 мг мифепристона применяются в Китае. Однако компания – разработчик мифепристона “Exelgyn”, проведя клинические исследования II и III фазы, доказала оптимальную эффективность мифепристона в дозе 600 мг. На сегодняшний день Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейское



V Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья»

медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) также поддерживают зарегистрированный режим назначения мифепристона/мизопростола в дозе 600 мг/400 мкг, считая его наиболее оптимальным. «Это связано с тем, что мифепристон имеет благоприятный профиль безопасности, возникающие побочные эффекты, как правило, вызваны простагландинами», – пояснил А.А. Куземин.

Существует значительная доказательная база по сравнительной оценке эффективности двух доз мифепристона – 600 мг и 200 мг^{1,2}. Согласно данным метаанализа, эффективность применения 600 мг мифепристона с последующим назначением 400 мкг мизопростола (через 36–48 часов) выше, чем использование 200 мг мифепристо-

на и 400 мкг мизопростола, – 95% против 91%. При этом фармакологический аборт с применением 200 мг мифепристона и 400 мкг мизопростола увеличивает риск продолжающейся беременности до 2,8%, в то время как при применении дозы мифепристона 600 мг прогрессирующая беременность после медикаментозного аборта встречается менее чем в 1% случаев. Именно поэтому врач обязан предупредить пациентку о том, что при проведении медикаментозного аборта с использованием 200 мг мифепристона у нее возрастает риск такого осложнения, как пролонгированная беременность, и, соответственно, это потребует проведения последующего хирургического вмешательства. В исследованиях со сниженной дозой

мифепристона, проводимых ВОЗ, было выявлено, что для сохранения эффективности процедуры требуется увеличение дозы мизопростола до 800–1600 мкг, что повышает частоту и силу простагландин-зависимых побочных эффектов, а вагинальное применение высоких доз простагландинов сопровождается повышением риска септических осложнений.

По мнению А.А. Куземина, исследования и последующие рекомендации ВОЗ (проводить медикаментозный аборт с дозой мифепристона 200 мг, исключить из протокола УЗИ, ввести процедуру в практику семейного врача и пр.) направлены на максимальное удешевление методики с целью увеличения ее доступности в развивающихся странах с высокими показателями материнской смертности. В то же время Европейское медицинское агентство разрабатывает рекомендации для стран Евросоюза, где вопросы, касающиеся материального благосостояния населения, квалификации медицинского персонала и оснащения медицинских центров, не стоят так остро, поэтому требования к протоколу проведения медикаментозного аборта, которые действуют и в нашей стране, гораздо выше.

Таким образом, рекомендуемый объем обследования включает гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, мазок на степень чистоты влагалища, анализы крови (госпитальный комплекс, группа крови, резус-фактор, по показаниям – оценка уровня бета-хорионического гонадотропина, гемостазиограмма, клинический анализ крови).

Важной составляющей высококачественного проведения медикаментозного аборта является консультирование. Пациентку необходимо проинформировать о признаках нормального течения послеперинатального периода, сим-

NB

Метаанализ приема 200 мг или 600 мг мифепристона в сочетании с двумя видами простагландинов для прерывания беременности на ранних сроках²

Существуют различные мнения относительно эффективности и безопасности приема доз 200 мг и 600 мг мифепристона в сочетании с двумя видами простагландинов для прерывания беременности сроком до 63 дней.

Дизайн исследования. Был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований по прямому сравнению двух доз мифепристона. Конечными точками исследования считались полный аборт, пролонгированная беременность и побочные эффекты.

Результаты. В метаанализ прямого сравнения двух доз мифепристона в сочетании с простагландинами для прерывания беременности сроком до 63 дней аменореи было включено 3482 пациентки. Была показана схожая эффективность дозы 200 мг мифепристона по сравнению с дозой 600 мг в отношении полных абортов (ДИ 95% от -1,4 до 2,3%). Однако достоверное отсутствие отличий с точки зрения сохранения беременности после медикаментозного аборта (пролонгированная беременность) не было доказано (ДИ 95% от -0,3% до 1,0%). Процент развивающихся беременностей составил 2,8% при дозе мифепристона 200 мг, что достоверно выше, чем при дозе 600 мг. Анализы на чувствительность подтвердили данные выводы. Разницы в побочных эффектах между двумя дозами мифепристона не выявлено.

Выводы: несмотря на то что дозы 200 мг или 600 мг мифепристона в сочетании с двумя видами простагландинов, вероятно, обуславливают схожие показатели полного аборта, снижение дозы мифепристона до 200 мг приводит к увеличению доли сохранившихся беременностей после медикаментозного аборта, что имеет медицинские и социальные последствия.

¹ Guidelines for Termination of Pregnancy Terminations. 2010. December.

² Lièvre M., Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy // Contraception. 2009. Vol. 80. № 1. P. 95–100.

Сателлитный симпозиум компании «ШТАДА Маркетинг»

птомах осложнения аборта, при которых ей следует обратиться к врачу, о значении контрольного визита к нему спустя 10–14 дней после аборта, а также об имеющихся методах контрацепции и защиты от инфекций, передаваемых половым путем.

Эффективность проведенного аборта подтверждается данными клинического обследования (нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений и кровянистых выделений) и данными дополнительных методов обследования (отсутствие плодного яйца

или его элементов в полости матки по данным УЗИ, снижение уровня бета-хорионического гонадотропина в крови). Частота неэффективности медикаментозного аборта по классическому протоколу очень низкая и колеблется в пределах 2–5%. В случае неэффективности фармаборта (развивающаяся беременность, остатки плодного яйца или кровотечение) пациентке проводится вакуум-аспирация.

В чем заключаются преимущества медикаментозного аборта? Прежде всего, в его высокой эффективности, которая составляет 98%, и безо-

пасности, что связано с отсутствием риска осложнений, наблюдаемых при хирургическом вмешательстве. Кроме того, минимальна вероятность развития восходящей инфекции, отсутствует риск, связанный с анестезией, меньше выражена психогенная травма. «Таким образом, медикаментозный аборт является бережной альтернативой хирургическому abortу. Риск для здоровья, связанный с прерыванием беременности, практически можно устранить, сделав этот метод широкодоступным», – отметил А.А. Куземин в заключение.

Ультразвуковой мониторинг при медикаментозном abortе – дискуссионные вопросы

Диагностическое значение ультразвукового исследования в протоколе медикаментозного abortа актуализировал Дмитрий Михайлович БЕЛОУСОВ (к.м.н., отделение функциональной диагностики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова). Ультразвуковое исследование позволяет уточнить аспекты течения беременности, выяснить состояния эмбриона, особенности его формирования. Косвенно подтвердить беременность могут такие симптомы, как аменорея, субъективные ощущения женщины (как правило, при повторной беременности). Однако ультразвуковое исследование, наряду с общеклиническим, является необходимым элементом диагностики беременности, поскольку позволяет получить объективные данные: наличие желтого тела в одном из яичников, децидуальную трансформацию эндометрия, увеличение размеров матки, плодное яйцо и т.д. Отсутствие эхографического изображения плодного яйца в полости матки может свидетельствовать об отсутствии беременности, а может быть связано с малым (менее 4 недель) сроком беременности, если уровень бета-хорионического гонадотропина составляет 800–

900 единиц, а также с состоянием после произошедшего самопроизвольного выкидыша и внематочной беременностью. «Мы знаем, что внематочная беременность является одним из самых сложных диагнозов в медицине. Эхографическая картина, например, трубной беременности характеризуется выраженным полиморфизмом», – констатировал Д.М. Белоусов.

Высокая квалификация врача-сонолога необходима также при определении показаний и противопоказаний к проведению медикаментозного abortа. Согласно инструкции, медикаментозное прерывание беременности возможно проводить в срок до 6 недель беременности от начала последней менструации. Известно, что при этом сроке беременности копчиковый размер эмбриона не должен превышать 6 мм. «Недопустимо назначать применение мифепристона также, если внутренний диаметр плодного яйца более 2 см, поскольку этот диаметр не соответствует 6 неделям беременности. Некорректное определение сроков беременности и применение препаратов может привести к серьезным осложнениям», – уточнил Д.М. Белоусов. Абсолютными противопоказаниями для проведения медикаментоз-



К.м.н.
Д.М. Белоусов

ного abortа, выявляемыми в ходе УЗИ, также считаются: миома матки больших размеров; воспалительные заболевания женских половых органов; подозрение на внематочную беременность (трубная, яичниковая, брюшная, интерстициальная, шеечная); отсутствие изображения плодного яйца в полости матки на фоне клинически подтвержденной беременности. Относительными противопоказаниями являются неразвивающаяся беременность и такие рубцовые изменения матки, как внутриматочные синехии, синдром Ашермана, состояние после кесарева сечения, консервативной миомэктоми. В случае выявления при УЗИ беременности, возникшей на фоне внутриматочного контрацептива, необходимо удалить ВМК, а после этого проводить медикаментозный abort.

V Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья»

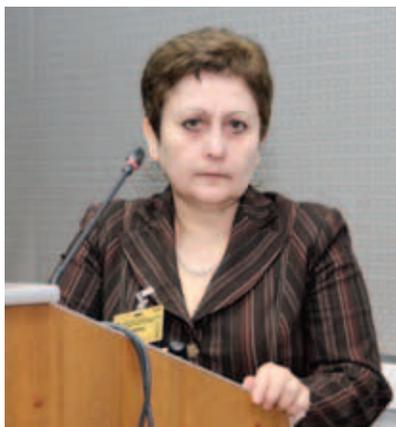
При оценке эффективности проведенного медикаментозного аборта у врача-сонолога могут возникнуть затруднения при диагностике остатков плодного яйца в полости матки. По мнению Д.М. Белоусова, рекомендации ВОЗ об исключении из протокола фармаборта ультразвукового мониторинга связано с недоступностью данного исследования для жительниц развивающихся стран, а также с неадекватной интерпретацией врачами, не имеющими соответствующей специализации, полученных данных, что приводит к увеличению ненужных выскабливаний полости матки.

После применения мифепристона в полости матки скапливаются сгустки крови, фрагменты хориальной ткани, эндометрия. Расши-

рение полости матки далеко не всегда свидетельствует о неполном аборте. Дифференциальная ультразвуковая диагностика структур полости матки может быть весьма затруднена ввиду схожести эхографических признаков плотных сгустков крови и фрагментов хориона. Точность диагностики зависит в первую очередь от опыта врача, но даже квалифицированные специалисты в 15–20% случаев такую картину трактуют как неполный аборт. Между тем незначительные изменения, выявленные при УЗИ на 7–12-е сутки после начала приема мизопростола (умеренная гематометра и децидуометра), не требуют активной хирургической тактики у таких пациенток. Необходим динамический контроль, в том числе после первой менс-

трауции после медикаментозного аборта.

Завершая выступление, Д.М. Белоусов еще раз отметил, что инструментальный аборт, который выполняется до 12 недель беременности, характеризуется высоким риском развития воспалительных осложнений и вторичного бесплодия. Медикаментозный аборт, проведение которого возможно до 42 дней аменореи, а оценка результатов в раннем постабортном периоде требует высокой квалификации врача-сонолога, отличается простотой выполнения, минимальным риском развития осложнений и лучшей переносимостью. Именно поэтому, по мнению Д.М. Белоусова, медикаментозный аборт должен быть включен в программу госгарантий на территории РФ.



Профессор
И.М. Ордянец

Постабортная реабилитация

месяца после аборта (хроническое воспаление матки и придатков, истинная эрозия шейки матки, эндоцервицит, нарушение менструального цикла) и даже в первые два года после него (хроническое воспаление матки и придатков, эктропион). В конечном итоге хронические воспалительные заболевания становятся причиной потери репродуктивного здоровья и даже бесплодия.

Осознавая невозможность единовременного отказа от искусственного прерывания беременности, участники Всемирного конгресса по проблеме безопасного аборта (Лиссабон, 2010) призвали врачей «перейти от кюретки к таблетке», то есть вместо калечащего хирургического аборта как можно шире внедрять в клиническую практику медикаментозный аборт. Это позволит минимизировать последствия искусственного прерывания беременности для репродуктивного здоровья женщины и ее психологического состояния. Сложившаяся ситуация отвечает принятой ВОЗ в 1969 г. концепции

«медикаментозный аборт как оптимальный метод регуляции рождаемости».

Медикаментозный аборт уже доказал свою высокую эффективность (95–98%). Доля возникающих осложнений (продолжающаяся беременность или неполный аборт, инфекции, кровотечение) не велика (2–4%). По мнению профессора И.М. Ордянец, медикаментозный аборт зачастую сопровождаются дисбиотические изменения влагалища, которые нередко предшествуют прерыванию беременности. Наиболее эффективным методом коррекции дисбиоза считается двухэтапное восстановление нормобиоценоза влагалища с помощью препарата экстренной санации Сафоцида с последующим применением препарата для восстановления флоры. Для реабилитации репродуктивной функции можно использовать низкодозированные эстроген-гестагенные препараты – с 1-го дня кровяных выделений в процедуре медикаментозного аборта и далее в течение 6 месяцев. Важно провести консультирование

БЕРЕЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ АБОРТУ

Рег. номера: РН-002340/01 от 21.07.2008 г. и ЛС-001766 от 14.05.2010 г.

реклама



STADA
C I S

ООО «Штада Маркетинг», 119017, г. Москва,
ул. Б. Ордынка, 44, стр. 4, тел.: (495) 783-13-03

www.pharmabort.ru

Во избежание ситуаций, при которых аборт является необходимым, используйте контрацепцию.

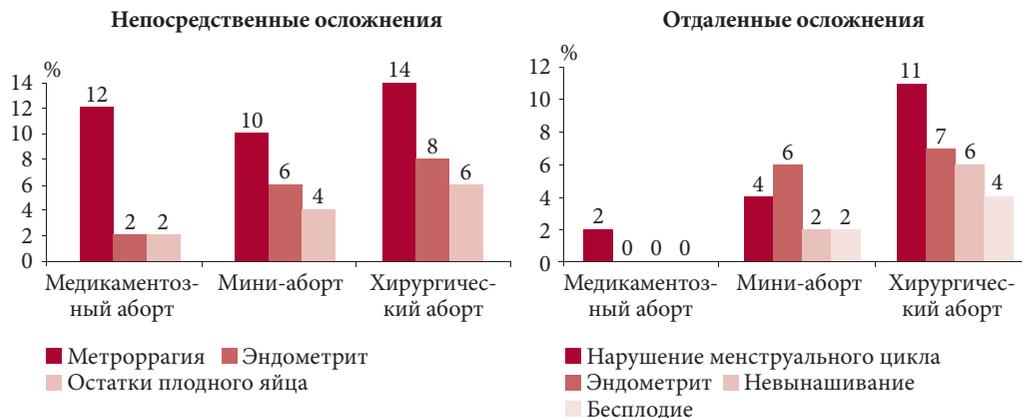


Рис. 2. Осложнения медикаментозного, мини- и хирургического аборта

пациенток по вопросу постоянной контрацепции. Осложнений удастся избежать, если четко следовать протоколу прерывания беременности. Очень важно соблюдать противопоказания к медикаментозному аборту, который может быть проведен в сроке до 42 дней аменореи, уделить значительное внимание консультации женщины, разъяснив все этапы процедуры. Кроме того,

контрольное ультразвуковое исследование должно быть назначено не раньше 14-го дня после проведения медикаментозного аборта, поскольку неоправданно частое и более раннее УЗИ может стать одним из факторов риска хирургического завершения аборта. «Строгое следование протоколу при проведении медикаментозного прерывания беременности позволило нам снизить непосред-

ственные осложнения в 10 раз (рис. 2) по сравнению с мини-абортом и хирургическим абортом и в 100 раз – такие отдаленные осложнения, как эндометрит, невынашивание, бесплодие», – отметила профессор И.М. Ордиянц. Данные были получены в результате проведения свыше 250 медикаментозных абортов с помощью 600 мг мифепристона и 400 мкг мизопростола. Кроме того, сохранение репродуктивного здоровья благодаря медикаментозному аборту позволит существенно сэкономить государственные средства, которые сегодня выделяются на ЭКО и лечение бесплодия. Так, экономия на уровне страны может составить свыше 13 млрд руб. В заключение профессор И.М. Ордиянц еще раз отметила, что используемый алгоритм медикаментозного прерывания беременности и постабортной реабилитации высокоэффективен, позволяет предупредить осложнения и сохранить репродуктивную функцию женщины.



Профессор А.И. Гус

Резюмируя вышесказанное, профессор Александр Иосифович Гус акцентировал внимание участников симпозиума на необходимости тщательного соблюдения протокола ведения больных при медикаментозном прерывании маточной беременности на ранних сроках.

Заключение

Согласно протоколу, принятому в нашей стране, метод прерывания нежелательной беременности сроком до 6 недель, или 42 дней аменореи, производится с помощью сочетанного применения 600 мг мифепристона (Миропристона) и 400 мкг мизопростола (Миролюта). Проведение контрольного УЗИ и клинического обследования рекомендовано не ранее чем на 14-й день после приема мифепристона, что позволяет избежать осложнений и риска хирургического завершения медикаментозного аборта. Профессор А.И. Гус также отметил значение консультирования женщин перед проведением медикаментозного аборта, основными принципами которого являются предоставление полной информации и соблюдение прав

пациентки, а также рекомендации по выбору методов контрацепции. На сегодняшний день именно медикаментозный аборт позволяет максимально сохранить здоровье женщины в том случае, когда искусственного прерывания беременности не избежать. Профессор А.И. Гус выразил надежду на то, что в самое ближайшее время государство перераспределит финансирование средств, отдав предпочтение не инструментальному, а более эффективному и безопасному медикаментозному аборту. Это даст возможность российским женщинам использовать один из безопасных методов прерывания нежелательной беременности без ущерба для своего репродуктивного здоровья. ♡

Современная формула для приема во время и после менопаузы

Тысячи женщин по всему миру считают Менопейс самым лучшим препаратом для улучшения качества жизни во время менопаузы и для уменьшения симптомов менопаузы. В тестах, 85% женщин нашли формулу эффективной.

Благодаря эффективному сочетанию 22 питательных компонентов, Менопейс может применяться как отдельно, так и совместно с ГЗТ на протяжении длительного периода времени.

www.menopace.ru



Менопейс капсулы



Менопейс Плюс

НОВИНКА

Новинка **Менопейс Плюс** обеспечивает более сильную поддержку организма во время менопаузы. Менопейс Плюс - это двойная формула витаминов, минералов и растительных экстрактов: изофлавонов сои, шалфея, семян льна и зеленого чая.


VITABIOTICS



Britain's leading
supplements
for every stage of life

Britain's
№1
FORMULA
FOR THE
MENOPAUSE

Производитель: «Vitabiotics Ltd», 1 Apsley Way,
London NW2 7HF, United Kingdom.
Представительство в России: ООО «Витабиотикс»,
115201, Москва, Каширский проезд д.21, стр.10.
Тел: +7(495) 988 39 27

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией.

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

DR. REDDY'S

femibion®

Забота о женском здоровье

NATLACARE

**Уникальный
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности
до 12-й недели



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

с 13-й недели беременности
до конца периода лактации



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

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

Рег. уд. № 77.99.11.003.E.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. № 77.99.23.3.Y.994.2.09 от 06.02.2009

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

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