

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

36
2013*акушерство и
гинекология №4***Клиническая эффективность**

Подростковая контрацепция: преимущества использования внутривлагалищных средств

Возможности локальной терапии бактериальных вульвовагинитов

Лекции для врачей

Нефармакологические методы лечения недержания мочи у женщин

Перспективы применения стандартизированных экстрактов плаценты человека в акушерстве и гинекологии

Адекватная нутритивная поддержка беременности: роль витаминно-минеральных комплексов

Медицинский форум

Итоги Всемирного конгресса по вопросам ИППП и СПИДа – 2013

Управляемая баллонная тампонада как метод профилактики и лечения послеродовых кровотечений



ДИТЯ И МАМА
ЕКАТЕРИНБУРГ



Екатеринбург, ЦК «Урал», ул. Студенческая, 3
14-16 октября 2013

III Конгресс акушеров-гинекологов УФО

V Российско-германский конгресс акушеров-гинекологов
Репродуктивное здоровье
в центре внимания
медицинского сообщества

V Международная специализированная выставка
Дитя и мама. Екатеринбург 2013

Организаторы



Ассоциация
акушеров-гинекологов
Германии



Министерство
здравоохранения
Свердловской области



Российское
общество акушеров-
гинекологов



ФГБУ «Уральский НИИ Охраны
Материнства и Младенчества»
Минздрава России



ФГБУ ВПО «Уральская
государственная
медицинская академия»



Эффективная
фармакотерапия. 36/2013.
Акушерство
и гинекология. № 4

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. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»:

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

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 Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 20 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Лекции для врачей

Е.В. УВАРОВА

Виды и преимущества использования внутривлагалищных средств контрацепции в подростковом и юношеском возрасте

4

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, С.Н. ГАЙДУКОВ

Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины

12

Е.В. ШИХ, А.А. МАХОВА

Профилактика остеопороза: клинико-фармакологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса Остеокеа

24

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА

Проблемы нарушения мочеиспускания в разные периоды жизни женщины

32

А.В. ГИЛЕЛЬС, В.И. ДЕМИДОВ, Н.Ю. ЖИДОМОРОВ, И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА

Эффективность воздействия экстрактов плаценты человека на пигментобразование кожи на примере препаратов Лаеннек и Курасен

40

Клинические исследования

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА

Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии

48

В.О. АНДРЕЕВА

Оптимизация тактики ведения пациенток с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода

54

Медицинский форум

II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

Акушерство: проблемы, надежды, решения

62

Актуальные проблемы репродуктивного здоровья

64

Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

Заболевания шейки матки и влагалища. Особенности диагностики и терапии

68

Всемирный конгресс по вопросам ИППП и СПИДа – 2013

Актуальные тенденции в диагностике и лечении ИППП у женщин

74

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

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

Концепция упреждения при абдоминальном родоразрешении

78

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.

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Clinical lecture

Ye.V. UVAROVA

Intravaginal contraceptives in adolescents and young adults: advantages of vaginal contraceptives 4

N.I. TAPILSKAYA, S.N. GAYDUKOV

Evaluation of the significance of folate and polyunsaturated fatty acids deficiency during pregnancy and lactation, in consideration of evidence-based medicine 12

Ye.V. SHIKH, A.A. MAKHOVA

Prevention of osteoporosis: clinical and pharmacological justification for the use of vitamin and mineral complex Osteocare 24

V.Ye. BALAN, L.A. KOVALYOVA

The problems of urination disorders in different periods of a woman's life 32

A.V. GILELS, V.I. DEMIDOV, N.Yu. ZHIDOMOROV, I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA

Effects of placental extracts on skin pigmentation: experience with Laennec and Curacen 40

Clinical trials

E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. ABAKAROVA

Non-specific vulvovaginitis: local treatment options 48

V.O. ANDREYEVA

Optimal management of abnormal uterine bleedings in adolescents 54

Medical forum

II National Congress 'Controversial issues of modern obstetrics'

Obstetrics: problems, hopes, solutions 62

Actual problems of reproductive health 64

Satellite Symposium sponsored by Invar

Diseases of the cervix and vagina. Features of Diagnosis and Therapy 68

World Congress on STD and AIDS – 2013

Actual trends in the diagnosis and treatment of sexually transmitted infections in women 74

Reproductive potential of Russia: Women's Health is the National Health. Kazan Readings

Satellite Symposium sponsored by Pentkroft Pharma

The concept of deflection in the abdominal delivery 78

УТРОЖЕСТАН®

Повторяя
Совершенство
природы



Утрожестан® – натуральный
микронизированный
прогестерон, формула
которого на 100% идентична
натуральному



Реклама

Россия, 123557, г. Москва,
Средний Тишинский пер., д. 28.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Виды и преимущества использования внутривлагалищных средств контрацепции в подростковом и юношеском возрасте

Е.В. Уварова

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

В статье обсуждаются критерии выбора оптимального контрацептивного средства для подростков и молодежи. Большое значение придается квалифицированному консультированию молодых людей с целью формирования адекватного возрасту, психофизическому развитию и сексуальной активности контрацептивного поведения. Отмечается, что возраст не является медицинской причиной исключения какого-либо метода контрацепции. Подробно рассмотрены преимущества и недостатки существующих на современном рынке внутривлагалищных средств: презервативов, диафрагм, колпачков, спермицидов и влагалищного кольца с гормональными компонентами. Принимая во внимание социальные и поведенческие факторы, высокий риск наступления незапланированной беременности и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, оптимальным для подросткового и юношеского возраста является совместное использование барьерных методов и высоконадежной гормональной контрацепции.

Ключевые слова: подростки, контрацепция, презервативы, диафрагмы, колпачки, спермициды, влагалищное кольцо с гормональными компонентами

Важными условиями квалифицированного консультирования молодых людей, обратившихся за советом о контрацепции, должны явиться при-

знание сексуальных прав юных партнеров и соблюдение конфиденциальности. Необходимо учитывать персональную заинтересованность молодых людей

в общении со специалистом и их психологическую готовность [1]. Кроме того, общение с молодыми людьми должно быть позитивным и откровенным. Одновременно при консультировании подростков и молодых людей важно продемонстрировать понимающее и неосуждающее отношение. Надлежащее обучение и консультирование могут помочь молодому человеку принять осознанное и добровольное решение по поводу контрацепции. Собеседник должен быть уверен, что он выбрал для себя наиболее приемлемое и современное контрацептивное средство.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сохранение репродуктивного здоровья подростков направлено на предупреждение отчаянных, необдуманных поступков (убеждение, персонализированная базовая целенаправленная информация о сексуальности и фертильности), предохранение от нежеланной беременности (использование контрацепции) и профилактику инфекций, передаваемых половым путем [2, 3].



Возрастающая потребность в контрацепции у подростков и молодых девушек обусловлена особенностями физиологии и психологии современного человека. Сексуальная активность, как правило, выше у девочек с овуляторными менструальными циклами и хорошо развитыми вторичными половыми признаками. Именно эти девушки чаще приобретают сексуальный опыт в подростковом возрасте, в первые 2–3 года после менархе, когда беременность не только нежелательна, но и может быть опасной для их здоровья.

Молодые люди имеют ряд существенных особенностей социального общения и сексуального поведения, что важно учитывать при выборе методов контрацепции. Подростки могут действовать импульсивно и эмоционально, не задумываясь о последствиях, они легко поддаются влиянию сверстников, хотят быть взрослыми и действовать как взрослые, проявляют любопытство по отношению к сексу и заинтересованы в экспериментах, они также могут стараться скрыть факт своей сексуальной активности и от ближайшего взрослого окружения. Препятствовать использованию любой контрацепции могут различные факторы. Среди них низкий уровень информированности, неправильное представление о фертильности при нерегулярных менструациях, «мифы» об отрицательном влиянии на здоровье, ненадежности и сложности применения противозачаточных средств, нетерпимость к любым побочным эффектам, собственная психологическая неподготовленность, отсутствие дополнительной мотивации, неумение договариваться с сексуальным партнером [4]. Способность к зачатию у современных молодых людей в течение первого года сексуальных отношений без использования контрацепции выше, чем во все последующие годы фертильного периода жизни (индекс Перля равен 80–90). В результате у 95,8% девочек в возрасте до

14 лет и у 70,3% девушек в возрасте 15–17 лет первые беременности заканчиваются абортom [5]. К сожалению, в России более половины молодых женщин, перенесших аборт, в дальнейшем продолжают сексуальные контакты без использования надежной контрацепции, что свидетельствует об отсутствии желания самообразования и о слабой просветительной работе медицинского персонала и общества в целом [3].

В этой связи крайне важно, чтобы специалист-консультант был уверен в том, что сексуально активные молодые люди имеют право использовать любой метод контрацепции и должны иметь к нему доступ. ВОЗ и коллегия ведущих российских специалистов подчеркивают тот факт, что подростки должны иметь свободу выбора. Возраст сам по себе не должен быть медицинской причиной исключения какого-либо метода из перечня контрацептивных мероприятий для подростков и молодежи. Критерии выбора метода контрацепции, которые предлагаются для взрослых, действительны и для молодых людей.

Помимо беседы при решении вопроса о виде и режиме контрацепции, обязательным этапом консультирования сексуально активных подростков и молодых людей является клиническое обследование, которое не должно быть сложным и продолжительным. В международных клинических рекомендациях по обследованию перед использованием любой контрацепции спектр медицинского обследования ограничен детальным сбором личного и семейного анамнеза, вычислением индекса массы тела и двукратным измерением артериального давления. По показаниям может быть проведено исследование мочи или влагалищного мазка на хламидиоз. Мануальное и визуальное обследование молочных желез и малого таза не является обязательным, цитологическое исследование мазков по Папаниколу не рекомендуется проводить женщинам в возрасте до 21 года [6, 7].

В настоящее время существует множество контрацептивных средств и методов, используемых сексуально активными молодыми людьми: барьерные методы, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагенные оральные контрацептивы, гормональные рилизинг-системы в виде влагалищного кольца, кожного пластыря, внутриматочной спирали, имплантатов. К контрацептивным средствам, использование которых связано с локальным интравагинальным введением, относятся презервативы, диафрагмы, колпачки, спермициды и влагалищное кольцо с гормональными компонентами. Презервативы бывают мужскими и женскими. Мужские презервативы (полиуретановые и латексные) на сегодняшний день являются наиболее популярными средствами контрацепции в мире. Недавно появились гелевые презервативы с памятью формы, наносимые на всю поверхность полового члена примерно за 10 минут перед коитусом с помощью аэрозольного баллона. Женский презерватив представляет собой цилиндр, его закрытый конец имеет кольцо, которое располагается в области шейки матки и вводится до начала полового акта. Они доступны и удобны при нерегулярных сексуальных контактах.

Презерватив – это единственный метод контрацепции, который предохраняет от заболеваний, передающихся половым путем, в первую очередь СПИДа, гепатита В и С, сифилиса, ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний шейки матки, гортани и прямой кишки [4, 8]. Презервативы остаются популярными в молодежной среде даже при постоянном использовании высоконадежных гормональных контрацептивов.

Эффективность презервативов зависит от согласованности партнеров и при правильном применении может приближаться к 100%, при этом резко снижаясь при несоблюдении инструкции

по применению. При типичном использовании мужских презервативов индекс Перля может достигать 15–18, а женских – 21 [9]. Современные презервативы не способствуют снижению чувствительности при половом контакте и практически не вызывают аллергии на латекс, смазку и спермицидные компоненты.

Диафрагма представляет собой куполообразную латексную (резиновую) чашечку диаметром 50–105 мм, которая вводится во влагалище до полового акта и закрывает шейку матки. В основании купола находится покрытая резиной металлическая пружина плоской, спиралеобразной или дугообразной формы. Диафрагма является емкостью для спермицида. Диафрагму нужно вводить во влагалище не ранее чем за 6 часов до полового акта и не следует извлекать в течение 6 часов после него. Если с момента введения диафрагмы до полового акта прошло более 6 часов, необходимо ввести дополнительную дозу спермицида во влагалище. Диафрагма не должна находиться во влагалище более 24 часов. Перед каждым повторным половым актом требуется введение дополнительной дозы спермицидного крема или геля. Эффективность использования диафрагмы составляет около 80–90% и незначительно повышается при совместном применении со спермицидами. К недостаткам метода, помимо необходимости подбора диафрагмы акушером-гинекологом, относят связь применения метода с половым актом, а также специальный уход за диафрагмой после каждого полового акта. При несоблюдении правил личной гигиены возможно возникновение инфекции мочевыводящих путей. Использование диафрагмы противопоказано при индивидуальной непереносимости материала, из которого сделана диафрагма, и спермицида, при наличии хронической инфекции мочевыводящих путей, при анатомических изменениях влагалища (сужение, аномалии развития), в течение 12 недель после родов,

при наличии менструации или маточного кровотечения. К очень редким осложнениям использования диафрагм относится синдром токсического шока.

Колпачки отличаются от диафрагмы размерами и надеваются непосредственно на влагалищную часть шейки матки. Они обладают своеобразным «присасывающим» эффектом и удерживаются на нужном месте, создавая механическое препятствие для попадания сперматозоидов в матку и маточные трубы. Колпачок вводится во влагалище непосредственно перед половым актом самой женщиной и может быть оставлен, в отличие от диафрагмы, на более длительный срок, но не дольше чем на 36–48 часов.

На сегодняшний день существует три основных типа влагалищных колпачков, используемых в гинекологической практике. Мягкий колпачок Прентифа имеет достаточно твердый наружный ободок и выемку вокруг него. Такое строение обеспечивает наилучшее прилегание к шейке матки. Колпачки Прентифа бывают разных размеров (22, 25 и 31 мм). Колпачок Вимуля имеет больший диаметр (42, 48 и 54 мм), поэтому он прилегает не к шейке матки, а к влагалищному своду, благодаря чему может использоваться теми женщинами, которые имеют асимметрию или другие отклонения в строении матки. Недостатком колпачка является наличие довольно острого края ободка, который при ненадлежащем использовании может нанести женщине травму. Колпачок Думаса также прикрепляется к влагалищному своду, но он по строению неглубокий и более плотный. Этот вариант колпачков рекомендуется женщинам с нестандартными размерами и формой шейки матки. Все колпачки, как и диафрагмы, требуют специального ухода и хранения, и если соответствующие требования не соблюдаются, их контрацептивная эффективность значительно снижается. Более того, возможно развитие вагинитов,

цервицитов и даже синдрома токсического шока.

Использование шеечных колпачков может вызывать неприятные ощущения от присутствия инородного тела, особенно в самом начале применения, возможно снижение сексуальных ощущений во время полового акта. У некоторых женщин после длительного применения появляется раздражение кожи. Важно помнить, что колпачки дают женщине определенную защиту от инфекций, передаваемых половым путем, но, в отличие от презервативов, они не защищают от вирусных поражений (вируса гепатита, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы человека, вируса простого герпеса).

В настоящее время популярность колпачков несколько увеличилась в странах Европы и Америке. В России этот вид внутривлагалищных контрацептивов остается маловостребованным.

Спермициды относятся к средствам контрацепции, которые используются женщиной и должны применяться непосредственно перед половым контактом. Спермициды – это химические вещества (бензалкония хлорид и ноноксинол-9), инактивирующие или разрушающие мембраны сперматозоидов. После публикаций, представивших данные о возможности потенцирования внутриклеточной инвазии вируса иммунодефицита человека при применении ноноксинола-9, преимущественно стали применяться спермициды с хлоридом бензалкония. Предпочтительно использовать спермициды одновременно с диафрагмой, колпачком или презервативом, поскольку это значительно повышает контрацептивную эффективность.

Спермициды выпускаются в виде аэрозолей (пены), вагинальных таблеток, суппозиториев или растворяющейся пленки, крема, геля или губки. Аэрозоли (пены) и губки эффективны сразу после введения, пенящиеся вагинальные таблетки и суппозитории требуют введения за 15 минут до начала



полового акта, растворяющиеся вагинальные суппозитории, как и вагинальные таблетки, требуют введения за 10–15 минут до начала полового акта. Спермицидные гели обычно используются только в сочетании с диафрагмой. Очень важно следовать рекомендациям производителя спермицида по правильному использованию и хранению препарата. При использовании препарата наружный туалет половых органов возможен только чистой водой или при помощи пенящегося средства, не содержащего мыла и сочетающегося с местными противозачаточными средствами на основе бензалкония хлорида. В период использования препаратов бензалкония хлорида, в том числе тампона, не рекомендуется принимать ванны, купаться в любых водоемах. Любое лекарственное средство, введенное интравагинально, может инактивировать препарат. Эффективность спермицидов в молодежной среде составляет 82% при правильном применении и 72% при типичном применении [10]. Этот метод контрацепции можно использовать сразу с началом половой жизни. К положительным свойствам спермицидов можно отнести отсутствие влияния на здоровье женщины, а также некоторый защитный эффект в отношении инфекций, передаваемых половым путем. Среди недостатков метода можно выделить необходимость использования при каждом половом контакте; снижение спонтанности сексуальных отношений (действие некоторых форм препарата начинается через 5 или 15 минут после введения); возможность аллергической реакции, зуда, жжения в области наружных половых органов обоих партнеров. Спермициды не показаны к применению при эктопии шейки матки, цервицитах, вагинитах, сальпингоофоритах, аномалиях развития, затрудняющих их введение. Особое место среди внутривлагалищных контрацептивов занимает НоваРинг®, представляющий

собой очень гибкое и эластичное кольцо, которое при введении во влагалище максимально «подстраивается» под контуры тела. При этом за счет округлой формы оно надежно фиксируется во влагалище, занимая оптимальное положение. Кольцо НоваРинг® легко вводится и без затруднений удаляется самой женщиной. Оболочка кольца состоит из специального гипоаллергенного материала – этиленвинилацетата (ethylene vinyl acetate, EVA), который широко используется в медицинской практике для изготовления различных имплантатов. В структурную решетку EVA включены молекулы этинилэстрадиола и этоноргестрела. Последний является прогестагеном с биологически активной формой 3-кетодезогестрела. Активные ингредиенты равномерно распределены внутри кольца таким образом, что не образуют внутри него резервуара. Пусковым моментом начала работы кольца является изменение градиента концентраций при введении его во влагалище. Кроме того, необходимым условием работы кольца является температура тела. При этом изменение температуры тела при воспалительных заболеваниях не влияет на контрацептивную эффективность кольца. Сложная система мембран обуславливает постоянное выделение строго определенного количества гормонов в течение всего времени использования. Ежедневно в сосудистую сеть влагалищных стенок поступает 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела, что позволяет считать НоваРинг® влагалищной рилизинг-системой. Положение кольца во влагалище не влияет на скорость высвобождения гормональных компонентов [11]. Комплаентность при использовании кольца НоваРинг® достаточно высока, нежелательные побочные эффекты (мастодиния, тошнота или головные боли) встречаются редко, кольцо не оказывает влияния на массу тела [12]. Каждое кольцо НоваРинг® предназначено для одного цикла использования; один цикл состоит

из 3 недель использования кольца и недельного перерыва. После введения кольцо должно оставаться на месте в течение трех недель, затем удалено в тот же самый день недели, в который было введено. Вагинальное введение имеет определенные преимущества по сравнению с пероральными и подкожными методами. Размер, положение, кровоснабжение и иннервация верхней части влагалища, мышечные сфинктеры на входе обуславливают возможность введения контрацептивного кольца во влагалище. Верхние три четверти влагалища главным образом иннервируются вегетативными нервными волокнами, относительно нечувствительными к тактильным раздражениям и температуре. Именно поэтому женщина не чувствует инородные предметы, такие как тампоны или контрацептивное кольцо. Обильное кровоснабжение обеспечивает быстрое попадание вагинально введенных препаратов в кровь, минуя эффект первого прохождения через печень. Отсутствие этапа прохождения через желудочно-кишечный тракт исключает взаимодействие с любыми другими принимаемыми пероральными препаратами и позволяет избежать развития побочных эффектов от контакта слизистой оболочки желудка с половыми стероидами [13]. R. Sitruk-Ware и соавт. не обнаружили связь между путем введения этинилэстрадиола и его влиянием на параметры гемостаза и эстроген-чувствительные белки печени при кратковременном использовании (гормон назначался вагинально и перорально в дозе 15 мкг/сут в течение 21 дня) [14]. Повышение биодоступности и длительное стабильное выделение гормонов при парентеральном введении позволяют использовать их в более низкой дозе, что также уменьшает вероятность появления побочных эффектов и повышает приемлемость препаратов. Известно, что чем меньше доза эстрогенов, входящих в состав комбинированных оральных

контрацептивов, тем хуже контроль цикла, чаще наблюдаются скудные кровяные выделения.

Были проведены сравнительные исследования, в которых влагалищное кольцо НоваРинг® сравнивалось с комбинированными оральными контрацептивами, в состав которых входит 15, 20 и 30 мкг этинилэстрадиола. Частота контрацептивных неудач при применении влагалищных колец оказалась сравнима с таковой при приеме комбинированных оральных контрацептивов [12, 15].

Благодаря постоянной концентрации гормонов в крови при использовании кольца НоваРинг® у женщин реже возникали кровяные нерегулярные выделения, чем при применении комбинированных оральных контрацептивов [16]. Уже в первом цикле использования кольца НоваРинг® кровяные выделения отмечали только 5% женщин, в то время как при использовании 15 мкг комбинированных оральных контрацептивов – 40% [17, 18].

Исследования, проведенные в 52 центрах мира (n = 2322), свидетельствовали об отсутствии изменений в цитологических мазках шейки матки и микробиоценоза влагалища у 97,2% женщин, использовавших НоваРинг® в течение года. У некоторых женщин отмечалось улучшение показателей цервикальной цитологии при использовании кольца НоваРинг® [19]. Кроме того, применение кольца НоваРинг® не вызвало увеличения количества вагинитов. Случаи вагинитов, отмеченные во время использования кольца НоваРинг®, соответствуют общепопуляционным. Через 6 месяцев использования кольца НоваРинг® при микроскопическом исследовании нормоценоз был выявлен у 56,6% женщин и был преобладающим, промежуточный тип мазков – у 26,6%, воспаление и дисбиоз – у 10 и 6,6% женщин соответственно. По результатам кольпоскопического исследования, признаки эпителизации эктопии шейки матки были оп-

ределены у 60% женщин, использовавших НоваРинг®, при этом наблюдалось появление большого количества протоков открытых желез, увеличение числа закрытых желез, метапластический эпителий, островки железистого эпителия, а также уменьшение площади самих эктопий шейки матки. По данным цитологических мазков с шейки матки, I тип мазка был у 70% женщин, II тип – у 30% женщин, использовавших кольцо [20].

По результатам проведенного в 2004 г. исследования, 78,5% женщин отметили, что влагалищное кольцо НоваРинг® положительно повлияло на их сексуальную жизнь, еще 13,3% опрошенных – что оно доставляло дополнительные положительные сексуальные ощущения. Почти 60% женщин никогда не ощущали кольцо во время полового акта. Остальные женщины отметили, что эти ощущения можно было определить нейтральными или даже приятными [21].

Российские сексологи и итальянские гинекологи предположили, что НоваРинг® можно считать физиологическим стимулятором для женщин, так как кольцо оказывает незначительное трение на стенки влагалища, тем самым стимулируя положительные ощущения при половом контакте, а гормоны способствуют увеличению секреции вагинальной смазки.

По результатам исследования Ю.А. Гуркина и А.Д. Зернюк, 77% молодых женщин считают НоваРинг® лучшим методом контрацепции. По мнению авторов, влагалищная рилизинг-система НоваРинг® наиболее предпочтительна у стартующих юных пользовательниц, так как имеет меньший процент негативной оценки со стороны участниц исследования (21,5%) и отказа от дальнейшего использования (18,2%), а также меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с оральными и трансдермальными методами гормональной контрацепции. Через 3 и 6 месяцев использования девушки были

довольны (46–54%) или очень довольны (50–53%) кольцом. Все участницы исследования высказали желание порекомендовать его своим подругам. Более половины девушек указали, что им понравилось пользоваться кольцом, так как не нужно было заботиться о контрацепции в течение 3 недель, а более 15% девушек отметили легкость введения контрацептива [22].

В настоящее время ведутся разработки подобных влагалищных рилизинг-систем, рассчитанных на использование без замены в течение 1 года, однако эти средства пока отсутствуют на нашем рынке. Таким образом, на современном рынке контрацептивов широко представлены внутривлагалищные средства. Молодые сексуальные партнеры имеют право выбрать любое из описанных выше средств, в том числе в комбинации друг с другом. Принимая во внимание важную роль в выборе подростками методов контрацепции социальных и поведенческих факторов, максимальный риск наступления незапланированной беременности и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, предпочтительным выбором является сочетание высоконадежной гормональной контрацепции и барьерных методов. Учитывая то, что молодые люди предпочитают не ежедневные, а пролонгированные, удобные в применении ультрамикродозированные методы контрацепции, выбор, например, влагалищного контрацептивного кольца вполне обоснован.

Особое внимание следует уделить квалифицированному консультированию подростков по вопросам контрацепции. Необходимо объяснить подросткам и молодым людям преимущества и недостатки каждого метода, сформировать адекватное возрасту, психофизическому развитию и сексуальной активности правильное контрацептивное поведение, поддержать и деликатно скорректировать сделанный клиентом выбор. ♡

НОВАРИНГ®

Попробовав однажды —
полюбит навсегда

НоваРинг® для Врача:

- Единственный контрацептив с режимом «один на месяц»
- Высокий уровень соблюдения режима использования⁶
- Минимум побочных эффектов⁷
- Низкий процент отказа⁵

Женщины, использующие
НоваРинг®, в два раза БОЛЬШЕ
удовлетворены, чем женщины,
использующие КОК¹

НоваРинг® для Вашей пациентки:

- Один на месяц — удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка²
- 99% эффективность³
- Простота и удобство в использовании^{2,3,5,7}
- Минимальная доза гормонов²
- Отличный контроль цикла⁴



Избранная информация из инструкции по медицинскому применению препарата НоваРинг®.

Этоногестрел 11,7 мг, Этинилэстрадиол 2,7 мг

(на одно вагинальное кольцо).

Показания к применению: Контрацепция.

Способ применения и дозы: женщина может самостоятельно ввести НоваРинг® во влагалище.

После введения кольцо должно находиться во влагалище постоянно в течение 3 недель. НоваРинг® следует удалять через 3 недели в тот же день недели, когда оно было введено во влагалище. После недельного перерыва вводят новое кольцо.

Противопоказания: венозный тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоз/эмболия легочной артерии (в настоящее время или анамнезе); артериальный тромбоз, включая инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и/или предвестники тромбоза, включая стенокардию, транзиторную ишемическую атаку (в том числе в анамнезе); пороки сердца с тромбогенными осложнениями; изменение показателей крови, свидетельствующие о предрасположенности к развитию венозного или артериального тромбоза, включая повышенную резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; артериальная гипертензия (систолическое давление >160 мм рт.ст. или диастолическое давление >100 мм рт.ст.); сахарный диабет с поражением сосудов; панкреатит в т.ч. в анамнезе, в сочетании с выраженной гипертриглицеридемией; тяжелые заболевания печени, до нормализации показателей ее функции; опухоли печени (в том числе в анамнезе); гормонозависимые злокачественные опухоли (например, рак молочной железы), установленные, предполагаемые или в анамнезе; кровотечение из влагалища неясной этиологии; гиперчувствительность к любым компонентам препарата НоваРинг®; беременность (в том числе предпологаемая); период лактации; хирургические вмешательства с последующей длительной иммобилизацией; курение (15 и более сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. **Особые указания:** при наличии любых из перечисленных ниже состояний заболеваний или факторов риска врач должен тщательно взвесить соотношение пользы и риска приема НоваРинг®. С осторожностью НоваРинг® может использоваться в следующих случаях: венозные или артериальные тромбозы (у братьев и сестер и/или родителей); ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²); дислипотеинемия; варикозная болезнь (в сочетании с тромбозом поверхностных вен); фибрилляция предсердий; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; эпилепсия; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); серповидно-клеточная анемия; врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора); хлостаз; фибромиома матки; фиброзно-кистозная мастопатия; состояния, затрудняющие использование вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры; спайки во влагалище; курение (менее 15 сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. Следует иметь в виду, что НоваРинг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний. **Взаимодействие:** возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, которое может привести к усилению клиренса половых гормонов. При лечении любым их перечисленных средств женщине следует временно пользоваться барьерным методом контрацепции в сочетании с НоваРинг® или выбрать другой метод контрацепции. **Беременность и кормление грудью:** НоваРинг® противопоказан во время беременности. В случае наступления беременности препарат следует удалить. Препарат НоваРинг® противопоказан в период грудного вскармливания. Его состав может влиять на лактацию, уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут экскретироваться с молоком. **Побочные эффекты:** при применении препарата могут отмечаться побочные эффекты, встречающиеся с различной частотой: часто (более 1/100), редко (менее 1/100, более 1/1000), очень редко (менее 1/1000). Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: вагинальная инфекция (кандидоз, вагинит), увеличение массы тела, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, боль в малом тазу, выделения из влагалища, выпадение вагинального кольца.

Литература

1. Schaffer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*, 2006; 73:488-492.
2. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №6, 2006, стр. 54-57.
3. Ahrendt H-J et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*, 2006; 74:451-457.
4. Millsom T et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction* 2006; 21(9):2304-2311.
5. Lette I et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*, 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadottir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-395.
7. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67: 187-94

НОВАРИНГ®
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки



ООО «MCD 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

Литература

1. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Switzerland: WHO, 2010. 121 p.
2. Adolescent Friendly Health Services – An Agenda for Change / Ed. by P. McIntyre. Switzerland: WHO, 2002. 48 p.
3. Итоговый отчет Выборочного обследования репродуктивного здоровья населения Российской Федерации. М., 2012. 58 с.
4. Лордкипанидзе Б.А., Уварова Е.В., Сырцева Л.Е. Современная концепция подхода к проблеме репродуктивного здоровья и инфекций, передаваемых половым путем, у подростков и молодежи // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 1. С. 12–23.
5. Уварова Е.В. Проблемы подростков и молодежи в аспекте демографической и социальной безопасности России // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 6. С. 16–32.
6. Trussell J. Contraceptive efficacy // Contraceptive Technology / Ed. by R.A. Hatcher, J. Trussell, A.L. Nelson et al. 20th ed. N.Y.: Ardent Media, 2011. P. 777–861.
7. Westhoff C.L., Jones H.E., Guiahi M. Do new guidelines and technology make the routine pelvic examination obsolete? // J. Womens Health (Larchmt.). 2011. Vol. 20. № 1. P. 5–10.
8. Oxford Handbook of Genitourinary Medicine, HIV and Sexual Health / Ed. by R. Pattman, N. Sankar, B. Elawad. London: Oxford University Press, 2005. 656 p.
9. Contraceptive choices for young people / Clinical Effectiveness Unit. London: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2010. 26 p.
10. Trussell J. Contraceptive failure in the United States // Contraception. 2011. Vol. 83. № 5. P. 397–404.
11. Madden T., Blumenthal P. Contraceptive vaginal ring // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 50. № 4. P. 878–885.
12. Ahrendt H.J., Nisand I., Bastianelli C. et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirene // Contraception. 2006. Vol. 74. № 6. P. 451–457.
13. Elkind-Hirsch K.E., Darensbourg C., Ogden B. et al. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive // Contraception. 2007. Vol. 76. № 5. P. 348–356.
14. Sitruk-Ware R., Plu-Bureau G., Menard J. et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 6. P. 2074–2079.
15. Branche V., Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review // Contraception. 2010. Vol. 82. № 5. P. 418–427.
16. Van den Heuvel M.W., van Bragt A., Alnabawy A.K. et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulation: the vaginal ring, the transdermal patch and oral contraceptive // Contraception. 2005. Vol. 72. № 3. P. 168–174.
17. Lopez L.M., Grimes D.A., Gallo M.F. et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 17. № 3. CD003552
18. Milsom I., Lete I., Bjertnaes A. et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. № 9. P. 2304–2311.
19. Novak 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.
20. Егорова А.Т., Базина М.И., Коржова И.Н. Влияние гормональной влагалищной рилизинг-системы НоваРинг на состояние доброкачественных заболеваний шейки матки и микробиотоза влагалища // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 3. С. 178–181.
21. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы // Гинекология. 2005. Т. 7. № 1. С. 41–44.
22. Гуркин Ю.А., Зернюк А.Д. Дифференцированный подход при подборе гормональных контрацептивов для юных женщин // ОРЖИН. 2009. № 4. С. 11–16.

Intravaginal contraceptives in adolescents and young adults: advantages of vaginal contraceptives

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

The article addresses the choice of optimal contraceptives for adolescents and young adults. In this population, expert counseling is of great significance for shaping age-appropriate contraceptive behaviors with regard to adolescents' somatomental development and sexual activity. Neither contraception type is contraindicated in young people. The author analyzes advantages and limitations of commercially available vaginal contraceptives (condoms, diaphragms, cervical caps, spermicides, hormonal vaginal ring). Considering the fact that adolescents and young adults have very high risk of unintended pregnancy and sexually transmitted diseases, combined contraception is recommended (barrier methods + highly-reliable hormonal contraceptives).

Key words: adolescents, contraception, condoms, diaphragms, cervical caps, spermicides, hormonal vaginal ring



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)

Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины

Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков

Адрес для переписки: Наталья Игоревна Тапильская, tapnatalia@yandex.ru

В статье обсуждаются вопросы адекватной нутритивной поддержки беременности. Подчеркивается необходимость дополнительного применения специально разработанных для использования в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации комплексов, содержащих витамины и микроэлементы, в том числе фолиевую кислоту и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Оптимальное поступление микронутриентов позволяет снизить риск преждевременных родов, врожденных пороков развития и акушерских осложнений.

Ключевые слова: патология беременности, гомоцистеин, метафолин, полиненасыщенные жирные кислоты

Введение

Во время беременности и лактации значительно возрастает потребность женщины в макро- и микронутриентах. Однако повсеместное распространение продуктов быстрого приготовления, а также замороженных, генномодифицированных, но экономически доступных продуктов значительно ухудшает качество питания и не покрыва-

ет текущей потребности. Именно поэтому вопрос о целесообразности назначения беременным и кормящим женщинам витаминно-минеральных комплексов не вызывает сомнения.

Профилактическая роль фолатов во время беременности

Гомоцистеин незаменим в обменных процессах, которые обеспечивают ряд важнейших для

организма функций: перенос метильной группы, востребованной в реакциях метилирования, образование цистеина, глутатиона, гепарина, гепаран-сульфата и хондроитин-сульфата, а также активных фолатов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот [1, 2]. Метионин и гомоцистеин постоянно превращаются друг в друга в замкнутом цикле, который возможен только благодаря поступлению метильных групп из цикла обмена фолатов. При дефиците фолатов или нарушении их обмена процесс метилирования гомоцистеина в метионин нарушается. В результате метионина, необходимого для значительного числа биологически важных процессов, не хватает, а гомоцистеин накапливается в избыточных количествах и оказывает токсические эффекты на целый ряд тканей в организме. Так, гомоцистеин может беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод. Нарушения плацентации и фетоплацентар-



ного кровообращения могут быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и гестоза в результате дефектов имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [3]. Доказано, что гипергомоцистеинемия на самых ранних стадиях беременности (3–4-й неделе внутриутробного развития) является одной из причин анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (*spina bifida*), а также расстройств аутистического спектра (синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ангельмана). Кроме того, гипергомоцистеинемия способствует развитию врожденных пороков сердца и дефектов нижних конечностей [4]. На более поздних стадиях беременности гипергомоцистеинемия может стать причиной развития хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к снижению генетически детерминированной массы плода и функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного, а также развитию целого ряда осложнений периода новорожденности [5]. В человеческом геноме были идентифицированы 89 генов, кодирующих флавопротеины. С позиции генно-белкового центра функциональная недостаточность или, в редких случаях, гиперактивность большей части ферментов данной группы (в настоящее время их 77) проявляется в виде патологии. Флавоэнзимы принимают участие в синтезе других ферментов и гормонов, а также играют важную роль в обмене гомоцистеина и кобаламина. Гомоцистеиновый обмен опосредован участием флавопротеинов, обеспечивающих два основных процесса его метаболизма: реметилирование и транссульфурирование [6]. Реметилирование гомоцистеина происходит с помощью V_{12} -зависимой метионин-синтазы. Донором метильной группы в этой реакции служит 5-метилтетрагидрофолат, который обра-

зуется из 5,10-метилентетрагидрофолата в необратимой реакции, катализируемой V_{12} -зависимой метилентетрагидрофолатредуктазой (methylenetetrahydrofolate reductase, МТНФР). Результатом реакции является образование метионина и тетрагидрофолата. Нарушения процесса реметилирования наблюдаются при дефиците кобаламина и/или фолатов. Эти нарушения могут быть связаны с генетической вариабельностью ферментов фолатного цикла, самым значимым из которых является полиморфизм гена, кодирующего фермент МТНФР. Имеется более 25 значимых мутаций гена МТНФР, наиболее изученной из которых является замена в геноме цитидина в 677-м положении на тимидин (С677 → Т). Частота этой мутации, впервые описанной в 1988 г. [7, 8], колеблется в разных регионах и среди различных этнических групп. Так, у представителей негроидной расы она отсутствует, а у европейцев в среднем составляет от 10 до 20%. В российской популяции 10–12% людей имеют гомозиготный рецессивный вариант дефектного гена, кодирующего синтез МТНФР, в связи с чем активность фермента, ответственного за усвоение фолиевой кислоты, у этой группы снижена на 70%. Еще 40–50% людей имеют гетерозиготное носительство дефектного гена. В этой группе активность фермента снижена на 30%. Почти у половины беременных 40% суточной дозы фолиевой кислоты не усваивается из пищи. У первобеременных группы риска по развитию преэклампсии дефицит фолатов составляет примерно 30% суточной нормы, а при сочетании с мутациями гена, кодирующего МТНФР, возрастает до 60%. В то же время у беременных с умеренной преэклампсией частота мутаций в изучаемом локусе составила 64%, и данные мутации были обнаружены практически у всех пациенток с тяжелой преэклампсией [1]. Для процесса реметилирования гомоцистеина также важен вита-

мин V_{12} , поскольку его дефицит ведет к так называемой фолатной ловушке. Как уже упоминалось, источником метильной группы для кобаламинзависимой метионинсинтазы является 5-метилтетрагидрофолат. Это единственная известная метаболическая реакция в организме человека, связывающая два витамина. При недостатке кобаламина и достаточном количестве фолатов наблюдается дефицит биологически активного тетрагидрофолата. 5-метилтетрагидрофолат не может ни превратиться в тетрагидрофолат, ни вернуться в 5,10-метилентетрагидрофолат, то есть находится в своеобразной ловушке [1]. Основными мишенями патологических эффектов при гипергомоцистеинемии в эндотелии являются эндотелиальный гиперполярирующий фактор (endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF) и оксид азота. В серии экспериментальных работ продемонстрировано, что введение гомоцистеина в культуру эндотелиальных клеток ведет к значительному снижению продукции EDHF и донатора NO нитрозотиола [9]. При гипергомоцистеинемии имеет место разобщение реакции формирования оксида азота, что уменьшает продукцию этого важнейшего вазодилатора и антиагреганта. По данным ряда авторов, при гипергомоцистеинемии реализуется системный воспалительный ответ за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности, ряда хемокинов, изменяющих адгезивные и функциональные свойства лейкоцитов, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 типа, а также происходит усиление экспрессии сосудистой клеточной молекулы адгезии (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), играющей важную роль в накоплении мононуклеарных клеток на клетках эндотелия [10]. Большая часть гомоцистеина находится в связи с белками и в форме дисульфидов. Проникая в клетку, окисленные формы гомоцистеина вновь переходят

в гомоцистеин, способный повреждать внутриклеточные структуры. Имеются сведения о том, что наличие активной тиоловой группы делает гомоцистеин агентом, способным самостоятельно вступать в комплексные взаимоотношения с другими белками организма, вследствие чего происходит так называемое N-гомоцистеинирование этих белков. Данные изменения протейных комплексов приводят к их конденсации с возможной амилоидогенной конверсией, в результате образуются протеинные структуры, обладающие аутоантителными свойствами и способные вызывать образование аутоантител. Наиболее часто образуются комплексы гомоцистеина с альбумином, гемоглобином, фибронектином, фактором V, аннексином [11].

Гомоцистеин в избыточных концентрациях приводит к угнетению Na/K-АТФазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличению внутриклеточной концентрации натрия, электролитным нарушениям, последние вызывают вазоконстрикцию и становятся значимым элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза как артериальной гипертензии, так и преэклампсии [12, 13]. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют, что при беременности изменяется активность Na/K-АТФазы и угнетение альфа-1-субъединицы этого фермента приводит к повышению внутриклеточного натрия, что потенцирует вазоспазм при преэклампсии [14]. Снижение активности Na/K-АТФазы способствует активации Th1-зависимой дифференцировки клеток, блокируя переключения иммунного ответа с Th1- на Th2-тип. Преобладание Th1 иммунного ответа при беременности приводит к неполноценной инвазии цитотрофобласта. При гипергомоцистеинемии за счет дисрегуляции на уровне иммунологического взаимодействия, сосудистого русла и системы гемостаза процесс инвазии цитотрофобласта отличается

неполноценностью. Таким образом, при гипергомоцистеинемии иммунологические нарушения трансформируются в патологию микроциркуляции в системе маточно-плацентарного кровотока. Считается, что именно недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий инициирует гестоз у беременных [14, 15].

При увеличении концентрации гомоцистеина нарушаются вазомоторная, гемостатическая и адгезионная функции эндотелия, поэтому гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии на любом сроке беременности, которая во второй половине беременности может проявляться в виде нефропатии, преэклампсии и эклампсии [5, 16]. Наиболее тяжелые последствия модификации белков при гипергомоцистеинемии выражаются в активации каскада специфичных для данных клеток воспалительных белков, нарушении синтетических процессов. Окисление гомоцистеина не только способствует образованию гомоцистеина, имеющего прямой цитотоксический эффект, но и инициирует формирование активных кислородных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу. Длительно существующая метаболическая дисрегуляция вместе с оксидативным стрессом может вызывать клеточный апоптоз, что особенно важно для развивающихся (фетальных) тканей и тканей с высоким уровнем метаболизма [17]. Один из метаболитов данной аминокислоты – гомоцистеин-тиолактон, представляющий собой высокореактивный тиоэфир, – способен ацетилировать любую свободную аминогруппу, он может образовывать достаточно прочные связи с другими белками организма, изменяя их структуру и функциональные свойства [18]. В эксперименте на грызунах гомоцистеин-тиолактон демонстрирует нейротоксические свойства, вызывая эпилептические припадки у лабораторных

животных и нейродегенеративные изменения [19]. Немецкими учеными в эксперименте было установлено изменение электрофизиологических свойств клеток в культуре нейронов гиппокампа при введении гомоцистеина [20]. Данные изменения объясняют эксайтотоксические и судорожные свойства метаболитов гомоцистеина [21].

В эксперименте на культуре клеток нейробластомы – одной из моделей для изучения развивающейся нейральной ткани – гомоцистеин проявлял выраженные нейротоксические свойства. Так, отмечено значительное снижение активности клеточной АМФ-активируемой протеинкиназы, ключевого фермента энергетического обмена клеток, которая также опосредованно, через фосфорилирование ключевых ферментов метаболизма клеточного цикла, участвует в контроле стабильности генома. Кроме того, выявлен апоптоз нейральных клеток за счет внутриклеточного оксидативного стресса, связанного с повышением активности НАДФ-оксидазы [22]. У детей, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, наблюдается отставание в умственном и физическом развитии [5].

Поскольку гомоцистеин и продукт его аутоокисления гомоцистеиновая кислота относятся к токсическим структурным аналогам глутамата, вероятной мишенью для их токсического действия являются глутаматные рецепторы, в первую очередь ионотропные NMDA-рецепторы. Глутамат – один из основных нейромедиаторов в центральной нервной системе, обеспечивающий передачу электрического сигнала в синапсах, которая реализуется через активацию глутаматных рецепторов. В результате эксайтотоксического действия глутамата и/или его аналогов (гомоцистеиновой кислоты) посредством гиперактивации изоформы митогенактивируемой протеинкиназы (ERK1/2) запускаются механизмы апоптоза: повышается



транспорт Ca^{2+} в клетку, блокируется митохондриальный комплекс I, увеличивается активность внутриклеточных протеаз, кальциймодулинзависимых протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз и, как результат, происходит фрагментация ДНК и гибель нейрона [13]. Гипергомоцистеинемия относится к числу важных факторов, обуславливающих когнитивные свойства млекопитающих. Хроническая экспериментальная гипергомоцистеинемия вызывает когнитивные дисфункции, в частности, ухудшение памяти у лабораторных животных [23].

Установлено, что пренатальная гипергомоцистеинемия приводит к окислительному стрессу и активирует апоптоз нейрональных клеток у потомства крыс, а также угнетает экспрессию нейроспецифических адгезивных белков (S-100-бета, GFAP, N-CAM), которые играют важную роль в процессах синаптической пластичности в различных структурах мозга [24].

Совокупность патологических процессов при гипергомоцистеинемии: накопление патогенных субстратов, инактивация метаболических путей, оксидативный стресс, нарушение биосинтетических процессов на клеточном и системном уровнях – запускает эмбриотоксические эффекты и может привести к формированию пороков развития плода [25]. Генетический полиморфизм генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемия, как исход этой аллельной неоднородности, значительно увеличивают риск биполярных расстройств. Так, согласно метаанализу J. Muntjewerff и соавт., при наличии ТТ-генотипа вероятность заболевания шизофренией на 36% выше по сравнению с носителями СС-генотипа [26]. Метаанализ O. Peerbooms и соавт. продемонстрировал, что ТТ-генотип значимо чаще встречается среди пациентов с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией, биполярным расстройством и эндогенной депрессией), чем в груп-

пе психически здоровых лиц [27]. Другие исследователи включают МТНFR 677ТТ в список 16 генов, которые являются генетическими факторами риска шизофрении, а МТНFR – в число 4 генов, которые имеют «сильную степень эпидемиологической вероятности» в отношении шизофрении [26, 28]. Однако, по данным многочисленных исследований, гипергомоцистеинемия отмечается гораздо чаще у пациентов с биполярными расстройствами. По результатам метаанализа J. Muntjewerff и соавт., превышение уровня гомоцистеина плазмы на 5 мкмоль/л увеличивает вероятность шизофрении на 70% [26]. B. Regland и соавт. сообщают, что 45% пациентов с шизофренией, которых они обследовали, имеют не связанную с психофармакотерапией гипергомоцистеинемия [29]. Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и обладает оптимальной биодоступностью. Он представляет собой биологический эквивалент для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокое содержание фолатов в эритроцитах крови, чем фолиевая кислота. Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Для утилизации данной формы фолата в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма.

Не вызывает сомнений важность разработки дополнительных стратегий, обеспечивающих достаточный уровень потребления фолатов женщинами репродуктивного возраста.

Роль полиненасыщенных жирных кислот в питании беременных

На протяжении более двух десятилетий полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) были

Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

объектом пристального внимания ученых различных специальностей. В настоящее время исследованию роли ПНЖК в организме человека посвящено несколько международных проектов. Особый интерес представляют омега-3 ПНЖК (альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая (eicosapentaenoic acid, EPA) и докозагексаеновая (docosahexaenoic acid, DHA)) и омега-6 ПНЖК (линолевая, арахидоновая, докозапентаеновая).

Биологические эффекты, оказываемые ПНЖК, реализуются на клеточном и органном уровнях. Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании липидов клеточных мембран и синтез тканевых гормонов-эйкозаноидов: простаглицлинов, простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Эти вещества играют активную роль в регуляции периферического кровотока, местных клеточных и тканевых функций, иммунном ответе и воспалении, функциональном состоянии тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Однако эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов в противоположность метаболитам из омега-6 ПНЖК [16, 30–32].

Являясь структурным компонентом биологических мембран клеток, омега-3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние:

- на текучесть липидного слоя, проницаемость мембран;
- мембраносвязанную ферментную активность;
- функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов;
- электрофизиологические свойства мембран [16, 30].

Таким образом, ПНЖК оказывают регулирующее влияние на электрофизиологические свойства биомембран и функции мембранных белков, что имеет особое значение для тканей, обладающих высокой электрофизиологической активностью [30, 33, 34].

Недавно открытые и изученные свойства ПНЖК, рассматриваемые с эпигенетических позиций господствующей парадигмы гено-белкового центра: посттрансляционная модификация белков, новые лиганд-белковые факторы регуляции транскрипции генов – свидетельствуют о нераскрытом потенциале функций липидов в целом и ПНЖК в частности [31]. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболического цикла ПНЖК (5-липооксигеназа, циклооксигеназа 2 типа, десатураза), лежит в основе не только нарушений липидного обмена, но и сердечно-сосудистых заболеваний, аллергических реакций, а также связан с риском возникновения некоторых злокачественных новообразований и с неблагоприятным прогнозом их течения [35].

Представляющие особый интерес для врачей клинических специальностей омега-3 ПНЖК, которые подавляют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и фактора роста эндотелиальных клеток (endothelial cell growth factor, ECGF) [36], оказывают влияние на уровень матриксных металлопротеиназ и снижают склонность лимфоцитов к адгезии на поверхности эндотелия [37]. Омега-3 ПНЖК могут рассматриваться как средство профилактики инсулинорезистентности, обусловленной ожирением, но не являются достаточно эффективным средством для ле-

чения сахарного диабета 2 типа [38, 39]. Применение омега-3 ПНЖК эффективно у пациентов с метаболическим синдромом, характеризующимся развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, абдоминального ожирения, повышением уровня триглицеридов (> 150 мг/л), повышением артериального давления более 130/85 мм рт. ст., уровня глюкозы > 110 мг/дл и снижением содержания липопротеинов высокой плотности < 40 мг/дл в плазме крови. Проведенные исследования показали [40], что применение омега-3 ПНЖК (1,1 г EPA и 7 г DHA в сутки) в течение 3 недель снижает уровень инсулинорезистентности за счет повышения чувствительности к инсулину.

Доказано, что прием омега-3 ПНЖК способствует снижению уровня триглицеридов в крови на 25–35% и улучшает переносимость глюкозы, что позволяет рекомендовать омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения метаболического синдрома.

Таким образом, основные механизмы действия омега-3 ПНЖК выражаются в следующем: подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, активация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов непосредственно из омега-3 ПНЖК, снижение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и ИЛ-1-бета, подавление влияния на фактор роста тромбоцитов, уменьшение агрегации тромбоцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов, нормализация липидного обмена.

Несмотря на то что омега-3 ПНЖК являются эффективным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых и аллергических заболеваний [41], исследователи отмечают изменение пищевого поведения в сторону унифицированного, что отражается в снижении потребления продуктов, содержащих необходимое количество омега-3 ПНЖК [42–44]. В этой связи в стратегии

национального здравоохранения некоторых стран в средне- и долгосрочной перспективе определен вопрос обогащения продуктов питания ПНЖК, в том числе с помощью генетической модификации некоторых животных, а также растений, продукты из которых будут содержать достаточное количество EPA и DHA или их прекурсоры [45].

Несомненный интерес для акушерства представляют результаты проспективных когортных многоцентровых исследований, которые подтверждают эффективность применения омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики акушерских осложнений, таких как привычное невынашивание [16, 46], преждевременные роды различного генеза [47], в том числе инфекционного [48], при тромбофилических нарушениях любого генеза [48, 49] с развитием плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития плода, а также при лечении послеродовых депрессий [50–53]. Как показано в эксперименте при воспроизведении гипероксической гипоксии у потомства крыс (со 2-го по 5-й день с момента рождения), уровень гипероксически индуцированного апоптоза нейронов, определенный с помощью микроскопии, TUNEL-метода (terminal deoxynucleotid transferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling) и иммуногистохимического окрашивания активной каспазы-3, был достоверно ниже у особей, рожденных от самок, получавших во время беременности корм, обогащенный омега-3 ПНЖК. Данное исследование демонстрирует, что материнские омега-3 ПНЖК способны защитить развивающуюся центральную нервную систему плода от токсического гипероксического воздействия [54].

G.M. Johnsen и соавт. исследовали влияние ПНЖК (арахидоновой кислоты, EPA, DHA и олеиновой кислоты) на образование нервной трубки из клеток трофобласта HTR8/SVneo на матригеле как условной меры ангиогенеза, а так-



же влияние жирных кислот на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (VEGF и ангиопоэтинподобный белок 4-ANGPTL4), и липидный обмен в этих клетках. DHA, олеиновая кислота и EPA способствовали образованию нервной трубки на 583, 247 и 70% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, DHA стимулировала пролиферацию клеток на 150%. При этом только DHA способствовала повышению уровня экспрессии VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию ANGPTL4. Данное фундаментальное исследование продемонстрировало, что DHA может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в первом триместре беременности [55].

В ходе европейского многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования здоровые беременные женщины основной группы с 20-й недели беременности и до момента родоразрешения ежедневно получали пищевую добавку, содержащую 500 мг DHA, 150 мг EPA, 400 мкг 5-метилтетрагидрофолата. В результате при определении уровней фосфолипидов в крови беременных и в пуповинной крови на 20-й, 30-й неделе беременности, а также в момент родов установлена положительная корреляционная связь между уровнями омега-3 ПНЖК в плазме и мембране эритроцитов матери и плода, причем коэффициент корреляции был выше для мембраны эритроцитов [56].

Исследование, в котором здоровые беременные женщины основной группы ($n = 123$), в отличие от группы сравнения ($n = 61$), начиная с 20-й недели беременности и до момента родоразрешения ежедневно придерживались рыбной диеты с повышенным содержанием DHA и EPA, продемонстрировало снижение плазменной концентрации sICAM-1, отражающее степень активации клеток эндотелия и системную воспа-

лительную реакцию, в сыворотке крови беременных, что может свидетельствовать о системном противовоспалительном свойстве омега-3 ПНЖК у беременных [57]. В исследовании, целью которого было определение влияния EPA и DHA на индуцированный ИЛ-1-бета синтез простагландина в культуре децидуальных клеток, полученных из плаценты человека ($n = 6$) при кесаревом сечении, предварительная инкубация с омега-3 ПНЖК снизила синтез простагландина на 80% по сравнению с контрольной группой. Снижение мРНК, PGE₂ и PGE₂-альфа отмечалось на уровне 50% ($p = 0,02$), однако достоверных различий в экспрессии циклооксигеназы 1 и 2 типа не отмечалось. Эти данные могут объяснять механизмы патогенетической (противовоспалительной) терапии омега-3 ПНЖК при индуцированных инфекцией преждевременных родах у беременных из группы высокого риска [58].

A. Vines и соавт. выполнили исследование с целью оценки влияния омега-3 ПНЖК на экспрессию 5-HT_{1A}-рецепторов серотонина гиппокампа и неокортекса. В эксперименте на модели животных (90-дневные крысы на начало исследования) в гиппокампе лабораторных животных, получавших DHA и EPA в качестве добавки к пище, отмечалась повышенная экспрессия нейротрофного фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и серотониновых рецепторов 5-HT, однако имело место некоторое снижение уровня 5-HT_{1A}-рецепторов. Эти данные расширяют наше представление о возможных антидепрессивных эффектах ПНЖК, опосредованных через серотонинергические механизмы [59].

Большое количество исследований посвящено роли ПНЖК в профилактике и лечении биполярных расстройств, в частности депрессии. Так, метаанализ 28 из 241 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных или контролируемых

Исследования подтверждают эффективность омега-3 ПНЖК в лечении и профилактике привычного невынашивания, преждевременных родов различного генеза, тромбофилических нарушений любого генеза, а также при лечении послеродовых депрессий.

исследований, в которых изучалось влияние омега-3 ПНЖК на симптомы депрессии, установил, что омега-3 ПНЖК могут быть эффективны в качестве средства как профилактики, так и лечения (моно- или сопроводительная терапия) биполярных расстройств, депрессии легкой или умеренной степени, хронической усталости. Причем в тех исследованиях, где можно было просчитать количественный вклад каждой ПНЖК в лечение патологии, установлено, что EPA была более эффективной, чем DHA [60].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 126 беременных женщин из группы риска по развитию послеродовой депрессии (по Эдинбургской постнатальной шкале депрессии), получавших обогащенную омега-3 ПНЖК добавку к пище (1060 мг EPA и 274 мг DHA или 900 мг DHA и 180 мг EPA в сутки) с ранних сроков беременности, при конечном тестировании рожениц на 6–8-й неделе послеродового периода по опросникам BDI (Beck Depression Inventory) и MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) достоверных различий между основной и контрольной группами не выявлено [61]. Однако в проведенном ранее Канадским центром эпидемиологических исследований крупном исследовании по выявлению пренатальной депрессии у 2394 беременных, выполненном с использованием специального

опросника, было установлено, что частота возникновения симптомов депрессии обратно коррелирует с употреблением продуктов, богатых ПНЖК. Как правило, симптомы депрессии развивались только у не состоящих в браке беременных и/или курильщиц [53]. В крупном японском исследовании влияния ПНЖК на развитие депрессии у беременных ($n = 1745$) установлено, что высокие уровни потребления омега-3 ПНЖК являются независимым фактором, ассоциированным с развитием депрессии у беременных: относительный риск (ОР) составил 0,61 (95% ДИ (доверительный интервал) 0,42–0,87, $p = 0,01$), 0,66 (95% ДИ 0,46–0,95, $p = 0,02$) и 0,64 (95% ДИ 0,44–0,93, $p = 0,007$) для EPA, DHA и EPA вместе с DHA соответственно [52].

Представляют интерес данные выполненного в Японии перекрестного исследования взаимосвязи уровня потребления ПНЖК и депрессивными симптомами в группе подростков (3067 мальчиков и 3450 девочек в возрасте от 12 до 15 лет). Распространенность депрессивных симптомов составила 22,5% среди мальчиков и 31,2% среди девочек, высокое потребление EPA и DHA явилось независимым фактором, связанным с более низкой распространенностью депрессивных симптомов у мальчиков (0,73; 95% ДИ 0,55–0,97, $p = 0,04$), у девочек достоверной корреляционной связи не выявлено [62].

Проспективное исследование E. Rossi и M. Costa, посвященное изучению эффективности применения омега-3 ПНЖК в течение 3 лет у женщин с привычной потерей беременности и резистентным антифосфолипидным синдромом, показало позитивное влияние омега-3 ПНЖК на течение беременности. У женщин ($n = 22$), получавших в качестве пищевой добавки омега-3 ПНЖК, в 86% наблюдений регистрировалось нормальное течение беременности, завершившееся срочными (своевременными) родами.

В то же время в группе сравнения у беременных с той же базовой терапией, но без омега-3 ПНЖК благополучно завершилось лишь 70% беременностей. Выявлена четкая корреляция между дефицитом омега-3 ПНЖК и риском развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных [63].

В результате другого исследования ($n = 30$) не было получено достоверных различий в исходах беременности у пациенток с привычной потерей беременности, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, при сравнительной терапии аспирином и ПНЖК [64].

Выполненное в США рандомизированное исследование ($n = 291$) С.М. Smuts и соавт. показало, что повышенное потребление DHA (133 мг в основной группе и 33 мг в группе сравнения) в течение III триместра беременности (с 24-й по 28-ю неделю гестации на момент включения в исследование) способствовало увеличению продолжительности беременности на $6 \pm 2,3$ дня ($p = 0,009$). В основной группе у новорожденных были больше масса тела, рост и окружность головы ($p = 0,06$) [65].

Результаты 50-летнего наблюдения показали, что у женщин ($n = 5664$) с патологией беременности в анамнезе даже сравнительно невысокое потребление омега-3 ПНЖК с 20-й недели беременности снижает риск преждевременных родов и преэклампсии. По данным S.F. Olsen и N.J. Secher, прием омега-3 ПНЖК в виде рыбьего жира способствовал уменьшению частоты преждевременных родов и преэклампсии на 20,4% (95% ДИ от 9 до 30%, $p = 0,00083$) и на 31,5% (95% ДИ от 11 до 47%, $p = 0,0047$) соответственно [66]. Позднее в рандомизированном мультицентровом исследовании (6 групп, 19 европейских госпиталей, 232 беременные с угрозой преждевременных родов, 359 – с задержкой внутриутробного развития плода, 386 – с артериальной гипертензией, 579 – с многоплодной беременностью, 79 – с преэ-

лампсией) S.F. Olsen и соавт. было показано, что прием 2,7 г EPA и DHA с 20 недель беременности и 6,1 г EPA и DHA с 33 недель способствовал значительному снижению риска преждевременных родов (с 33 до 21%) при одноплодной беременности (ОР = 0,54, 95% ДИ от 0,3 до 0,98, $p = 0,002$), при многоплодной – ОР в трех центрах был неоднозначным (95% ДИ 0,73–1,4, 0,9–1,52, 0,83–2,32 соответственно) [67].

Японские исследователи в университетской больнице в Токио с 2010 по 2011 г. при обследовании 262 беременных с одноплодной беременностью без зарегистрированной соматической патологии во II триместре отметили, что тошнота и рвота имеют место в достоверно меньшем проценте случаев у беременных, потребляющих достаточное количество DHA. Эти данные могут быть объяснены через влияние омега-3 ПНЖК на серотонинергическую регуляцию [68].

Омега-3 ПНЖК отвечают за умственные способности будущего ребенка, а также за мелкую моторику и зрительно-двигательную координацию, в то время как их недостаток способствует формированию предрасположенности к асоциальному поведению. Результаты 15-летнего исследования, проводившегося в Великобритании, показали, что у 14 000 матерей, принимавших во время беременности омега-3 ПНЖК, рождались дети с более высоким уровнем умственного развития. Дети, рожденные матерями, употреблявшими омега-3 ПНЖК в период беременности, демонстрировали наилучшие показатели в моторном развитии. В американском исследовании продемонстрировано, что у детей, чьи матери в период беременности не принимали омега-3 ПНЖК, IQ был на 6 пунктов ниже среднего; кроме того, у них часто отмечались проблемы в установлении и поддержании контактов, что является предиктором асоциального поведения в будущем [16, 32, 46, 69].



При вторичном исследовании повторнородящих женщин и новорожденных ($n = 1659$), выбранных из 12 373 беременных, участвовавших в голландском исследовании ABCD (Amsterdam Born Children and their Development), данные которых были известны (интергенетический интервал, масса тела новорожденного, концентрация ПНЖК в сыворотке крови во время выполнения исследования), установлено, что низкая концентрация ПНЖК (DHA, EPA, гамма-линоленовая кислота) в сыворотке женщин коррелировала с более низкой массой тела новорожденных при интергенетическом интервале менее 6 месяцев или более 24 месяцев ($207,6 \pm 73,1$ г, $p = 0,005$). Таким образом, по данным исследования, расчетный относительный риск рождения ребенка с низкой массой тела при низкой концентрации ПНЖК составил 2,05 (95% ДИ 0,93–4,51, $p = 0,074$) [70]. Метаанализ влияния ПНЖК при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности, который представляет собой серьезную проблему для детей и подростков, выявил значительно более высокую вероятность улучшения в группе, получавшей омега-3 ПНЖК, по сравнению с детьми, принимавшими плацебо (2 исследования, 97 участников; ОР = 2,19, 95% ДИ 1,04–4,62) [71]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 420 новорожденных с высоким риском развития атопического заболевания, дети основной группы получали пищевую добавку, содержащую 280 мг DHA и 110 мг EPA, с момента рождения до 6 месяцев. По окончании исследования младенцы в группе, получавшей омега-3 ПНЖК, имели значительно более низкий ИЛ-13-опосредованный ответ ($p = 0,036$) на аллергены клеща домашней пыли и более низкий Th2-ответ ($p = 0,020$) и ИЛ-5-опосредованный ответ ($p = 0,045$)

на стимуляцию бета-лактоглобулином, что может свидетельствовать о системном иммуномодулирующем свойстве омега-3 ПНЖК [72]. Представляет также интерес рандомизированное исследование ($n = 123$) влияния потребляемых матерью омега-3 ПНЖК на аллергическую реактивность плода. Так, у новорожденных, матери которых потребляли пищу, обогащенную омега-3 ПНЖК (3,45 г EPA и DHA в сутки) с 20 недель беременности до момента родов, мононуклеары сыворотки пуповинной крови в ответ на стимуляцию аллергеном клеща домашней пыли и фитогемоглютинином имели более низкую продукцию ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли альфа ($p \leq 0,03$). Данное иммуномодулирующее свойство омега-3 ПНЖК может использоваться для первичной профилактики аллергических заболеваний у новорожденных, особенно из группы высокого риска развития атопического заболевания [73]. Колоссальное клиническое значение имеют данные американского когортного проспективного исследования (проект Viva) влияния уровня потребления омега-3 и омега-6 ПНЖК матерями на риск возникновения ожирения у детей. В исследовании использовались данные женщин ($n = 1120$) со II триместра беременности и новорожденных (до 3 лет после рождения), у которых ожирение определялось путем сложения толщины кожно-жировых складок в подлопаточной области и в области трицепса. По данным исследования, достаточное потребление беременными омега-3 и омега-6 ПНЖК коррелировало с более низким риском возникновения ожирения у новорожденных (ОР = 0,68 при 95% ДИ 0,50–0,92), для новорожденных, у которых в пуповинной крови была достаточная концентрация ПНЖК, относительный риск составил 0,09 (95% ДИ 0,02–0,52), по суммарным материалам многомерного регрессионного анализа [74].


Израильское рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в целях изучения влияния омега-3 ПНЖК на расстройства внимания при нарушении зрения у детей в возрасте 8–13 лет ($n = 83$) показало достоверно положительный эффект ПНЖК на устойчивые показатели внимания у детей по данным теста variability of attention (test of variables of attention, TOVA) [75].

Единые нормы потребления ПНЖК не приняты, однако, например, Департамент по питанию и пище при Национальной академии наук США (Food and Nutrition Board of the U.S. National Academy of Sciences) рекомендует, чтобы с ПНЖК поступало не менее 8% калорий, а специалисты Британского фонда питания (British Nutrition Foundation) считают, что общее количество ПНЖК должно соответствовать 7,5% от общего количества калорий. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы в состав заменителей женского грудного молока обязательно входили DHA и арахидоновая кислота. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2003 гг.), беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием как минимум 300 мг омега-3 ПНЖК. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией, показано включение омега-3 ПНЖК в комплексную терапию гестозов (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). На конгрессе ISSFAL (Австралия, 2006 г.) был достигнут международный консенсус в отношении дополнительного приема DHA – не менее 200 мкг в сутки [16, 32, 44, 76].

Из множества представленных витаминно-минеральных комплексов для женщин, применяющихся в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации, метафолин содержится только в препаратах Фемибион® Наталкер I и Фемибион® Наталкер II.

Фемибион® Наталкер I предназначен для женщин, планирующих беременность, и беременных на сроке до 13 недель. Кроме метаболита, в состав препарата входят

витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, биотин, йод, то есть все необходимые женщине в этот период жизни нутриенты. Фемибион® Наталкер II содержит также ре-

комендуемое беременным количество ДНА и витамин Е и предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации. 

Литература

1. *Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов А.В.* Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода // *Здравоохранение*. 2007. № 11. С. 76–77.
2. *Robertson K.D.* DNA methylation, methyltransferases, and cancer // *Oncogene*. 2001. Vol. 20. № 24. P. 3139–3155.
3. *Brenner B., Kupferminc M.J.* Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 427–439.
4. *Van der Molen E.F., Arends G.E., Nelen W.L. et al.* A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. № 5. P. 1258–1263.
5. *Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al.* Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.
6. *Lienhart W.D., Gudipati V., Macheroux P.* The human flavoproteome // *Arch. Biochem. Biophys.* 2013. Vol. 535. № 2. P. 150–162.
7. *Kang S.S., Wong P.W., Zhou J.M. et al.* Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease // *Metabolism*. 1988. Vol. 37. № 7. P. 611–613.
8. *Kang S.S., Zhou J., Wong P.W. et al.* Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase // *Am. J. Hum. Genet.* 1988. Vol. 43. № 4. P. 414–421.
9. *Lentz S.R.* Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. № 8. P. 1646–1654.
10. *McGowan M.H., Russell P., Carper D.A.* Na⁺, K⁺-ATPase inhibitors down-regulate gene expression of the intracellular signaling protein 14-3-3 in rat lens // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. № 3. P. 1559–1563.
11. *Jakubowski H., Głowacki R.* Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites // *Adv. Clin. Chem.* 2011. Vol. 55. P. 81–103.
12. *Гайдуков С.Н., Аверина И.В.* Современные подходы к диагностике и прогнозированию гестоза у беременных // *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92. № 1. С. 127–131.
13. *Poddar R., Paul S.* Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death // *J. Neurochem.* 2009. Vol. 10. № 3. P. 1095–1106.
14. *Fedorova O.V., Tapilskaya N.I., Bzhelyansky A.M. et al.* Interaction of Digibind with endogenous cardiotoxic steroids from preeclamptic placentae // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. № 2. P. 361–366.
15. *Schoner W.* Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones // *Eur. J. Biochem.* 2002. Vol. 269. № 10. P. 2440–2448.
16. *Сидельникова В.М.* Применение Омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // *РМЖ*. 2008. Т. 16. № 6. С. 417–421.
17. *Zhou J., Austin R.C.* Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms // *Biofactors*. 2009. Vol. 35. № 2. P. 120–129.
18. *Sunden S.L., Renduchintala M.S., Park E.I. et al.* Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene // *Arch. Biochem. Biophys.* 1997. Vol. 345. Vol. 1. P. 171–174.
19. *Borowczyk K., Shih D.M., Jakubowski H.* Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase 1 // *J. Alzheimers. Dis.* 2012. Vol. 30. № 2. P. 225–231.
20. *Schaub C., Uebachs M., Beck H., Linnebank M.* Chronic homocysteine exposure causes changes in the intrinsic electrophysiological properties of cultured hippocampal neurons // *Exp. Brain Res.* 2013. Vol. 225. № 4. P. 527–534.
21. *Rasic-Markovic A., Stanojlovic O., Hrnčić D. et al.* The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // *Mol. Cell. Biochem.* 2009. Vol. 327. № 1–2. P. 39–45.
22. *Fujiki Y., Hirashima Y., Seshimo S. et al.* Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251MG cells // *Neurosci. Res.* 2012. Vol. 72. № 1. P. 9–15.
23. *Streck E.L., Bavaresco C.S., Netto C.A., Wyse A.T.* Chronic hyperhomocysteinemia provokes a memory deficit in rats in the Morris water maze task // *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 153. № 2. P. 377–381.
24. *Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M. et al.* Effects of maternal hyperhomocysteinemia induced by high methionine diet on the learning and memory performance in offspring // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2007. Vol. 25. № 3. P. 133–139.
25. *Brauer P.R., Tierney B.J.* Consequences of elevated homocysteine during embryonic development and possible modes of action // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10. № 22. P. 2719–2732.
26. *Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M.* Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2006. Vol. 11. № 2. P. 143–149.
27. *Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M. et al.* Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder

- der and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* 2011. Vol. 25. № 8. P. 1530–1543.
28. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nature.* 2008. Vol. 40. Is. 7. P. 827–834.
 29. Regland B., Johansson B.V., Grenfeldt B. et al. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 1995. Vol. 100. № 2. P. 165–169.
 30. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 2004. 704 с.
 31. Benatti P., Peluso G., Nicolai R., Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties // *J. Am. Coll. Nutr.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 281–302.
 32. Bresson J.-L., Flynn A., Heinonen M. et al. DHA and support of the visual development of the unborn child and breastfed infant – Scientific substantiation of a health claim related to DHA and support of the visual development of the unborn child and breastfed infant pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 // *The EFSA Journal.* 2009. Vol. 1006. P. 1–12.
 33. Eidelman A.I. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development // *Infant nutrition – 2000.* Boston, 2001. P. 21–29.
 34. Lauritzen L., Hansen H.S., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina // *Prog. Lipid. Res.* 2001. Vol. 40. № 1–2. P. 1–94.
 35. Simopoulos A.P. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2010. Vol. 235. № 7. P. 785–795.
 36. Endres S., Ghorbani R., Kelley V.E. et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the biosynthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 5. P. 265–271.
 37. Schachter H., Reisman J., Tran K. et al. Health effects of omega-3 fatty acids on asthma // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ).* 2004. № 91. P. 1–7.
 38. Delarue J., LeFoll C., Corporeau C., Lucas D. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? // *Reprod. Nutr. Dev.* 2004. Vol. 44. № 3. P. 289–299.
 39. Folsom A.R., Demissie Z. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women // *Amer. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 10. P. 1005–1010.
 40. Olsen S.F., Osterdal M.L., Salvig J.D. et al. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 61. № 8. P. 976–985.
 41. Garneau V., Rudkowska I., Paradis A.-M. et al. Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 46.
 42. Van den Elsen L., Garssen J., Willemsen L. Long chain N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of allergic and cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. № 16. P. 2375–2392.
 43. Ryan A.S., Astwood J.D., Gautier S. et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2010. Vol. 82. № 4–6. P. 305–314.
 44. Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations // *J. Midwifery Womens Health.* 2010. Vol. 55. № 6. P. 520–528.
 45. Givens I.D., Gibbs R.A. Current intakes of EPA and DHA in European populations and the potential of animal-derived foods to increase them // *Proc. Nutr. Soc.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 273–280.
 46. Rump P., Mensink R.P., Kester A.D., Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 797–806.
 47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 2. P. 115–126.
 48. Delarue J., Couet C., Cohen R. et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 270. № 2. Pt. 1. P. E353–E362.
 49. Sanderson P., Calder P.C. Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers // *Immunology.* 1998. Vol. 94. № 1. P. 79–87.
 50. Hibbeln J.R. Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 69. № 1–3. P. 15–29.
 51. Maroon J.C., Bost J.W. Omega-3 fatty acids (fish oil) as anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain // *Surg. Neurol.* 2006. Vol. 65. № 4. P. 326–331.
 52. Miyake Y., Tanaka K., Okubo H. et al. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study // *J. Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 47. № 5. P. 572–578.
 53. Sontrop J., Avison W.R., Evers S.E. et al. Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of n-3 polyunsaturated fatty acids // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008. Vol. 22. № 4. P. 389–399.
 54. Tuzun F., Kumral A., Ozbal S. et al. Maternal prenatal omega-3 fatty acid supplementation attenuates hyperoxia-induced apoptosis in the developing rat brain // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012. Vol. 30. № 4. P. 315–323.
 55. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjær M.S. et al. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo // *Placenta.* 2011. Vol. 32. № 9. P. 626–632.
 56. Escolano-Margarit M.V., Campoy C., Ramírez-Tortosa M.C. et al. Effects of fish oil supplementation on the fatty acid profile in erythrocyte membrane and plasma phospholipids of pregnant women and their offspring: a randomised controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 109. № 9. P. 1647–1656.

57. *García-Rodríguez C.E., Olza J., Aguilera C.M. et al.* Plasma inflammatory and vascular homeostasis biomarkers increase during human pregnancy but are not affected by oily fish intake // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. № 7. P. 1191–1196.
58. *Roman A.S., Schreher J., Mackenzie A.P. et al.* Omega-3 fatty acids and decidual cell prostaglandin production in response to the inflammatory cytokine IL-1beta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. № 6. P. 1693–1699.
59. *Vines A., Delattre A.M., Lima M.M. et al.* The role of 5-HT_{1A} receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism // *Neuropharmacology.* 2012. Vol. 62. № 1. P. 184–191.
60. *Martins J.G.* EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009. Vol. 28. № 5. P. 525–542.
61. *Mozurkewich E.L., Clinton C.M., Chilimigras J.L. et al.* The Mothers, Omega-3, and Mental Health Study: a double-blind, randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. № 4. P. 313–315.
62. *Murakami K., Miyake Y., Sasaki S. et al.* Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. № 3. P. e623–630.
63. *Rossi E., Costa M.* Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study // *Lupus.* 1993. Vol. 2. № 5. P. 319–323.
64. *Carta G., Lovenitti P., Falciglia K.* Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 32. № 1. P. 49–51.
65. *Smuts C.M., Huang M., Mundy D. et al.* A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. № 3. P. 469–479.
66. *Olsen S.F., Secher N.J.* A possible preventative effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial // *Br. J. Nutr.* 1990. Vol. 64. № 3. P. 599–609.
67. *Olsen S.F., Secher N.J., Tabor A. et al.* Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 3. P. 382–395.
68. *Shiraishi M., Haruna M., Matsuzaki M. et al.* Estimation of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes in pregnant Japanese women without nausea by using a self-administered diet history questionnaire // *Nutr. Res.* 2013. Vol. 33. Is. 6. P. 473–478.
69. *Elias S.L., Innis S.M.* Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 807–814.
70. *Smits L.J., Elzenga H.M., Gemke R.J. et al.* The association between interpregnancy interval and birth weight: what is the role of maternal polyunsaturated fatty acid status? // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013. Vol. 13. P. 23.
71. *Gillies D., Sinn J.Kh., Lad S.S. et al.* Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol. 7. CD007986.
72. *D’Vaz N., Meldrum S.J., Dunstan J.A. et al.* Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42. № 8. P. 1206–1216.
73. *Noakes P.S., Vlachava M., Kremmyda L.S. et al.* Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. № 2. P. 395–404.
74. *Oken E., Kleinman K.P., Olsen S.F. et al.* Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 8. P. 774–783.
75. *Vaisman N., Kaysar N., Zaruk-Adasha Y. et al.* Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 5. P. 1170–1180.
76. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., и др.* Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности // *Фарматека.* 2012. № 4. С. 1–7.

Evaluation of the significance of folate and polyunsaturated fatty acids deficiency during pregnancy and lactation, in consideration of evidence-based medicine

N.I. Tapilskaya, S.N. Gaydukov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Natalya Igorevna Tapilskaya, tapnatalia@yandex.ru

The article discusses the issues of adequate nutritional support for pregnancy. It emphasizes the need for additional intake of specially designed complexes containing vitamins and minerals, including folic acid and omega-3 polyunsaturated fatty acids, to be received during pregravida preparation, pregnancy and lactation. Optimal receipt of micronutrients reduces the risk of premature birth, birth defects, and obstetric complications.

Key words: *pathology of pregnancy, homocysteine, metafolin, polyunsaturated fatty acids*



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России



Правительство
Свердловской
области



Законодательное
собрание
Свердловской области



Уральский Медицинский Форум «Здоровая семья – здоровая Россия»

Екатеринбург
ЦМТЕ, Куйбышева, 44
7-8 ноября 2013 года

Информационная
поддержка:



Фармацевтический **МЕДИЦИНСКИЙ**
ВЕСТИНИК **ВЕСТИНИК**

Фотопартнер:



Группа компаний «ММ Форум» — организатор
крупномасштабных мероприятий в сфере
здравоохранения на Урале
ул. Радищева, 6А, ОД Суворов, офис 21112,
тел. 272-30-26 (27, 28)
E-mail: med@ymama.ru
www.2mforum.ru

Профилактика остеопороза: клинико-фармакологическое обоснование применения витамино-минерального комплекса Остеокеа

Е.В. Ших, А.А. Махова

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Ших, chih@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы предупреждения потери минеральной плотности костной ткани как метода профилактики остеопороза при помощи витаминно-минеральных комплексов. Описаны механизмы синергического действия витаминов и микроэлементов. На примере препарата Остеокеа показано, что комплексы, состоящие из компонентов, имеющих однонаправленные фармакодинамические эффекты, являются эффективным средством профилактики патологических состояний костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, профилактика, витаминно-минеральный комплекс, Остеокеа

Введение

Широкая распространенность и многофакторная природа остеопороза, частая инвалидизация, а в ряде случаев и высокая смертность больных (в результате перелома шейки бедра) делают проблему профилактики этого заболевания одной из самых важных. Основным направлением профилактики остеопороза, в том числе постменопаузального, является предупреждение потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Сохранность МПКТ зависит от поступления в организм необходимого количества

не только кальция и витамина D, но и других микронутриентов, в первую очередь таких, как магний и цинк.

Синергизм витамина D и кальция

В настоящее время накоплено достаточное количество информации, позволяющей достоверно утверждать, что существует ряд синергических действий витаминов и макроэлементов, без учета которых невозможно создать эффективные витаминно-минеральные комплексы для профилактики патологических состояний.

Понимание механизмов этого взаимодействия позволяет практическому врачу в условиях большого количества присутствующих на современном фармацевтическом рынке препаратов наиболее рационально выбрать витаминно-минеральный комплекс. Классическим примером такого синергизма является взаимодействие кальция и витамина D₃.

Витамин D

Витамин D (антирахитический витамин) является жирорастворимым, он необходим для поддержания нормального метаболизма кальция. Витамин D – это собирательный термин для группы близких по структуре стероидов [1]. Известны 2 формы витамина D – эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃), а также их активные метаболиты.

Витамин D биологически неактивен, поэтому его активация происходит в организме человека. Так, метаболизм холекальциферола включает следующие этапы (рисунок): под воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола (прови-



тамина D₃) в глубоко расположенных и активно растущих слоях эпидермиса образуется прехолекальциферол (превитамины D₃), который переходит в витамин D₃ (холекальциферол) под действием температуры тела. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Там он метаболизируется с помощью фермента 25-гидроксилазы до 25-гидроксихолекальциферола – 25(OH)D₃. Образовавшийся 25(OH)D₃ является главным циркулирующим метаболитом витамина D, поэтому по концентрации 25(OH)D₃ можно судить о содержании в организме всех форм витамина D, что может быть использовано для определения обеспеченности им организма. Отметим, что 25(OH)D₃ имеет очень низкую биологическую активность [2].

25(OH)D₃ в проксимальных почечных канальцах под действием митохондриального фермента 1-альфа-гидроксилазы подвергается 1- или 24-гидроксилированию с образованием 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола) или 24,25(OH)₂D₃ (секакальцидиола) соответственно. Большинство физиологических эффектов витамина D в организме связано именно с активностью 1,25-дигидроксивитамина D [2]. Витамин D осуществляет большую часть своих функций посредством ядерного фактора транскрипции, известного как рецептор витамина D (vitamin D receptor – VDR). При входе в ядро клетки 1,25-дигидроксивитамин D связывается с VDR, что приводит к взаимодействию последнего с рецептором X ретиноевой кислоты (retinoic X receptor – RXR). В присутствии 1,25-дигидроксивитамина D комплекс VDR/RXR связывается с малыми последовательностями дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), известными как витамин-D-регуляторные элементы (vitamin D response elements – VDREs), что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию

специфических генов. VDR широко представлены в организме, они обнаружены по меньшей мере в 35 органах и тканях, причем не только в таких классических органах-мишенях, как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, поджелудочной и паращитовидной железах, предстательной железе, коже и других органах. Известно более 50 генов в тканях организма, регулирующих 1,25-дигидроксивитамин D [2].

Обеспечение необходимого уровня кальция в сыворотке крови является жизненно важным для роста костей и поддержания плотности костной ткани. Витамин D необходим для эффективного потребления кальция организмом. Только 10–15% пищевого кальция и около 60% фосфора абсорбируется без участия витамина D. 1,25-дигидроксивитамин, взаимодействуя с VDR-рецептором, повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике до 30–40% и 80% соответственно. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, что также необходимо для создания оптимальных условий ее роста. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но и самим уровнем ионизированного кальция, паратиреоидным гормоном (ПТГ) и кальцитонином [3, 4]. Паращитовидные железы контролируют уровень кальция в сыворотке крови. Если уровень кальция падает слишком низко, они выделяют ПТГ. Увеличение секреции ПТГ повышает активность фермента 25-гидрокси-D₃-1-гидроксилазы в почках, что приводит к увеличению производства 1,25-дигидроксивитамина D. Данный процесс в свою очередь приводит к изменениям в экспрессии генов, которые нормализуют уровень кальция путем увеличения кишечной абсорбции пищевого кальция, увеличения реабсорбции кальция, который фильтруется почками, мобилизации кальция

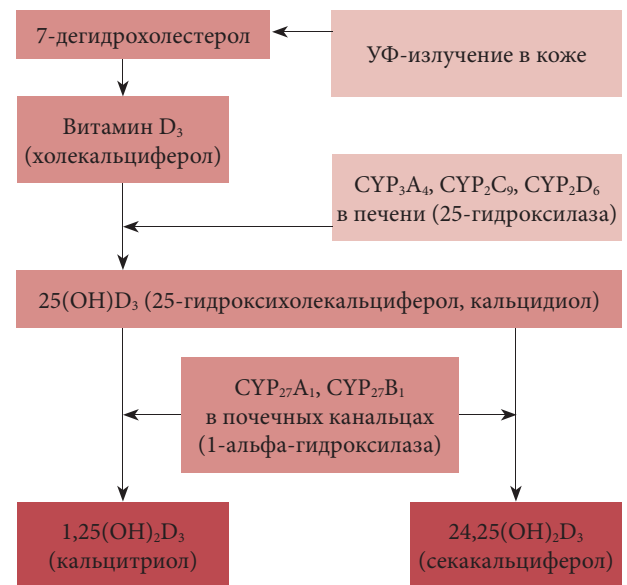


Рисунок. Схема метаболизма холекальциферола

из костей при недостаточном поступлении пищевого кальция для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови. За последние два эффекта ответственны ПТГ и 1,25-дигидроксивитамин D [3]. Кроме того, ПТГ активирует остеобласты, которые стимулируют трансформацию преостеокластов в зрелые остеокласты. Остеокласты разрушают минерализованный коллагеновый матрикс в кости, приводя к остеопении, остеопорозу и повышенному риску переломов. ПТГ также вызывает фосфатурию, приводя к снижению концентрации фосфора сыворотки. Без адекватной продукции фосфора и кальция минерализация коллагенового матрикса уменьшается, что ведет к рахиту у детей и остеопении у взрослых [4].

При дефиците витамина D для удовлетворения потребности организма в кальции одного увеличения абсорбции Ca²⁺ недостаточно. Чтобы обеспечить поддержание нормального уровня Ca²⁺ в сыворотке крови, происходит мобилизация кальция из скелета (осуществляется за счет повышения секреции ПТГ паращитовидными железами) – наступает состояние, известное как вторичный гиперпаратиреоз. То, что тяжелый де-

фицит витамина D может иметь серьезные последствия для здоровья костей, – общепризнанный медицинский факт, но, как показывают результаты последних исследований, роль витамина D этим не ограничивается [1].

«Классическим» проявлением нехватки витамина D у детей считается рахит, и в наши дни занимающий значительное место в структуре заболеваемости детей раннего возраста. В России частота рахита в последние годы колеблется от 54 до 66%. По данным педиатров г. Москвы, витамин-D-дефицитный рахит встречается у 30% детей раннего возраста. Этот показатель можно считать заниженным, поскольку регистрируются только тяжелые и среднетяжелые формы болезни. В развитых странах, где введены специфическая профилактика рахита витамином D и витаминизация продуктов детского питания, тяжелые формы рахита стали редкостью, но субклинические и рентгенологические его проявления остаются широко распространенными. Так, во Франции скрытый дефицит витамина D выявлен у 39%, а явные клинические проявления – у 3% детей, поступающих в стационары по поводу различных заболеваний. В северных провинциях Канады гиповитаминоз D обнаружен у 43% обследованных детей [5].

Рахит, особенно средней и тяжелой степени, перенесенный в раннем возрасте, может оказать неблагоприятное влияние на последующее развитие детей. У таких детей нарушается осанка, происходит уплощение и деформация тазовых костей, развиваются плоскостопие, кариес, близорукость. Доказана роль рахита в развитии остеопений и остеопороза, которые широко распространены у подростков [6, 7].

Известно, что у взрослых людей кости больше не растут, однако они находятся в состоянии постоянного ремоделирования. У взрослых с тяжелым дефицитом витамина D происходит постепенное снижение минерализации

костей при сохранении коллагеновой матрицы кости, что приводит к болям в костях и остеомалиции (размягчению костей).

Самой частой причиной дефицита витамина D по-прежнему остается недостаточное поступление последнего в организм. Как правило, дефицит витамина D усугубляется с возрастом. В одном из исследований продемонстрировано, что у лиц старше 70 лет, по сравнению с молодыми людьми, производится только 25% холекальциферола, а эквивалентная доза облучения приводит к значительно более низкой продукции витамина D [8]. Пожилые люди реже бывают на открытом воздухе и часто используют солнцезащитный крем, который блокирует синтез витамина D. Применение солнцезащитного крема с фактором SPF 8 снижает производство витамина D на 95%. Снижение МПКТ было выявлено и у женщин, которые носят закрытую одежду по религиозным или другим причинам. Дефицит витамина D может быть диагностирован даже среди жителей самых солнечных областей, если большая поверхность тела у них защищена от солнца. В исследованиях, проведенных в Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратах, Австралии, Турции, Индии и Ливане, выявлено, что 30–50% детей и взрослых имели уровень 25-дигидроксивитамина D менее 50 нмоль/л [6].

Таким образом, проблема дефицита витамина D остается достаточно актуальной у пациентов разного возраста.

Кальций

Кальций является одним из главных минеральных компонентов организма – в организме взрослого человека содержится около 2 кг кальция, он составляет 1,9% от массы тела. 98% кальция связано в костях и зубах. Кальций необходим для осуществления нескольких жизненно важных функций организма: структурной (основной компонент костной ткани и дентина), нейромышечной (обеспечивает возбудимость,

сокращение и расслабление мышц, в том числе сократительную способность миокарда), сигнальной (внутриклеточный вторичный мессенджер). В пищеварительном тракте абсорбируется в среднем от 20 до 50% поступившего с пищей кальция. Абсорбция кальция зависит от таких факторов, как возраст (у детей абсорбируется большее количество кальция по сравнению со взрослыми, у людей преклонного возраста способность абсорбировать кальций снижена), содержание витамина D (при дефиците витамина D абсорбция кальция снижается), физиологическое состояние организма (у женщин в период беременности и лактации абсорбция кальция повышена). Кроме того, на всасывание кальция оказывают влияние гормональный статус организма, концентрация фосфатов, щелочной фосфатазы, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы, содержание кальцийсвязывающего белка, а при приеме в составе витаминно-минерального комплекса – и другие микронутриенты.

Всасывание кальция регулируется по принципу обратной связи: увеличивается при низком потреблении кальция и уменьшается при высоком потреблении. Кальций выводится из организма через кишечник. В почках за сутки фильтруется около 270 ммоль Ca^{2+} , однако 90% этого кальция реабсорбируется, поэтому в норме с мочой его выделяется мало [9].

Положительное воздействие на состояние костной ткани оказывают как дополнительное потребление кальция с продуктами питания, так и медикаментозная поддержка препаратами кальция.

Существует обратная взаимосвязь между абсорбцией кальция и скоростью потери костной массы у здоровых постменопаузальных женщин. Величина абсорбции кальция у пациентов с остеопорозом меньше, чем у лиц без остеопороза [10].

Клинические исследования демонстрируют положительный эффект назначения кальция в отношении костной массы у пожилых



людей. В основном был показан слабый антирезорбтивный эффект с доказательством профилактики потери костной массы. Эффект наиболее выражен в старческом возрасте, может иметь место в период менопаузы, но минимален в первые годы постменопаузы, когда дефицит эстрогенов приводит к значительной потере костной массы [11].

Влияние приема кальция в сравнении с плацебо на частоту переломов у лиц пожилого возраста изучалось в нескольких рандомизированных исследованиях. R. Recker и соавт. показали, что у пожилых женщин ежедневный прием 600 мг кальция в течение 4 лет уменьшает риск развития переломов позвонков, особенно у женщин с наличием подобных переломов в анамнезе [12]. В. Dawson-Hughes и соавт. продемонстрировали, что у женщин в поздней постменопаузе с низким потреблением пищевого кальция прием кальция предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике [13]. У женщин в возрасте 61–70 лет без переломов, с нормальной для их возраста и пола МПКТ прием кальция в дозе 1600 мг в сутки в течение 4 лет снижал скорость потери костной ткани проксимального отдела бедра и всех отделов скелета, однако частота переломов, в том числе позвонков, не отличалась от группы плацебо. По данным метаанализа B. Shea и соавт., кальций оказывает положительный профилактический эффект – через 2 года и более применения кальция отмечаются отсутствие потери костной массы, а также тенденция к снижению риска переломов позвонков (относительный риск 0,79) [4]. А. Bendich и соавт., проведя метаанализ данных 3 слепых плацебоконтролируемых исследований, пришли к выводу, что количество переломов шейки бедра можно было бы уменьшить вдвое, а прямые медицинские затраты снизить с 5,6 до 2,6 млрд долларов США, если бы всем людям 50 лет и старше назначали препараты кальция [14]. Все эти аргументы свидетельствуют

в пользу дополнительного приема кальция в составе витаминно-минеральных комплексов.

Соотношение магния и кальция

Магний – элемент, исключительно важный для профилактики остеопороза, так как уравнивает усвоение кальция организмом и препятствует его выведению. В отсутствие достаточного количества магния кальций откладывается не в костях, а в других частях организма (почках, артериях и др.). Таким образом, очень важен баланс кальция и магния в организме. Существует множество подтверждений того, что магний является важным фактором качественного изменения костной матрицы и определяет плотность костей.

Магний воздействует на костную матрицу и метаболизм минералов в костной ткани путем прямого воздействия на саму костную ткань, а также через модулирование гормональных эффектов и других факторов, регулирующих метаболизм минералов в костной ткани. Недостаток магния негативно влияет на все этапы метаболизма костной ткани, провоцируя замедление роста, снижение активности остеобластов, развитие остеопении и повышение ломкости костей [15].

Магний играет важную роль в кальциевом обмене, участвуя в метаболизме гормонов (паратгормонов, кальцитонина), которые в свою очередь контролируют утилизацию кальция. Достаточные уровни магния в крови необходимы для нормального метаболизма кальция, а недостаток магния может привести к гипокальциемии и периферической резистентности к действию витамина D.

При снижении содержания магния в крови повышается содержание кальция, который выходит из костей, часто он откладывается в мягких тканях, мышцах, миокарде. Это может привести, например, к формированию почечных камней. Дефицит магния может вызвать снижение уровня кальция в костной ткани даже при адекват-

ном потреблении витамина D₃. Нарушение баланса «магний – кальций» отмечается при усиленном потреблении кальция без достаточного потребления магния. Клинически это может проявиться повышенной утомляемостью, снижением концентрации памяти, повышенной нервозностью, раздражительностью, депрессивными состояниями, нарушением сна и тремором. Магний – важный фактор для нормального метаболизма костной ткани, формирования костной матрицы и ее минерализации [16]. При подборе витаминно-минерального комплекса для пациента необходимо соблюдать физиологическое соотношение Ca и Mg.

Цинк

В организме человека содержится 1,5–2,5 г цинка, из них 90% находятся в цинковом депо – скелетной мускулатуре (60%) и костях (30%). Цинк – внутриклеточный металл, который преимущественно содержится в печени, мышцах, предстательной и поджелудочной железах, глазном яблоке, гипофизе, гипоталамусе и обонятельных луковицах. 2% элемента определяется в сыровотке, 0,1% – в плазме крови [1]. Известно, что цинк входит в состав более чем 200 металлоферментов, таких как карбоангидраза, щелочная фосфатаза и др., участвующих в самых различных обменных процессах организма. Цинкзависимыми являются жизненно важные гормоны, регулирующие в том числе синтез и функционирование костно-хрящевой ткани. Цинк принимает участие во множестве биохимических процессов, так или иначе связанных с образованием костной ткани. Повышенное содержание кальция может повлиять на метаболизм цинка, поэтому всякий раз при увеличении потребления кальция следует также увеличивать содержание цинка в диете. При дефиците цинка резко замедляется формирование скелета и окостенение хрящей. Дефицит цинка является одним из факторов риска развития остеопороза [16].

Минералогия

Таблица. Состав комплекса Остеокеа

Компонент	Количество
Кальция карбонат	1000 мг (эквивалентно 400 мг элементарного кальция)
Магния гидроксид	372 мг (эквивалентно 150 мг элементарного магния)
Цинка сульфат	22 мг (эквивалентно 5 мг элементарного цинка)
Холекальциферол	100 МЕ (эквивалентно 2,5 мкг витамина D ₃)

Среди микронутриентов именно дефицит цинка занимает первое место в мире по распространенности: им страдают около 4,5 млрд человек. Распространенность дефицита цинка в различных регионах России также высока (данные Российского общества микроэлементологии (РОСМЭМ)). Частота выявления недостаточности цинка у детей составила 30% в Новосибирске, 48% в Московском регионе, 81% в Челябинске, 92% в Саратове. Основная причина дефицита цинка – алиментарная. Так, по данным РОСМЭМ, в 2002 г. дефицит цинка в рационе питания у женщин 25–34 лет в Москве достигал почти 40%, уступая лишь дефициту йода (65%) и селена (56%) [17]. Одна из причин имеющегося дефицита цинка – конкурентные или антагонистические отношения между микроэлементами и избыток элементов-антагонистов цинка. Таким образом, остро встает вопрос о профилактике дефицита цинка и его восполнении путем применения витаминно-минеральных комплексов.

Опыт применения комплекса Остеокеа в Российской Федерации

Теоретическое обоснование рациональности состава витаминно-минерального комплекса Остеокеа (таблица) было подтверждено опытом его применения на территории нашей страны [18]. Так, было проведено клиническое исследование эффективности препарата Остеокеа в коррекции нарушения ремоделирования костной ткани в раз-

личные периоды жизни женщин. В рамках исследования было обследовано 127 женщин. В первой группе под наблюдением находились 36 беременных женщин (после 20-й недели беременности). Из них 33 (91,67%) имели снижение МПКТ на 1,5–2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром в суставах и костях, изменение биохимических показателей крови (остеопения) и 3 (8,33%) – снижение МПКТ более чем на 2,5 стандартных отклонения, выраженный болевой синдром и соответствующие биохимические отклонения показателей крови – остеопороз. Вторую группу составили 48 женщин перименопаузального периода с экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь и бронхиальная астма). Из них у 35 (72,92%) пациенток состояние оценивалось как остеопороз и у 13 (27,08%) – как остеопения. В третьей группе наблюдались 43 женщины в возрасте от 30 до 50 лет без экстрагенитальной патологии с диагностированными остеопенией – у 29 (67,44%) и остеопорозом – у 14 (32,56%) пациенток. Все пациентки из исследуемых групп имели в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический пиелонефрит и были отнесены к пациенткам, быстро теряющим костную массу. Пациентки первой группы принимали препарат по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3–6 месяцев (в зависимости от длительности лактации). Во второй и третьей группах прием препарата проводился на протяжении 6 месяцев непрерывно по 1 таблетке два раза в день.

Перед началом лечения выраженный болевой синдром испытывали 33 (91,67%) пациентки первой, 47 (97,92%) – второй и 39 (84,42%) – третьей группы. Уменьшение болей в спине в первые 4–5 недель непрерывного лечения отмечали 27 (75%) пациенток в первой, 13 (27,08%) – во второй и 19 (44,19%) – в третьей группе. Через 3–6 месяцев лечения незначительный болевой эффект сохранялся у 1 (2,78%) пациентки

первой группы, 4 (8,33%) – второй и 2 (4,65%) – третьей группы. Определение биофизического профиля плода до лечения у женщин первой группы указывало на наличие начальных признаков внутриутробного страдания плода (оценка 8 баллов) – у 19 (52,78%) беременных и выраженного страдания плода (6 баллов) – у 1 (2,78%) пациентки. После проведенной терапии только у 2 (5,56%) женщин регистрировались начальные признаки внутриутробного страдания плода (при оценке в 8 баллов). Исследователями сделан вывод, что проведение кальцийкорректирующей терапии препаратом Остеокеа оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности и снижения МПКТ. Показатели биофизического профиля плода улучшились у 34 (94,44%) женщин. Проведенное исследование показало достоверный прирост МПКТ в зависимости от выраженности остеопении и остеопороза по Т-критерию у женщин во всех исследуемых группах. В результате лечения увеличение МПКТ составило 5,31% в первой группе, 4,02% – во второй и 4,25% – у пациенток третьей группы. При повышении МПКТ у 120 (94,49%) пациенток исследуемых групп отмечалось достоверное снижение показателей костной резорбции в первые 2–3 месяца лечения. Затем уровень показателей стабилизировался и оставался постоянным. Прием препарата Остеокеа сопровождался нормализацией исходно сниженного уровня 25(ОН) витамина D₃ в сыворотке крови. Терапевтический эффект физиологической дозы витамина D₃ (холекальциферола 100 МЕ) в препарате обусловлен нормализацией обмена холекальциферола, активацией кишечной абсорбции кальция, торможением костной резорбции, индуцируемой приемом массивной лекарственной терапии у пациенток исследуемых групп.

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 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.

Таким образом, применение Остеокеа позволило достигнуть состояния плато с точки зрения кальциевого баланса, замедлить потерю костной ткани, создать условия для усиления всасывания кальция в ки-

шечнике, активировать процессы костного ремоделирования [18].

Заключение

Конструирование витаминно-минеральных комплексов путем

подбора компонентов, имеющих однонаправленные фармакодинамические эффекты, дает возможность проведения эффективной профилактики патологических состояний костной ткани [19, 20].

Литература

1. Кукуев В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея-М, 2001. С. 489.
2. Gupta R.P., Hollis B.W., Patel S.B. et al. CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 4. P. 680–688.
3. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. № 13. P. 878–883.
4. Shea B., Wells G., Cranney A. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 1. CD004526.
5. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents // Pediatrics. 2008. Vol. 122. № 5. P. 1142–1152.
6. Hosseinpour F., Wikvall K. Porcine microsomal vitamin D(3) 25-hydroxylase (CYP2D25). Catalytic properties, tissue distribution, and comparison with human CYP2D6 // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. № 44. P. 34650–34655.
7. Педиатрия: национальное руководство / под ред. А.А. Баранова. Глава 11. Рахит // www.sifxpert.net/glava-11/page/2/
8. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults // Gerontology. 2003. Vol. 49. № 5. P. 273–278.
9. Gallagher J.C., Riggs B.L., Eisman J. et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium // J. Clin. Invest. 1979. Vol. 64. № 3. P. 729–736.
10. Scopacasa F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women // Calcif. Tissue Int. 1998. Vol. 62. № 1. P. 8–12.
11. Горощова Н.В. Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D // Гинекология. 2005. Т. 11. № 5–6. С. 287–291.
12. Recker R., Hinders S., Davies K. et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spinal fractures in elderly women // J. Bone Min. Res. 1996. Vol. 11. № 12. P. 1961–1966.
13. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. № 13. P. 878–883.
14. Bendich A., Leader S., Muhuri P. Supplemental calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits // Clin. Ther. 1999. Vol. 21. № 6. P. 1058–1072.
15. Hirschenbein N. Nutritional Strategies in the Prevention of Osteoporosis // www.metadocs.com/PDF/ANSR/MET641%20BoneAnsr%20No%20HL.pdf
16. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: краткая клиническая энциклопедия. Хабаровск, 2004. 210 с.
17. Бакулин И.Г. Цинк: значение нарушений обмена для развития различной патологии // www.knu.znate.ru/docs/index-523996.html
18. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Шереметьев Н.В., Амбросов И.В. Профилактика остеопороза в различные периоды жизни // Журнал РОАГ. 2008. № 3. С. 39–46.
19. Sandström B., Lönerdal B. Promoters and antagonists of zinc absorption // Zinc in human biology / Ed. by C.F. Mills. N.Y.: Springer-Verlag, 1989. P. 57–78.
20. Solomons N.W. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition // J. Nutr. 1986. Vol. 116. № 6. P. 927–935.

Prevention of osteoporosis: clinical and pharmacological justification for the use of vitamin and mineral complex Osteocare

Ye.V. Shikh, A.A. Makhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, department of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine

Contact person: Yevgeniya Valeryevna Shikh, chih@mail.ru

The article discusses the prevention of loss of bone mineral density as a method of prophylaxis of osteoporosis with vitamin and mineral complexes. The mechanisms of the synergistic interaction of vitamins and trace elements are described in the article. In the example of Osteocare, it has been shown that the complexes consisting of components having unidirectional pharmacodynamic effects are effective in the prevention of pathological conditions of bone tissue.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, prophylaxis, vitamin and mineral complex, Osteocare

**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 (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
25 сентября	<p>Ежегодная конференция «Психические расстройства. Клиника, возрастные особенности, терапия»</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 РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
9 октября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы женского здоровья: заболевания, ассоциированные с менструальным циклом»</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» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
6 ноября	<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: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
13 ноября	<p>Ежегодная конференция «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 (Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28)</p>
26 ноября	<p>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций взрослых и детей»</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 (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
16–17 декабря	<p>Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президенты конференции: И.И. Дедов, И.А. Егорова</p> <p>Президиум конференции: А.М. Мкртумян, Е.Л. Насонов, Л.М. Печатников, Л.Э. Слуцкий, М.В. Шестакова, О.О. Янушкевич</p> <p>Место проведения: Event Холл «ИнфоПространство» (Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4)</p>

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

Организационная поддержка:
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**
Тел.: +7(495) **614-40-61, 614-43-63**, E-mail: **medicinet@mail.ru**
Подробная информация о конференции на **www.medq.ru**

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

² Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова

Проблемы нарушения мочеиспускания в разные периоды жизни женщины

В.Е. Балан¹, Л.А. Ковалева²

Адрес для переписки: Вера Ефимовна Балан, balanmed@gmail.com

Нарушения мочеиспускания и недержание мочи являются распространенной проблемой среди женщин всех возрастов. В статье обсуждаются факторы риска развития расстройств мочеиспускания во время беременности, в послеродовой и климактерический периоды. Помимо комбинированной консервативной терапии симптомов недержания мочи рекомендуется использовать нефармакологические методы лечения, в том числе поведенческую терапию, которая в некоторых случаях (беременность, лактация, противопоказания к приему лекарственных средств) становится единственным методом лечения.

Ключевые слова: нарушения мочеиспускания, недержание мочи, беременность, роды, климактерий, поведенческая терапия, прокладки

Введение

Нарушения мочеиспускания могут развиваться у женщин в любом возрасте, причины нарушений мочеиспускания разнятся в зависимости от возраста и физиологического состояния [1, 2]. Согласно данным последних эпидемиологических исследований, каждая 5-я европейская женщина ре-

продуктивного возраста страдает различными видами расстройств мочеиспускания. В России проблема недержания мочи у женщин репродуктивного возраста изучена недостаточно. По данным И.А. Аполихиной, у женщин г. Москвы в возрасте 25–34 лет нарушения мочеиспускания встречаются в 8,7% случаев [1].

Гормональные препараты и нарушения мочеиспускания

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния гормональных препаратов (системная и локальная гормонотерапия, комбинированные оральные контрацептивы) на симптомы нарушений мочеиспускания. А. Liadou и соавт. показали, что оральные контрацептивы снижают риск развития стрессового, смешанного и ургентного недержания мочи у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Вместе с тем не было получено достоверных данных о снижении риска симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) при использовании комбинированных оральных контрацептивов [3]. Результаты исследования М.К. Townsend и соавт., наоборот, свидетельствовали о повышении риска развития ургентного недержания мочи у женщин, принимавших в прошлом оральные контрацептивы более 5 лет (отношение шансов (ОШ) = 1,27;



95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,59) [4]. Метаанализ 33 исследований (19 313 женщин в постменопаузе) показал прогрессирующее недержание мочи у пациенток при приеме оральных эстрогенов по сравнению с группой плацебо (ОШ = 1,31; 95% ДИ 1,17–1,48) и достоверное ухудшение симптомов инконтиненции на фоне приема комбинации эстрогенов и прогестерона (ОШ = 1,1; 95% ДИ 1,04–1,18) [5]. Однако, по данным E. Cicinelli, локальные эстрогены обладают клинической эффективностью при лечении симптомов недержания мочи (особенно ургентного недержания мочи) и урогенитальной атрофии у женщин в постменопаузе (ОШ = 0,74; 95% ДИ 0,64–0,86) [6]. Неоднозначность полученных данных, возможно, связана с различными патогенетическими механизмами развития недержания мочи и эффектами гормональной терапии в различные возрастные периоды женщины. В работах S. Koskela и соавт. показана индукция пролиферации культуры уротелиоцитов в биоптатах уротелия при воздействии эстрадиола *in vitro* вне зависимости от его концентрации [7]. Отмечено статистически значимое повышение внутрипузырного и внутриуретрального давления у женщин через 3 месяца приема эстрадиола или фитоэстрогенов [8]. J. Tomaszewski и соавт. выявили повышение концентрации маркеров синтеза коллагена III типа (N-terminal propeptide of type III procollagen) в культуре фибробластов пубоцервикальной фасции у женщин со стрессовым недержанием мочи в перименопаузе при воздействии эстрадиола [9]. Таким образом, полученные данные в отношении влияния гормональных препаратов на симптомы нарушения мочеиспускания неоднозначны и противоречивы. Требуются дальнейшие исследования роли и механизма действия оральных контрацептивов, а также системной и локальной заместительной

гормонотерапии в лечении нарушений мочеиспускания у женщин различных возрастных периодов.

Беременность и роды как факторы риска развития нарушений мочеиспускания

Подавляющее большинство авторов прямо или косвенно развитие нарушений мочеиспускания, в том числе недержания мочи, в репродуктивном возрасте связывают с беременностью и родами, что подтверждают результаты эпидемиологических исследований [10, 11, 12]. Накопленный нами опыт по ведению женщин с расстройствами мочеиспускания в перименопаузе также продемонстрировал, что беременность и роды являются одними из наиболее значимых факторов риска развития любого вида недержания мочи. Все это послужило поводом для изучения нами распространенности различных видов нарушений мочеиспускания во время беременности и оценки значимых факторов риска.

Беременность – один из главных биологических периодов в жизни женщины. На протяжении беременности перестройка деятельности организма женщины затрагивает практически все органы и системы. В нижних отделах мочевого тракта во время беременности наблюдается повышение общей и функциональной длины уретры, увеличение интравезикального давления и повышение максимального давления закрытия уретры [11]. Указанные изменения являются адаптационной реакцией организма, обеспечивающей процесс удержания мочи в условиях повышенной нагрузки. Недостаточный уровень компенсаторных изменений нижних мочевых путей ведет к формированию патогенетических механизмов возникновения нарушений мочеиспускания.

Появление или усугубление симптомов различных видов нарушений мочеиспускания во время беременности связано с изменением уровней гормонов, состоянием

В комбинированной консервативной терапии симптомов недержания мочи у женщин используются группы препаратов, имеющих высокую клиническую эффективность: М-холинолитики, альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина, нестероидные противовоспалительные средства и др.

кровотока в детрузоре, нарушением емкости мочевого пузыря, физиологической полиурией и полидипсией, повышением экскреции натрия и увеличением внутрибрюшного давления, обусловленного активным ростом матки и плода. Помимо этого, на формирование стрессового компонента недержания мочи могут оказать влияние генетическая системная неполноценность соединительной ткани, изменение уровня релаксина и простагландинов, наличие гипермобильности шейки мочевого пузыря и недостаточные адаптационные изменения нижних мочевых путей. Не вызывает сомнений неблагоприятное влияние последствий осложненного течения предыдущих родов на замыкательный аппарат уретры. К повреждающим факторам можно отнести ведение родов с использованием акушерских пособий, нарушение анатомической целостности промежности, роды крупным плодом, увеличение продолжительности второго периода родов и применение эпидуральной анестезии в родах [10].

Очевидно, что воздействие этих факторов обуславливает высокий уровень распространенности нарушений мочеиспускания во время беременности – по нашим данным, до 80,7% случаев, однако, несмотря на столь высокий уровень развития патологии, немногие женщины предъявляют жалобы. В большинстве случаев нарушения мочеиспускания

проявляются еще до настоящей беременности. К сожалению, при развитии подобной ситуации в женской консультации прибегают к выжидательной тактике, распространено мнение, согласно которому «после родов все пройдет». Однако, как показало наше исследование, после родов у части женщин (15,7%) симптомы нарушений мочеиспускания сохраняются.

Проявления нарушений мочеиспускания во время беременности

Анализ полученных нами данных показал, что доминирующую часть в структуре нарушений мочеиспускания во время беременности занимают симптомы ГМП (69,8%), смешанное недержание мочи встречается в 2,6 раза реже (27,2%), на долю чистой формы стрессового недержания мочи приходится лишь 3% случаев.

Среди симптомов ГМП наиболее часто встречаются никтурия (68,1%) и императивный позыв (68,6%), поллакиурия наблюдается в 1,8 раза реже, ургентное недержание мочи – в 7,1 раза реже. Распространенность симптомов ГМП повышается уже в первом триместре беременности и достигает максимальных значений к середине беременности. При оценке качества жизни у беременных женщин с симптомами ГМП средний балл составил $5,3 \pm 1,9$ (оценка производилась по десятибалльной шкале, где 0 – минимальное, а 10 – максимальное влияние симптомов нарушения мочеиспускания на качество жизни). Интересно отметить, что, несмотря на снижение качества жизни, пациентки считают появление частых дневных, ночных мочеиспусканий и императивного позыва во время беременности нормальным.

В случае развития симптомов стрессового недержания мочи доминирует средняя степень тяжести по Д.В. Кану (27,7%, $n = 111$). Симптомы заболевания, как правило, появляются и усугубляются во второй половине беременности, достигая макси-

Поведенческая терапия – комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания. Основными звеньями поведенческой терапии являются соблюдение диеты, изменение поведения, упражнения для мышц тазового дна.

мальных значений в третьем триместре. Установлено, что стрессовое недержание мочи, в отличие от симптомов ГМП, оказывает незначительное влияние на качество жизни у беременных женщин (средний балл $2,2 \pm 1,48$).

Распространенность симптомов смешанного недержания мочи нарастает на протяжении всей беременности, оказывая наиболее негативное влияние на качество жизни беременной (средний балл $7,5 \pm 2,34$). Это свидетельствует о том, что недержание мочи негативно влияет на все сферы жизни женщины.

Факторы риска развития нарушений мочеиспускания у беременных

Нами проведен статистический анализ факторов риска. Первое место в градации факторов риска для всех видов нарушений мочеиспускания занимает существование заболевания до настоящей беременности (ОШ = 1,74; 95% ДИ 1,12–1,94; $p < 0,001$). Очевидно, что своевременное выявление симптомов недержания мочи и их лечение еще до наступления беременности позволяют существенно снизить частоту заболевания во время беременности.

Следующими факторами риска, общими для всех типов нарушений мочеиспускания, являются возраст пациенток, наличие беременностей в анамнезе и величина индекса массы тела. Установлено, что распространенность заболевания выше у женщин в возрасте 40–44 лет (ОШ = 1,41; 95% ДИ 1,36–4,54; $p < 0,05$), у повторнородящих женщин (ОШ = 1,27; 95% ДИ 1,16–1,56; $p < 0,002$), у пациенток с индексом массы те-

ла более 25 кг/м² (ОШ = 1,05; 95% ДИ 0,81–1,30; $p < 0,05$). Несмотря на то что последний фактор риска является несколько менее значимым, снижение массы тела у этой категории женщин позволит уменьшить риск развития нарушений мочеиспускания.

Риск развития стрессового и смешанного недержания мочи повышается у женщин, рожавших через естественные родовые пути (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,15–3,65; $p < 0,05$ и ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,03–2,23; $p < 0,02$ соответственно), при этом риск возрастает с увеличением числа родов.

Для смешанного недержания мочи специфическим фактором риска является более высокая масса тела новорожденного в предыдущих родах (в среднем $3544 \pm 121,3$ г) по сравнению с контрольной группой, где средние показатели составили $3173 \pm 97,6$ г (ОШ = 1,38; 95% ДИ 1,02–1,85; $p < 0,05$). Интересно отметить, что средняя масса тела новорожденных у женщин со смешанным недержанием мочи была ниже массы тела, определяемой классическим понятием «крупный плод». В литературных источниках отмечается негативное влияние родов крупным плодом на симптомы недержания мочи [10, 13], однако в нашем исследовании фактором риска явилось превышение массы тела новорожденного всего на 371 г по сравнению с группой контроля.

Естественные роды как фактор риска развития нарушений мочеиспускания. Многими авторами указывается неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути, особенно при большом весе



новорожденного, на нижние отделы мочеполового тракта. Согласно биомеханической модели родов, прохождение головки плода через родовую канал приводит к выраженным изменениям мягких родовых путей. Отмечается растяжение (с возможным разрывом) волокон ректовагинальной перегородки, седалищно-пещеристых, луковично-пещеристых, периретральных мышц и поперечных мышц промежности. Лобково-копчиковая мышца растягивается в 3,26 раза. Во втором периоде родов растяжение скелетной мускулатуры тазового дна достигает 217%, а увеличение головки плода на 9% вызывает пропорциональное удлинение лобково-копчиковой мышцы. Приведенная модель подтверждает высокий риск возникновения дисфункции тазового дна после родов через естественные родовые пути. По данным магнитно-резонансной томографии, у 20% женщин после первых родов выявляются патологические изменения промежности, снижение силы мышц тазового дна и замещение мышечной ткани соединительнотканью волокнами.

В литературе встречаются сообщения об увеличении частоты недержания мочи у женщин в возрасте 40–60 лет, имеющих в анамнезе роды через естественные родовые пути (ОШ = 2,2; 95% ДИ 1,0–4,9) [12], при этом интервал между первыми родами и появлением симптомов нарушений мочеиспускания составляет 25 лет. Кроме того, нарушения мочеиспускания во время беременности и после родов являются предикторами заболевания в более поздний период жизни женщины.

В современной зарубежной литературе большое внимание уделяется проведению элективной операции кесарево сечение у женщин группы риска развития симптомов нарушений мочеиспускания [11]. Показано, что после первых родов через естественные родовые пути симптомы недержания мочи встречаются в 24,5% случаев, а после первой

элективной операции кесарево сечение – в 5,2% случаев. Однако частота симптомов недержания мочи выравнивается после третьих родов и составляет 38,9 и 37,7% случаев соответственно, что подтверждает вклад в генез заболевания нейротрофических, биохимических и ангиогенных факторов.

Оценка относительного риска развития заболевания у пациенток через 9 месяцев после родов через естественные родовые пути показала влияние последних на симптомы стрессового (ОШ = 8,9; 95% ДИ 1,9–42) и ургентного (ОШ = 7,3; 95% ДИ 1,7–32) недержания мочи. Можно предположить, что проведение элективной операции кесарево сечение у женщин группы риска является реальной профилактикой развития нарушений мочеиспускания при условии малого количества беременностей и родов в последующем. Представляется важным обязательное информирование об этом беременных группы высокого риска развития симптомов нарушений мочеиспускания и индивидуальный выбор типа родоразрешения в данной группе пациенток.

Полученные нами результаты опроса 504 женщин через 4 месяца после родов показали, что распространенность симптомов нарушений мочеиспускания в послеродовой период снижается в 5,2 раза ($n = 79$; 15,7%). В послеродовом периоде доминируют симптомы стрессового недержания мочи (6,9%; $n = 35$), симптомы ГМП встречаются в 5,4% случаев, смешанное недержание мочи диагностируется почти в 2 раза реже. Однако через 4 месяца после родов количество женщин с недержанием мочи увеличилось в 2,2 раза, в основном за счет женщин со стрессовым недержанием мочи. Это подтверждает неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути на нижние отделы мочевого тракта. Установлено, что у женщин, имеющих стрессовый компонент недержания мочи во время бе-

ременности, выше вероятность его сохранения после родов через естественные родовые пути. В результате статистической обработки полученных данных установлен риск персистенции стрессового и смешанного недержания мочи через 4 месяца после родов у женщин, рожавших самостоятельно (ОШ = 1,91; 95% ДИ 0,78–3,47; $p < 0,02$), или у женщин, указывающих на наличие родовых травм и/или эпизиотомии (ОШ = 1,24; 95% ДИ 1,04–1,98; $p < 0,05$).

Релаксин как маркер недержания мочи у беременных

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли релаксина в патогенезе недержания мочи у беременных женщин [14]. Релаксин стимулирует рост эпителиальных клеток влагалища, гладкомышечных клеток и сосудов; оказывает вазодилатирующий эффект на микроциркуляторное русло, что ведет к повышению максимального давления закрытия уретры; предотвращает ремоделирование соединительной ткани в области шейки мочевого пузыря при активном росте матки. Известно, что во время беременности происходит физиологическое повышение уровня релаксина, который к 12 неделям достигает максимальных значений. На 17-й неделе беременности концентрация релаксина снижается в 2 раза. Таким образом, снижение концентрации сывороточного релаксина понижает адаптационные возможности нижних мочевых путей и обуславливает развитие патогенетических механизмов недержания мочи.

Безусловно, помимо релаксина в генезе нарушений мочеиспускания во время беременности участвует ряд других гормонов и биологически активных веществ. Известный интерес представляет исследование влияния простагландинов на нижние отделы мочевого тракта как во время беременности, так и после родов. Можно предположить, что увели-

Неотъемлемой частью комплекса поведенческой терапии является подбор специальных гигиенических средств.

Пациенткам с легким недержанием мочи, ведущим активный образ жизни, рекомендуется использовать специальные урологические прокладки MoliMed®, которые обеспечивают максимальное впитывание и устранение запаха.

чение уровня релаксина во время беременности является физиологической защитой для сосудистой системы и структур соединительной ткани, а простагландины могут способствовать деструкции последней, особенно при их генетической предрасположенности. Нами проведено определение параметров сывороточного релаксина у женщин на 20-й и 36-й неделях беременности. Результаты исследования показали статистически значимое снижение уровня сывороточного релаксина у пациенток с различными типами нарушений мочеиспускания на сроке беременности 20 недель ($p < 0,05$). Больше всего (в 1,8 раза) этот показатель был снижен у пациенток со стрессовым и смешанным недержанием мочи, при симптомах ГМП отмечалось снижение в 1,5 раза.

Уровень релаксина зависит от числа предыдущих беременностей и родов (особенно через естественные родовые пути). У женщин с большим числом беременностей и родов отмечается более низкий уровень релаксина, что обуславливает появление или усугубление симптомов нарушения мочеиспускания.

Анализируя полученные данные, представляется возможным рассматривать релаксин как маркер развития нарушений мочеиспускания во время беременности и проводить оценку уровня сывороточного релаксина на 20-й неделе беременности у женщин

группы риска. Выявленный сниженный уровень релаксина предполагает развитие заболевания и подтверждает целесообразность назначения специального курса комплексной поведенческой терапии беременным.

Методы лечения нарушений мочеиспускания

Учитывая высокую распространенность нарушений мочеиспускания у женщин всех возрастных периодов, не вызывает сомнений актуальность разработки стандартов лечения, имеющих высокую клиническую эффективность. В комбинированной консервативной терапии симптомов недержания мочи у женщин используются М-холинолитики, альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина, нестероидные противовоспалительные средства и др. Неотъемлемым звеном в лечении всех видов нарушений мочеиспускания является поведенческая терапия, которая в некоторых случаях (беременность, лактация, противопоказания к приему лекарственных средств) становится единственным методом лечения. Поведенческая терапия – комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания. Основными звеньями поведенческой терапии являются соблюдение диеты, изменение поведения, упражнения для мышц тазового дна. Пациентам с симптомами недержания мочи рекомендуется ограничить потребление кофе, чая, газированных напитков, шоколада, острой и соленой пищи, а также оптимизировать объем потребляемой жидкости до 1500–2000 мл/сут. Учитывая, что хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта усугубляют симптомы недержания мочи, целесообразно проведение мероприятий по лечению и профилактике этих заболеваний. Пациенткам с симптомами недержания мочи рекомендуется вести

дневник мочеиспускания, который позволяет оценить их состояние до и после проведения курса упражнений для мышц промежности. При необходимости пациенток обучают методам задержки мочи или запланированного мочеиспускания.

Еще в 1949 г. калифорнийский гинеколог А. Кегель разработал комплекс упражнений по укреплению мышц тазового дна для женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи. В основе методики – чередование сокращения и расслабления мышц промежности с максимальной амплитудой. Существует несколько авторских методик тренировок мышц тазового дна: лечебная физкультура по Д.Н. Атабекову, гимнастика по Ф.А. Юнусову и др. Все методики направлены на восстановление тонуса мышц тазового дна, коррекцию замыкательной функции сфинктеров уретры, восстановление нормальных анатомических соотношений между шейкой пузыря, уретрой и симфизом. Показано, что в случае правильного выполнения упражнений эффективность составляет 80–85%, особенно при стрессовом недержании мочи. Волевое сокращение мышц тазового дна может подавлять сокращение детрузора, что подтверждается амбулаторным цистометрическим исследованием с мониторингом функции мочевого пузыря в течение суток. Это позволяет эффективно использовать упражнения для мышц тазового дна у пациенток с симптомами ГМП.

Неотъемлемой частью комплекса поведенческой терапии при проблеме недержания является подбор специальных гигиенических средств. Пациенткам с легким недержанием, ведущим активный образ жизни, рекомендуется использовать специальные прокладки. Разработанные специально для женщин, страдающих недержанием мочи, урологические прокладки MoliMed® (ПАУЛЬ ХАРТМАНН, Германия) обеспечивают максимальное впитывание и устранение за-



Хотите сделать Вашу деликатную проблему незаметной для окружающих?



Урологические прокладки **MoliMed®** вернут Вам комфорт и уверенность в себе при легком недержании:

- надежно защищают от протекания
- нейтрализуют запах
- мягкие и комфортные
- незаметны под одеждой



HARTMANN
MoliMed®

Узнайте больше о проблеме легкого недержания
на сайте www.molimed.ru

пах. Верхний слой прокладки из закрученной целлюлозы помогает быстро проводить жидкость во внутренние слои, обеспечивая сухость. Специальная запатентованная термическая обработка верхнего слоя парами лимонной кислоты поддерживает благоприятный для кожи pH 5,5. Воздухопроницаемые материалы обеспечивают максимальное чувство комфорта. Эластичные ман-

жеты создают защиту от протекания, гарантируя больше комфорта и надежности для потребителя. Вся продукция прошла дерматологическое тестирование и признана гипоаллергенной. Учитывая негативное влияние симптомов недержания мочи на все сферы деятельности женщины, подбор гигиенических средств позволит значительно повысить качество жизни женщины.

Заключение

Таким образом, развитие нарушенный мочеиспускания у женщин связано с такими физиологическими процессами, как беременность, роды и климактерий. Оценка состояния нижних мочевых путей и назначение этиопатогенетической терапии должны проводиться с учетом формы заболевания, возраста женщины и ее физиологического состояния. ❧

Литература

1. Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 256 с.
2. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормоно-терапия): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 253 с.
3. Iliadou A., Milson I., Pedersen N.L. et al. Risk of urinary incontinence symptoms in oral contraceptive users: a national cohort study from the Swedish Twin Register // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. № 2. P. 428–433.
4. Townsend M.K., Curhan G.C., Resnick N.M. et al. Oral contraceptive use and incident urinary incontinence in premenopausal women // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 5. P. 2170–2175.
5. Cody J.D., Richardson K., Moehrer B. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD001405.
6. Cicinelli E. Intravaginaloestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages // *Best Pract. Res.* 2008. Vol. 22. № 2. P. 391–405.
7. Koskela S., Lehtonen S., Santala M. et al. 17 beta-estradiol induces the proliferation of the in vitro cultured human urothelium // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 43. № 3. P. 179–185.
8. Thielemann A., Wuttke W., Wuttke M. et al. Comparison of urodynamic effects of phytoestrogens equol, puerarin and genistein with these of estradiol 17beta in ovariectomized rats // *Exp. Gerontol.* 2010. Vol. 45. № 2. P. 129–137.
9. Tomaszewski J., Adamak-Godlowska A., Bogusiewicz M. et al. Collagen type III biosynthesis by cultured pubocervical fascia fibroblasts surrounding mono and multifilament polypropylene mesh after estrogens and tamoxifen treatment // *Ginecol. Pol.* 2010. Vol. 81. № 7. P. 493–500.
10. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone // *Gen. Pharmacol.* 1997. Vol. 28. № 1. P. 13–22.
11. Cardozo L., Staskin D. Pregnancy and childbirth // *Textbook of female Urology and Urogynaecology.* UK., 2002. P. 977–994.
12. Chaliha C., Bland J., Monga A. et al. Pregnancy and delivery: a urodynamic viewpoint // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 11. P. 1354–1359.
13. Rotveit G., Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. № 2. P. 433–438.
14. Santos P.C., Mendoca D., Alves O. et al. Prevalence and impact of stress urinary incontinence before and during pregnancy // *Acta Med. Port.* 2006. Vol. 19. № 5. P. 349–356.

The problems of urination disorders in different periods of a woman's life

V.Ye. Balan¹, L.A. Kovalyova²

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Vera Yefimovna Balan, balanmed@gmail.com

Urination disorders and urinary incontinence is a common problem among women of all ages. The article discusses the risk factors for urinary disorders during pregnancy, postpartum, and menopause. In addition to combined conservative treatment of symptoms of urinary incontinence is recommended to use non-pharmacological treatments, including behavioral therapy, which in some cases (pregnancy, lactation, contraindications to drugs) is the only method of treatment.

Key words: urination disorders, urinary incontinence, pregnancy, childbirth, menopause, behavioral therapy, gaskets



V международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии»

6 - 8 октября 2013 г.

«Холидей Инн Сокольники», Москва

ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН
и «Федерация анестезиологов и реаниматологов» России
приглашают Вас принять участие в конференции, посвященной 50-летию
ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН.

В мероприятии примут участие специалисты из России, стран СНГ, Прибалтики, а также Западной Европы. Приглашены лучшие мировые специалисты: Prof., President of ESA Eberghard Kochs, Prof., President of EACTA Manfred Seeberger, Prof. Joahim Nadstawek, Prof. David Whitaker, Prof. Dan Benhamou и др.

В рамках конференции будут организованы мастер-классы, сателлитные симпозиумы и осенний цикл СЕЕА, а также индустриальная выставка компаний-производителей и дистрибьюторов оборудования и лекарственных препаратов, используемых в анестезиологии и реаниматологии.

На конференции будут затрагиваться вопросы:

1. Организационные вопросы безопасности анестезии.
2. Анестезия и интенсивная терапия в кардиохирургии.
3. Анестезия при операциях на легких и органах средостения.
4. Клиническая фармакология в анестезиологии и терапии критических состояний.
5. Регионарная анестезия в хирургии и акушерстве.
6. Нейроанестезиология и интенсивная терапия в нейрохирургии.
7. Респираторная поддержка в анестезиологии и интенсивной терапии.
8. Когнитивная дисфункция в послеоперационном периоде.
9. Российско-германский симпозиум «Седация, боль и терапия боли».

До встречи на конференции!

Baxter  **MSD** **Dräger** **mindray** **abbvie**

 **БИМК-Карquo**

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРНИ

www.bv-anestsafety2013.ru

¹ RHANA, Москва

² Ивановская
государственная
медицинская
академия Минздрава
России

³ Вычислительный
центр им.
А.А. Дородницына
РАН

⁴ Институт
микроэлементов
ЮНЕСКО, Москва

Эффективность воздействия экстрактов плаценты человека на пигментообразование кожи на примере препаратов Лаеннек и Курасен

А.В. Гилельс¹, В.И. Демидов², Н.Ю. Жидоморов², И.Ю. Торшин^{3,4},
О.А. Громова^{2,4}

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

Дизрегуляция пигментообразования в меланоцитах является одним из неприятных осложнений гормональных изменений во время беременности и после родов, а также на фоне приема гормоносодержащих препаратов в перименопаузе. Гиперпигментация кожи может быть вызвана нарушениями меланинового обмена, заболеваниями печени, почек, кроме того, быть следствием воздействия ультрафиолетового излучения. В статье рассмотрены механизмы защитного воздействия молекулярных компонентов экстрактов плаценты человека на ранозаживление и пигментообразование. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих возможность использования стандартизированных экстрактов плаценты не только непосредственно в эстетической медицине, но и в акушерстве и гинекологии в качестве эффективной защиты от избыточного пигментообразования.

Ключевые слова: молекулярные компоненты, экстракты плаценты, пигментация кожи, пигментные пятна беременных, гиперпигментация постакне, ятрогенная гиперпигментация, Лаеннек, Курасен

Введение

Нарушения пигментации кожи могут осложнять терапию эстрогенсодержащими препаратами у пациентов всех возрастов, имеющих как светлую, так и темную кожу, а также у лиц, склонных к угревой сыпи, и беременных. Несмотря на то что гиперпигментация может проявляться в молодом возрасте, ее относят к характерным признакам преждевременного старения кожи. Гиперпигментация кожи после акне, родов и при приеме заместительной гормональной терапии с трудом поддается лечению, особенно у пациентов с относительно темным цветом кожи.

Первая линия терапии гиперпигментации подразумевает применение депигментирующих средств и защиту кожи от избытка солнечного излучения. Известно,



что, например, в период беременности и лактации рекомендуется меньше пребывать на солнце, пользоваться специальными защитными кремами и эмульсиями. В случае развития гиперпигментации в качестве депигментирующих средств используются ингибиторы тирозиназы: гидрохинон, азелаиновая и койевая кислоты, арбутин, экстракт солодки, ретиноиды, аскорбиновая кислота, ниацинамид и экстракты сои [1]. Могут применяться также мази на основе гидрохинона. Однако большинство лекарственных средств запрещено к использованию у беременных по причине недоказанной безопасности для плода. Даже местное применение мазей на основе гидрохинона может вызывать побочные эффекты: раздражение, аллергический контактный дерматит, обесцвечивание ногтей и гипопигментацию нормально окрашенных участков кожи [2].

Одним из перспективных направлений терапии нарушений пигментации кожи считается применение стандартизированных экстрактов плаценты человека (ЭПЧ), которые содержат многочисленные ростовые факторы и другие биологически активные компоненты.

Препараты на основе экстрактов плаценты человека

Следует подчеркнуть, что экстракт плаценты человека входит в состав многих лекарственных препаратов и косметических средств. Рекомендовать к применению следует только сертифицированные лекарственные средства – стандартизированные экстракты плаценты с доказанной эффективностью и безопасностью применения. Одним из таких препаратов является Лаеннек (Japan Bioproducts Industry Co., Ltd, Япония). Лаеннек – это первый плацентарный препарат для инъекций, разрешенный к применению на территории РФ с 2003 г. в качестве гепатопротектора, с 2008 г. – в качестве иммуномодулятора

(регистрационное удостоверение № 013851/01–2008).

В процессе производства Лаеннека ведется контроль количественного содержания определенных компонентов (аминокислот, микроэлементов), являющихся не только маркерами качества очистки, но и действующими веществами препарата. Особенностью производства Лаеннека является молекулярное фракционирование, гарантирующее содержание в конечном экстракте веществ, в том числе белков и гормонов, с молекулярной массой от 200 до 100 000 Да. В состав препарата Лаеннек входит более 50 водорастворимых компонентов, включая факторы роста, цитокины, эритропоэтин, интерферон, аминокислоты, витамины (В₂, В₃, С, D, РР) и микроэлементы (прежде всего цинк).

Лаеннек вводят внутривенно капельно медленно в дозе 4,0–6,0 мл на 250,0 мл физиологического раствора или внутримышечно по 2,0 мл. В настоящее время процедуру регистрации проходит мезотерапевтический препарат ЭПЧ Курасен, разработанный на основе Лаеннека, эффективность препарата Курасен уже подтверждена рядом клинических исследований.

Клинические и экспериментальные исследования экстрактов плаценты

Благодаря работам выдающегося российского ученого В.П. Филатова по тканевой терапии экстракты плаценты начали использоваться в современной клинической медицине уже в первой четверти XX века. Систематический анализ клинической и экспериментальной фармакологии экстрактов плаценты человека показал их эффективность в иммунокоррекции, ранозаживлении, нейротрофической терапии, гепатопротекции и нормализации пигментации кожи [3]. Экстракты плаценты человека способствуют заживлению ран и устранению дефектов кожи, осо-

Систематический анализ клинической и экспериментальной фармакологии экстрактов плаценты человека показал их эффективность в иммунокоррекции, ранозаживлении, нейротрофической терапии, гепатопротекции и нормализации пигментации кожи.

бенно в послеоперационном периоде [4]. Важно заметить, что топическое применение ЭПЧ прямо или косвенно приводит к увеличению уровней трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF), фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Отдельно следует упомянуть антиагрегантные свойства: использование ЭПЧ приводит к статистически значимому ($p < 0,01$) дозозависимому торможению агрегации тромбоцитов.

В одном из исследований влияния ЭПЧ на состояние кожи все пациенты с длительно незаживающими ранами (более шести недель) были разделены на две группы: 40 человек в группе лечения ЭПЧ и 30 в контрольной группе. Использование ЭПЧ в течение 8 недель приводило к тому, что у 27 пациентов (67,5%) в группе лечения наблюдалось более 50% эпителизации, в то время как в группе контроля всего лишь у 7 пациентов (23%) отмечено сравнимое по динамике заживление ран [5].

Проведенное нами экспериментальное исследование эффективности ЭПЧ (препарата Лаеннек) при заживлении ран и ожогов показало, что в группе, где применялся Лаеннек, качество заживления ожоговой раны было существенно лучше, чем в группе контроля и в группе сравнения (применялись препараты Солкосерил, Магнерот) [6]. В исследовании были использованы

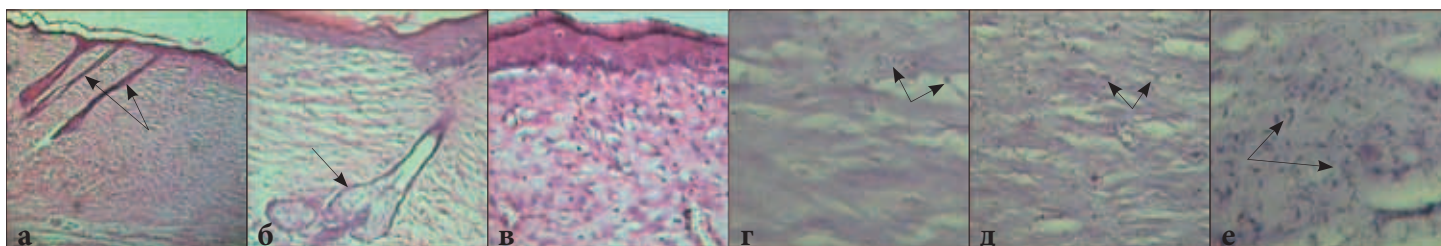


Рис. 1. Кожа в месте повреждения после применения препарата Лаеннек, 30-е сутки эксперимента: а – формирование волосяных фолликулов в рубцовой ткани недалеко от краевой зоны рубца; б – закладка сальной железы; в – коллагеновые волокна лежат рыхло и параллельно поверхности регенерата, между ними находится большое количество веретеновидных фибробластов; г, д, е – эластические волокна в области новообразованной фиброзной ткани под эпидермисом (г), в верхней части (д) и на дне рубца (е). А, б – окраска гематоксилином-эозином; в, г, д, е – окраска орсеином-фуксином по Вейгерту

стандартные модели ран и ожогов, утвержденные Фармкомитетом Минздрава России [7].

Было отмечено, что на фоне применения препарата Лаеннек на 30-й день после ожога эпидермис был ровный, тонкий, практически не утолщенный, имел 5–6 четких слоев клеток, а в некоторых участках – 7–8 слоев (рис. 1). На нескольких участках кожи произошла закладка сальных желез (рис. 1б), на других участках наблюдались небольшие выпячивания по базальному слою. Ближе к краевой зоне рубца сформировались мощные волосяные фолликулы. Коллагеновые волокна лежали рыхло и параллельно поверхности регенерата. Между ними находилось большое количество веретеновидных фибробластов, имеющих ту же ориентацию. Преобладали капилляры, срезанные продольно и ориентированные перпендикулярно

поверхности рубца; кровенаполнение обильное (рис. 1в). Очень много эластических волокон было на дне рубца, волокна были мелкие, с очень короткими, едва заметными ответвлениями.

ЭПЧ индуцирует восстановление естественной пигментации кожи и волос. Важно отметить, что в цитируемом выше исследовании [6] пигментация кожи, образовавшаяся на поверхности раны/ожога, соответствовала по цвету соседним неповрежденным участкам кожи. Это воздействие ЭПЧ на пигментообразование важно для терапии витилиго и раннего поседения. Обнадеживающие результаты применения ЭПЧ получены при лечении витилиго у детей и подростков. В исследовании В.И. Мальцева (1995) под наблюдением в течение 1 года находились 62 пациента с тяжелой формой витилиго – области депигментации кожи составляли более 70% всей поверхности кожи. Лечение ЭПЧ оказалось эффективным у 83% пациентов с нарушениями пигментации [8].

Молекулярные механизмы воздействия ЭПЧ на структуру и функцию кожи

Разносторонние клинические эффекты ЭПЧ обусловлены сложным молекулярным составом экстрактов, включающих более 4000 различных белков, в том числе факторы роста, гормоны, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма и т.д. По данным фирмы-производителя, в со-

став препарата Лаеннек входят многочисленные факторы роста: инсулиноподобные (insulin-like growth factor, IGF), гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), фибробластов (FGF), нервов (nerve growth factor, NGF), гранулоцитарный (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и макрофагальный колониестимулирующие факторы (M-CSF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-beta-1), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF-BB), VEGF, эритропоэтин, интерферон-гамма, лептин [9].

Было проведено исследование легких пептидных фракций препарата Лаеннек. Экспериментально-теоретическое исследование позволило установить наличие в составе препарата активного пептида нейромедина N, сигнального белка Rac2 и фрагмента активного пептида кокальцигенина; указать на наличие в составе препарата активных пептидов инсулиноподобного фактора роста, натрийуретического пептида C, иммуноглобулина G, интерлейкина-1-альфа. Данные пептиды могут в значительной мере обуславливать высокую терапевтическую эффективность препарата Лаеннек, наблюдаемую в клинической практике и в экспериментальных исследованиях.

Хорошо изучен микроэлементный состав препарата Лаеннек. В состав препарата входит значительное количество эссенци-

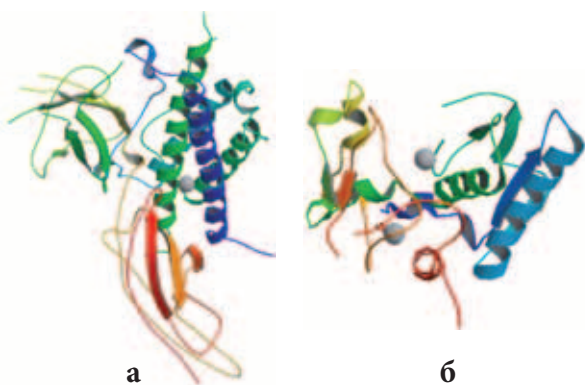


Рис. 2. Пространственные структуры цинксодержащих плацентарных белков: а – соматотропина (PDB 1br3), б – толлоидного белка (белка морфогенеза кости 1, PDB 3edg)

ального микроэлемента цинка (Zn): 788 ± 114 мкг/кг [6]. Разброс значений уровней цинка достаточно узок (в пределах 15% от среднего значения), что косвенно указывает на специфическое связывание цинка определенными цинкзависимыми белками гидролизатов плаценты. Цинк является обязательным кофактором многочисленных белков – факторов транскрипции, ростовых факторов и др.

Среди цинксодержащих плацентарных белков следует особо выделить соматотропин и толлоидный белок (белок морфогенеза кости 1, БМК-1), экспрессия которых в плаценте значительна [10, 11]. Данные фундаментальных исследований показывают, что соматотропин необходим для деления и миграции фибробластов и кератиноцитов, что важно для ранозаживления [12]. Белок БМК-1, который является коллагеназой и отщепляет С-концевые пептиды проколлагена, способствует созреванию коллагеновых фибрилл и также может иметь важное значение для заживления ран [13]. Ионы цинка стабилизируют биологически активные конфигурации этих плацентарных белков (рис. 2).

Найденные в составе ЭПЧ факторы роста (прежде всего факторы роста фибробластов и трансформирующий фактор роста клеток бета-1) оказывают непосредственное влияние на процессы роста и восстановления соединительнотканной основы кожи. Более равномерное распределение коллагеновых волокон в соединительной ткани способствует более равномерному распределению меланоцитов по поверхности кожи и позволяет ослабить гиперпигментацию.

Факторы роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors, FGFR) индуцируют клеточное деление фибробластов и кератиноцитов. Белки FGFR, связываясь с рецепторами FGFR 4 типов, активируют несколько путей передачи сигнала, в том числе с участием таких сигнальных белков,

как магнийзависимые MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемые протеинкиназы), ERK (extracellular regulated kinase – внеклеточно регулируемые киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), фосфолипаза-С-гамма, JNK (Jun N-терминальная киназа) и PKC (протеинкиназа-С). Активация рецепторов вызывает фосфорилирование определенного остатка белка FRS2, который затем взаимодействует с сигнальными белками Grb2, SOS, GAB1 и др. Эти начальные события способствуют устойчивой активации сигнального белка Ras, который в свою очередь активирует MEK-МАРК путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, отвечающих, в частности, за структуру соединительной ткани (рис. 3).

Важно отметить, что дефицит ряда макро- и микронутриентов (магния, кальция, цинка, витамина B₈ и холина) будет неизбежно прерывать передачу сигнала по сигнальному каскаду FGFR. При этом происходит нарушение работы каскада как согласованного сигнального механизма. Замедление передачи сигнала будет способствовать формированию резистентности клеток кожи к FGFR и, соответственно, ослаблять терапевтический эффект ЭПЧ.

TGF-рецепторы экспрессируются в различных тканях, в том числе в клетках кожи. Как значительное снижение, так и чрезмерная активность TGF сигнальных каскадов (вследствие дефектов в генах рецепторов, дефицита определенных микронутриентов или других причин) нарушают деление, дифференцировку и апоптоз клеток [14]. Рецепторы TGF-бета-R1 связывают TGF-бета и, передавая сигнал от поверхности клетки в цитоплазму, регулируют множество физиологических и патологических процессов: цикл клеточного деления эпителиальных и кроветворных клеток, контроль деления и дифференциацию клеток мезенхимы, заживление ран,

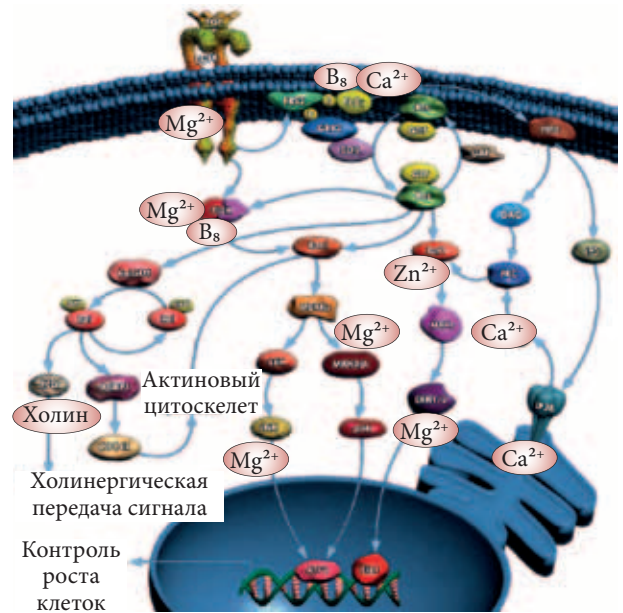


Рис. 3. Сигнальные каскады рецепторов факторов роста фибробластов и кофакторы соответствующих белков

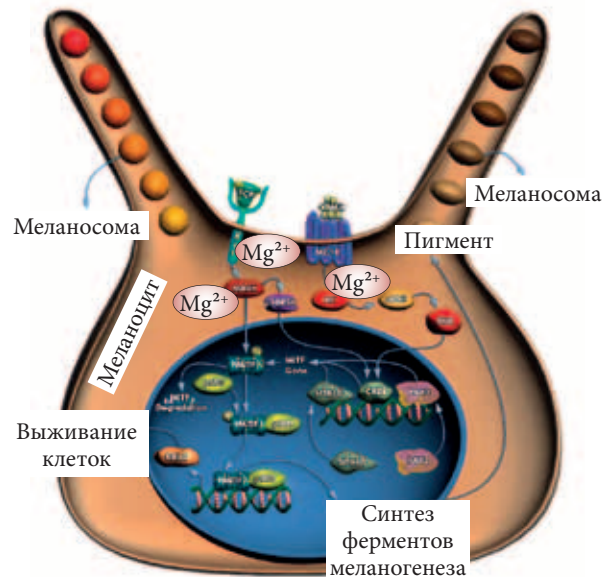


Рис. 4. Молекулярные механизмы активации меланоцитов

а также структуру внеклеточного матрикса соединительной ткани, иммуномодуляцию [15] и, возможно, пигментообразование.

Влияние ЭПЧ на меланогенез

Пигментация кожных покровов регулируется сложной сетью взаимодействий между цитокинами и факторами роста кератиноцитов/фибробластов. Можно

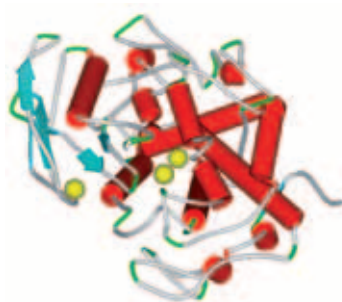


Рис. 5. Пространственная структура тирозиназы – фермента, необходимого для синтеза меланина (PDB 1WX3) (сферы желтого цвета – атомы меди в активном центре фермента)

предположить, что упоминаемые ранее факторы роста фибробластов и трансформирующий фактор роста могут также непосредственно воздействовать и на гиперпигментацию, активируя меланоциты. Однако данный вопрос довольно сложен и требует проведения отдельного систематического анализа.

При гистологическом анализе биопсий кожи с гиперпигментацией были найдены повышенные концентрации фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor, KGF) и фактора стволовых клеток (stem cell factor, SCF) [16]. Меланоциты активируются белковым фактором меланоцитстимулирующим гормоном альфа (melanocyte-stimulating hormone, MSH-альфа) и меланоцитмодулирующими пептидами, имитирующими активность этого гормона. Процессы синтеза и секреции меланина зависят от активации меланоцитов и адек-

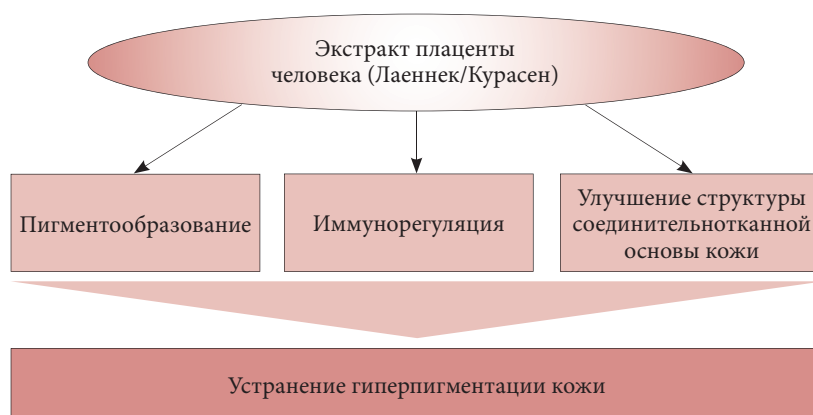


Рис. 6. Физиологические процессы формирования равномерной окраски кожи

ватного содержания магния внутри клетки (рис. 4).

Эффекты ЭПЧ в отношении пигментации кожи обусловлены тем, что ЭПЧ индуцируют меланогенез путем увеличения экспрессии медьзависимого фермента тирозиназы (рис. 5) и тирозиназасвязанных белков 1 и 2 (TRP1 и TRP2) [17]. Наиболее вероятно, что активными компонентами ЭПЧ в данном случае являются сфинголипиды и меланоцитмодулирующие пептиды [18].

Цвет кожи определяется типом и количеством синтезируемого меланина в окружающих кератиноцитах. Меланин синтезируется посредством ряда окислительных реакций с участием аминокислоты тирозина в присутствии фермента тирозиназы. Тирозиназа катализирует по меньшей мере две различные реакции биосинтеза меланина в меланоцитах: гидроксигенирование тирозина в диоксифенилаланин (ДОФА) и окисление ДОФА в ДОФА-хинон [19]. Индукция меланогенеза молекулярными компонентами ЭПЧ позволяет достичь равномерной активации меланогенеза в коже и устранить тем самым одну из основных причин гиперпигментации кожи.

В аппаратно-инструментальных исследованиях эффектов применения препаратов Курасен и Лаеннек в эстетической практике [20] выявлено:

1) улучшение структуры соединительной ткани (увеличение гидратации кожи, рост числа коллагеновых и эластиновых волокон, уплотнение дермы, уменьшение числа и глубины морщин);

2) устранение пятен как порфириновой, так и меланиновой гиперпигментации (нормализация распределения пигментов в коже). Эти результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии ЭПЧ на функциональную и синтетическую активность фибробластов и меланоцитов.

Заключение

Разработка новых методов нормализации тона кожи и устранения гиперпигментации, которые бы не имели побочных эффектов, – актуальная проблема повышения качества жизни пациентов. Перспективным подходом к ее решению, на наш взгляд, является коррекция метаболизма кожи, соединительной ткани и пигментообразования. В настоящей статье представлены результаты исследования воздействия стандартизированных экстрактов плаценты человека на физиологические процессы формирования равномерной окраски кожи: формирование и поддержку соединительнотканной основы кожи и меланогенез (рис. 6). Тот факт, что молекулярные компоненты ЭПЧ непосредственно воздействуют на эти процессы, свидетельствует о потенциальных возможностях применения ЭПЧ в акушерстве, гинекологии и эндокринологии. ❧

Исследования эффектов применения препаратов Курасен и Лаеннек в эстетической практике показали, что использование препаратов приводило к улучшению структуры соединительной ткани и устранению пятен как порфириновой, так и меланиновой гиперпигментации.

ЛАЕННЕК

Гидролизат плаценты человека

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕЛАНОГЕНЕЗА
АКТИВИЗАЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И
СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК
РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА
АКТИВИЗАЦИЯ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ



УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ • ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Регистрационное удостоверение лекарственного средства №013851/01-08

тел.: 8 (499) 766 20 55, 8 (499) 254 21 26
www.rhanaopt.ru

«АНК-ФАРМ»
эксклюзивный партнер Медицинской корпорации RHANA в России
8 (495) 781 55 22 www.ankportal.ru

 **RHANA**
КОРПОРАЦИЯ

Литература

1. Nishidate I., Aizu Y., Mishina H. Estimation of melanin and hemoglobin in skin tissue using multiple regression analysis aided by Monte Carlo simulation // *J. Biomed. Optics*. 2004. Vol. 9. № 4. P. 700–710.
2. Grimes P.E. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations // *Arch. Dermatol.* 1995. Vol. 1. № 12. P. 1453–1457.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А. и др. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований // *Пластическая хирургия и косметология*. 2011. № 3. С. 385–576.
4. Briguglio A. On 100 cases of surgical diseases treated with a cold-sterilized placental extract // *Minerva Med.* 1962. Vol. 53. P. 3118–3123.
5. Shukla V.K., Rasheed M.A., Kumar M. et al. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds // *J. Wound Care*. 2004. Vol. 13. № 5. P. 177–179.
6. Жидоморов Н., Суракова Т., Гришина Т. и др. Экспериментальное исследование влияния препарата Лаеннек на процессы регенерации // *Les Nouvelles Esthetiques*. 2001. № 3. С. 6–9.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
8. Mal'tsev V.I., Kaliuzhnaia L.D., Gubko L.M. Experience in introducing the method of placental therapy in vitiligo in Ukraine // *Lik. Sprava*. 1995. № 7–8. P. 123–125.
9. Ярилин А.А. Механизмы гепатопротекторной, иммуномодулирующей, регуляторной и регенеративной функций Лаеннек®. Доклад от 23.06.2010 // www.studija-krasoty-love.yapokupayu.ru/news/5591.
10. Janitz M., Heiser V., Böttcher U. et al. Three alternatively spliced variants of the gene coding for the human bone morphogenetic protein-1 // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 1998. Vol. 76. № 2. P. 141–146.
11. Su A.I., Wiltshire T., Batalov S. et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 16. P. 6062–6067.
12. Lee S.W., Kim S.H., Kim J.Y. et al. The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010. Vol. 63. № 4. P. e364–369.
13. Rattenholl A., Pappano W.N., Koch M. et al. Proteinases of the bone morphogenetic protein-1 family convert procollagen VII to mature anchoring fibril collagen // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 29. P. 26372–26378.
14. Yang T., Mendoza-Londono R., Lu H. et al. E-selectin ligand-1 regulates growth plate homeostasis in mice by inhibiting the intracellular processing and secretion of mature TGF-beta // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 7. P. 2474–2485.
15. Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 // *Nat. Genet.* 2005. Vol. 37. № 3. P. 275–281.
16. Kovacs D., Cardinali G., Aspite N. et al. Role of fibroblast-derived growth factors in regulating hyperpigmentation of solar lentigo // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 163. № 5. P. 1020–1027.
17. Mallick S., Singh S.K., Sarkar C. et al. Human placental lipid induces melanogenesis by increasing the expression of tyrosinase and its related proteins in vitro // *Pigment. Cell. Res.* 2005. Vol. 18. № 1. P. 25–33.
18. Pal P., Mallick S., Mandal S.K. et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities // *Int. J. Dermatol.* 2002. Vol. 41. № 11. P. 760–767.
19. Каримова И., Кустова Е., Гилельс А. Плацентарный препарат CURACEN в мезотерапии стареющей кожи // *Инъекционные методы в косметологии*. 2011. № 3. С. 43–47.
20. Parvez S., Kang M., Chung H.S. et al. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents // *Phytother. Res.* 2006. Vol. 20. № 11. P. 921–934.

Effects of placental extracts on skin pigmentation: experience with Laennec and Curacen

A.V. Gilels¹, V.I. Demidov², N.Yu. Zhidomorov², I.Yu. Torshin^{3,4}, O.A. Gromova^{2,4}

¹ RHANA Clinic, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

³ Dorodnicyn Computing Centre of RAS

⁴ Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow

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

Hormonal changes during pregnancy or hormone therapy in perimenopause commonly result in dysregulation of melanogenesis in melanocytes. Skin hyperpigmentation may be due to abnormal melanin metabolism, liver and kidney disorders, or ultraviolet radiation. The article addresses mechanisms of protective effects of human placental extracts on wound healing and melanogenesis. The results of experimental and clinical studies highlight the usefulness of standardized placental extracts not only in aesthetic medicine, but also in obstetrics and gynecology for the prevention of hyperpigmentation.

Key words: molecular components, placental extracts, skin pigmentation, pregnancy skin pigmentation, post-acne hyperpigmentation, iatrogenic hyperpigmentation, Laennec, Curacen

VIII Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины

Современная перинатология: организация, технологии, качество

(к 25-летию кафедры неонатологии Российского национального
исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова)

Москва, 23–24 сентября 2013 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)



Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Организаторы

- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия медицинских наук
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское общество акушеров-гинекологов
- Московское общество детских врачей
- Российская ассоциация медицинских сестер
- Медицинское маркетинговое агентство

При поддержке

- Всемирной ассоциации перинатальной медицины

Председатель Оргкомитета

Н.Н. Володин, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАМН, профессор

Место проведения

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)

Научная программа

- Акушерская патология в практике перинатолога
- Новые репродуктивные технологии. Показатели здоровья новорожденных
- Оптимизация деятельности перинатальных центров
- Неонатальный скрининг
- Реанимация и интенсивная терапия новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Питание здоровых и больных детей
- Энтеральное и парентеральное питание новорожденных детей различного срока гестации
- Хирургия плода и новорожденного
- Перинатальная нейрохирургия
- Выхаживание и реабилитация новорожденных детей с экстремально низкой массой тела
- Уход за новорожденными
- Перинатальная кардиология
- Перинатальные инфекции: профилактика, диагностика и лечение
- Перинатальная онкология, гематология и иммунология
- Бронхолегочная дисплазия
- Ретинопатия новорожденных
- Перинатальные поражения нервной системы
- Фармакотерапия беременной, плода, новорожденного
- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

Информацию о размере регистрационного взноса и условиях оплаты см. на сайте www.congress-raspm.ru

• **On-line оплата с помощью банковской карты на сайте Конгресса**
www.congress-raspm.ru

Наличный расчет

Оплата регистрационного и членских взносов от физических лиц возможна при регистрации на Конгрессе.

Тезисы

Тезисы будут опубликованы в сборнике материалов VIII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. Требования к оформлению и условия публикации тезисов см. на сайте www.congress-raspm.ru

Реквизиты

Получатель платежа:

ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»

ИНН 5032201982 КПП 772401001

Р/С 40702810922000016693

в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО), г. Москва

К/С 3010181050000000976 БИК 044525976

• **On-line оплата с помощью банковской карты на сайте Конгресса**
www.congress-raspm.ru

Постеры

В рамках Конгресса пройдет постерная сессия. Правила оформления постеров см. на сайте www.congress-raspm.ru. Участие в постерной сессии бесплатное. Резюме постерных докладов, присланные **не позднее 20 августа 2013 г.**, будут включены в сборник материалов Конгресса.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей медицинской техники и оборудования, лекарственных препаратов и витаминов рецептурного и безрецептурного отпуска, средств для ухода за новорожденными и средств личной гигиены для беременных, продуктов детского и лечебного питания для беременных и кормящих матерей и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон: +7(495) 517-7055

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: mtv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская».

E-mail: med@mm-agency.ru

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

Соловьева Татьяна Викторовна

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru

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

Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии

Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

Авторами было проведено исследование эффективности препарата локального действия Мирамистин в лечении неспецифического (бактериального) вульвовагинита. Уже на 5–7-й день терапии состояние большинства пациенток оценивалось как удовлетворительное. Улучшилось состояние слизистой влагалища, изменился характер патологических выделений из половых путей, уменьшились зуд и жжение в области половых органов. Прием препарата не сопровождался серьезными нежелательными явлениями. Таким образом, Мирамистин продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость, что наряду с удобством применения позволяет рекомендовать препарат к использованию в терапии неспецифических вульвовагинитов.

Ключевые слова: бактериальный вульвовагинит, локальная терапия, Мирамистин

Введение

Вульвовагинит является наиболее распространенным гинекологическим заболеванием и одной из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу. Термин «вульвовагинит» используется для определения и описания ряда за-

болеваний или состояний инфекционной природы, выражаемых воспалением влагалища, которое сопровождается выделениями, жжением, зудом во влагалище и раздражением в области вульвы. В последнее время заболеваемость вульвовагинитом увели-

чивается, что обусловлено рядом причин:

- возрастанием роли условно-патогенных возбудителей;
- развитием лекарственной устойчивости к антибиотикам;
- изменением иммунологической реактивности организма и др.

Кожа вульвы чувствительна к вагинальной среде, гормональным, метаболическим изменениям организма, аллергическим воздействиям. Следует также отметить роль нарушений гигиенического режима, случайных половых связей и сексуальных извращений. Вульвовагиниты могут быть специфическими – вызванными определенными инфекционными заболеваниями (туберкулез, сифилис, гонорея, трихомоноз, вирусные заболевания, кандидоз и др.) и неспецифическими (бактериальными). По течению выделяют острые вульвовагиниты (протекают с ярко выраженными клиническими симптомами) и хронические (для них характерна стертая клиническая картина).



Вульвовагинит: этиология, патогенез, симптомы

Вульвовагинит может развиваться в любом возрасте: как у девочек и девушек, так и у женщин в период постменопаузы. В детском возрасте заболевание может быть вызвано анатомическими факторами (близость ануса к влагалищу), особенностями слизистой влагалища (тонкая слизистая), щелочной реакцией влагалищного секрета и недостаточным соблюдением гигиены. Немаловажна роль аллергического фактора. В постменопаузе причинами вульвовагинита могут стать истончение слизистой влагалища, изменения влагалищной микрофлоры, снижение защитных свойств влагалищно-шеечной экосистемы в связи с дефицитом эстрогенов и общими инволютивными изменениями в организме и тканях влагалища, шейки матки и вульвы. Клетки поверхностного слоя вагинального эпителия способны накапливать гликоген под действием эстрогена. С уменьшением уровня эстрогена слои истончаются и атрофируются.

И в детском, и в репродуктивном возрасте возникновению и развитию вульвовагинита способствуют различные хронические инфекционные заболевания: гайморит, тонзиллит, пиелонефрит, сальпингофорит, пороки сердца, гастриты и пр. Большое значение имеет снижение эндокринной, в частности эстрогенной, функции яичников, сопровождающей многие гинекологические заболевания и нейроэндокринные синдромы. Хроническое воспаление придатков матки нередко сопровождается снижением функциональной активности яичников, поэтому у таких женщин сальпингофориту часто сопутствует вагинит или вульвовагинит.

Клинические проявления бактериального (неспецифического) вульвовагинита у взрослых и детей схожи. Это длительность течения и склонность к рецидивам, характер жалоб и объективные признаки воспаления. Основными клиническими симптомами вульвовагинитов являются выде-

ления из половых путей (гнойные, пенистые, с примесью крови, творожистые и др.), гиперемия и отечность слизистой вульвы и влагалища, зуд, жжение, болезненность вульвы, дизурия, диспареуния.

В течение репродуктивного периода жизни здоровой женщины микрофлора влагалища образует уникальную сбалансированную среду, которая может изменяться под влиянием внешних факторов, но благодаря механизму самоочищения возвращается к норме. Кисотно-щелочное состояние влагалищной среды варьирует в интервале 3,8–4,5. Оно может колебаться в течение менструального цикла, во время беременности и зависит от сексуальной активности женщины.

В репродуктивном возрасте бактериальная флора влагалища здоровых женщин содержит множество микроорганизмов, включая аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные бактерии. *Lactobacillus* spp. и *Corynebacterium* spp. преобладают над другими бактериями, такими как *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Бактерии рода *Lactobacillus* и *Corynebacterium* продуцируют молочную и уксусную кислоту из гликогена, поддерживая тем самым кислую среду (низкий pH) влагалища, обеспечивая колонизационную резистентность и сдерживая размножение патогенной флоры, занесенной во влагалище. При нарушении колонизационной резистентности условно-патогенные бактерии могут стать причиной вульвовагинита [1].

В настоящее время инфекционные заболевания влагалища достаточно редко вызываются одним возбудителем. До 80% женщин из числа гинекологических больных, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию [2]. Вульвовагиниты с высеванием условно-патогенной флоры достигают 10%, а с учетом вульво-

вагинального кандидоза – 40% и более [3].

Известно, что заболевания, вызванные смешанной инфекцией, протекают дольше и клинически тяжелее, часто рецидивируют и на их фоне нередко возникают различные осложнения. Кроме того, смешанная инфекция тяжелее поддается лечению, особенно при хронизации процесса, когда добиться излечения без последующих рецидивов представляется затруднительным. В этой связи при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии следует использовать так называемые комплексные препараты с широким спектром действия (антимикотическим и антибактериальным) [4].

Методы диагностики и лечения неспецифических вульвовагинитов

Диагностика вульвовагинитов обычно не представляет трудностей. Наличие указаний в анамнезе на тяжелые общие заболевания, воспалительные процессы половых органов (аднекситы), нарушения функции яичников и другие патологические состояния, способствующие возникновению заболевания, значительно облегчает диагностику. Большое внимание следует уделять типичным жалобам на зуд в области наружных половых органов, появление патологических выделений из половых путей (бели) и пр. Предположение о возможности развития вульвовагинита подтверждается при осмотре наружных половых органов и исследовании влагалища с помощью зеркал.

Для уточнения этиологии воспалительного процесса прибегают к бактериологическому исследованию выделений, полученных из влагалища. При высевании возбудителей неспецифической инфекции (стафилококки, стрептококки, протей, кишечная палочка и пр.) необходимо определить их чувствительность к антибиотикам [5]. Лечение вульвовагинитов является непростой задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов

и высоким процентом развития рецидивов. Эффективность лечения во многом определяется точным выявлением возбудителя, назначением этиотропной терапии и хорошей переносимостью препарата. Таким образом, лечение должно быть комплексным и направленным на ликвидацию местных воспалительных изменений, а также на улучшение течения имеющихся сопутствующих заболеваний и функциональных нарушений, на повышение адаптационно-защитных сил организма. При выборе препаратов следует считаться с возможной лекарственной переносимостью.

Следует отметить, что локальная терапия имеет преимущества по сравнению с системной. Среди них отсутствие системного действия на организм; минимальный риск побочных реакций; простота и удобство применения; отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата); возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острые вульвиты, вагиниты, цервициты или обострения хронических процессов влагалища и шейки матки); быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие [6].

Мирамистин в лечении неспецифических вульвовагинитов

В последние годы внимание практикующих врачей все больше привлекают препараты, обладающие широким антимикробным спектром, не вызывающие раздражения слизистых оболочек и кожи и не теряющие своей активности в течение длительного времени. Среди них можно выделить лекарственный препарат Мирамистин. Мирамистин относится к группе катионных поверхностно-активных веществ, а именно к четвертичным аммониевым соединениям. Химическое название Мирамистина – бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат,

препарат выпускается в форме 0,01%-ного раствора для местного применения.

Исследования Мирамистина были проведены в ведущих лабораториях России, Швеции и Германии. Показано, что Мирамистин обладает выраженными антимикробными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных бактерий, спорообразующих и аспорогенных бактерий, в виде монокультур и микробных ассоциаций, а также повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков [2]. Синергизм действия Мирамистина с антибиотиками и другими препаратами позволяет сократить длительность терапии и значительно повысить ее эффективность.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что Мирамистин оказывает не только бактерицидное, но и выраженное фунгицидное действие. Чувствительны к нему аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые грибы (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata* и т.д.) и дрожжеподобные (*Candida albicans*, *Candida krusei* и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Microsporum canis* и т.д.), а также другие патогенные грибы, включая резистентную грибковую микрофлору.

Отмечено, что Мирамистин обладает также противовирусным действием, особенно активен в отношении вирусов гриппа, герпеса, ретровирусов (ВИЧ), парамиксовирусов (корь, паротит), ветряной оспы, лихорадки Денге, аденовирусов и др.

Мирамистин действует избирательно, он активен в отношении патогенных микроорганизмов и не повреждает слизистые оболочки [3]. Кроме этого, доказана способность препарата оказывать дополнительные эффекты:

- повышение защитной реакции в месте применения за счет активации фагоцитов;

- усиление процессов регенерации и эпителизации;
- противовоспалительное действие за счет активизации фибринолиза в очаге воспаления.

Нами была оценена эффективность препарата Мирамистин в лечении неспецифических (бактериальных) вульвовагинитов у 23 пациенток в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст $29 \pm 2,3$ года). Клиническое и лабораторное обследование пациенток проводилось до начала терапии Мирамистином и через 10 дней после окончания лечения. Препарат назначали в виде влагалищных орошений дважды в день в течение 10 дней.

Оценку эффективности терапии препаратом проводили по трем критериям:

- оценка общего состояния и самочувствия пациенток;
- оценка клинических данных (по данным анамнеза и гинекологического осмотра);
- оценка лабораторных бактериоскопических данных.

Для постановки диагноза неспецифического (бактериального) вульвовагинита применялись традиционное общеклиническое и специальное гинекологическое обследования (сбор анамнеза, жалоб пациентки, наружное физикальное обследование, осмотр слизистых оболочек влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование). Проводилась лабораторная диагностика с помощью микроскопии мазков из заднего свода влагалища и бактериологического исследования.

Основными были жалобы на повышенное количество выделений из половых путей ($n = 23$, 100%), наличие зуда и жжения ($n = 21$, 91,3%), дискомфорт при половом акте ($n = 11$, 47,8%).

При осмотре гиперемия слизистой оболочки стенок влагалища и вульвы, отечность, слизисто-гнойные выделения были выявлены во всех случаях ($n = 23$, 100%).

Микроскопия вагинальных мазков до лечения показала, что у всех женщин во влагалище была умеренно выраженная мик-

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ПОКАЗАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ:

- Лечение воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии (вагинит, вульвовагинит, эндометрит, цервицит и др.).
- Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических операций и при проведении диагностических манипуляций.
- Профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций.

В УРОЛОГИИ:

- Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит и др.).
- Индивидуальная профилактика заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).

СВОЙСТВА

- Бактерицидное действие в отношении "Г+" и "Г-" бактерий, включая устойчивые госпитальные штаммы.
- Противовирусное действие (вирусы герпеса, аденовирусы, ВИЧ).
- Действует против простейших (трихомонады, хламидии, и др.).
- Повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков.
- Не всасывается и не обладает местнораздражающим и аллергизирующим действием на слизистые оболочки и кожные покровы.



Компания ИНФАМЕД
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru

www.miramistin.ru

робная обсемененность. В мазках преобладали грамотрицательные палочки и грамвариабельные кокки. Грамположительные палочки встречались от единичных до нескольких десятков в поле зрения. При бактериологическом исследовании, которое позволяет в полной мере оценить качественные и количественные показатели микрофлоры, у всех пациенток наблюдалась картина дисбиоза влагалища, представленная различными микробными ассоциациями: более 3 видов микробов высеяно в 8 (34,7%) случаях, по 2 микроорганизма – в 4 (17,3%), по 3 – в 5 (21,7%). У 15 (65,2%) женщин преобладали облигатные анаэробные микробы и прежде всего анаэробные лактобациллы. Кроме того, высеивалась аэробная флора – стафилококки, стрептококк В и факультативный анаэроб энтерококк. Лабораторный контроль осуществляли до лечения и через 10 дней после лечения.

По результатам обследования и лечения выявлено: общее улучшение состояния и купирование симптомов вульвовагинита у большинства пациенток (69,5%) были отмечены на 5–7-й день лечения. Что касается клинической картины и субъективных ощущений, изменился характер патологических выделений из половых путей, уменьшились раздражение, зуд, жжение. По данным гинекологического осмотра было определено улучшение состояния слизистой влагалища – уменьшились отечность и гиперемия. Прием препарата не сопровождался серьезными нежелательными явлениями. Мирамистин хорошо переносился больными, лишь в одном наблюдении после применения отмечался кратковременный зуд в области вульвы и влагалища, который, по-видимому, связан с индивидуальной чувствительностью к препарату. При повторном (через 10 дней после окончания лечения) кли-

нико-лабораторном исследовании установлено, что эффективность терапии Мирамистином составила 95,6%, что проявилось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, значительным снижением рН среды влагалища (4,3–4,7).

Заключение

Клиническое исследование, проведенное с использованием современных методов диагностики, подтверждает высокую эффективность и хорошую переносимость лекарственного препарата местного действия Мирамистин при неспецифических (бактериальных) вульвовагинитах. Кроме того, Мирамистин не оказывает системного влияния на организм, не раздражает слизистые, что наряду с удобством применения позволяет рекомендовать его для лечения неспецифических вульвовагинитов. ❧

Литература

1. Муравьева В.В., Анкирская А.С. Особенности микробиологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе // Акушерство и гинекология. 1996. № 6. С. 27–30.
2. Нехороших З.Н., Маликова М.В., Кривошеин Ю.С. и др. Комплексное лечение различных форм хламидиозов с применением Мирамистина // Таврический медицинский вестник. 1999. № 1–2. С. 13–16.
3. Милявский А.И., Кривошеин Ю.С., Логадырь Т.А. и др. Эффективность Мирамистина в дерматовенерологии // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 2. С. 67–69.
4. Бруа М.Л. Место комбинированных антибиотиков местного действия в лечении грибковых и смешанных вагинитов // Качество жизни. Медицина. 2004. № 3. С. 72–73.
5. Esim Buyukbayrak E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
6. Nyirjesy P., Leigh R.D., Mathew L. et al. Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database // J. Low Genit. Tract Dis. 2012. Vol. 16. № 1. P. 24–29.

Non-specific vulvovaginitis: local treatment options

E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova

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

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

Efficacy of local antiseptic agent Miramistin was studied in women with non-specific (bacterial) vulvovaginitis. In the majority of patients marked improvement was seen as early as on the 5–7 day of therapy. The patients had less mucosal lesions and vaginal discharge; their symptoms (vaginal itching and burning) also improved. No significant adverse events were reported. Thus, Miramistin is recommended as an effective, well-tolerated and easy-to-use therapy for non-specific vulvovaginitis.

Key words: bacterial vulvovaginitis, local therapy, Miramistin

«Урогенитальные инфекции и туберкулёз» «Urogenital Infections and Tuberculosis»

Новосибирск, Россия

24-26 октября 2013 года международная конференция

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Новосибирск, ДК «Прогресс», ул. Красный проспект, дом 167. (м. Заельцовская)



Статьи и заявки на доклады принимаются до 31 августа. Правила оформления статьи: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/site/auth/2.php>
Оргвзнос для участников из России не предусмотрен. Справки по телефону: +7 (383) 20 37 989, 20 37 993; e-mail: urotub2013@yandex.ru

Официальный сайт конференции: www.urotub2013.ru

Информационные спонсоры: www.UroWeb.ru, www.sibdoc.ru, www.evrika.ru

Рекомендуемые гостиницы:

Гостиница «Центральная» (для делегатов конференции скидка 10% на размещение).

Ул. Ленина, 3. Менеджер продаж гостиницы «Центральная» Слюсаренко Максим: сот. 8-913-383-12-17, тел.: (383)222-17-17.

E-mail: Hotel_nsk7@maria-ra.ru, Genofond1986@mail.ru

Гостиница «Doubletree by Hilton»

630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Каменская, д. 7/1, тел.: +7 (383) 223-01-00, (383) 362-21-05. www.hhbc.ru

Гостиница «Конгресс-Отель Новосибирск»

ул. Вокзальная магистраль, 1, тел. (383) 364-01-01 — служба бронирования, www.hotel-novosibirsk.ru
reservation@hotel-novosibirsk.ru

Гостиничный комплекс «Гостиный Двор» www.gostinydvorhotel.ru

(в пешей доступности от места проведения конференции) ул. Аэропорт, 56а, тел. (383) 243-10-75 — администратор гостиницы

Отель «Сибирь AZIMUT»

Россия, 630004, Новосибирск, ул. Ленина, 21. Служба бронирования: (383) 223-12-15, факс: 223-87-66, e-mail: siberia@azimuthotels.com
Единая справочная: (383) 217-69-70



Оптимизация тактики ведения пациенток с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva2008@yandex.ru

Изучение этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) в аспекте нарушения равновесия системных процессов пролиферации и апоптоза может помочь в дифференцированном выборе терапевтических мероприятий, определить показания к назначению гормональных препаратов, их состав и длительность приема. На основании изучения патогенетической и прогностической роли нарушений системной продукции маркера эффекторного этапа апоптоза каспазы-8 разработан способ прогнозирования рецидивов МКПП. С целью оптимизации тактики ведения таких пациенток проведен сравнительный анализ эффективности применения двух препаратов – гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, и прогестагена дидрогестерона.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, пролиферация, апоптоз, гормональные контрацептивы, эстрадиола валерат/диеногест

Введение

Более 1,5 млрд людей на Земле – молодежь от 10 до 25 лет. Сохранение здоровья сегодняшних детей и подростков – первоочередная задача медиков. Одной из акту-

альных проблем педиатрической гинекологии остаются маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП), составляющие от 10 до 37,3% в структуре гинекологических заболеваний детского

и юношеского возраста. В настоящее время МКПП встречаются чаще чем у каждой второй девочки с нарушением менструальной функции и составляют вторую по частоте (после воспалительных заболеваний) причину обращения подростков к гинекологу [1]. Значимой медицинской и социально-экономической проблемой являются рецидивы маточных кровотечений, возникающие у 85% больных в последующие годы их жизни. У пациенток, имевших в анамнезе МКПП, в дальнейшем в 82% случаев отмечается бесплодие, в 8% – невынашивание беременности и только в одном случае из десяти отсутствует патология репродуктивной системы [2]. МКПП являются «дебютом» гормонозависимой патологии, которая в репродуктивном периоде жизни представлена доброкачественными пролиферативными заболеваниями – гиперплазией эндометрия, миомой матки, генитальным эндометриозом. В 2009 г. в Кейптауне на XIX конгрессе Международной фе-



дерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) было решено отказаться от использования в диагнозах греческих и латинских слов (например, меноррагия, метроррагия), а также от термина «дисфункциональные маточные кровотечения». В настоящее время используется новое определение – «аномальные маточные кровотечения» (АМК). В группу АМК включают такие понятия, как тяжелые, нерегулярные и длительные менструальные кровотечения.

В июне 2011 г. была принята новая классификация АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста [3], название которой – PALM-COEIN – является акронимом, образованным из первых букв состояний, лежащих в основе патогенеза АМК¹. Современная этиопатогенетическая классификация предусматривает 9 категорий причин АМК, 4 из которых выявляются с помощью методов визуализации – полипы, аденомиоз, лейомиома, малигнизация (опухоли). Остальные 5 – коагулопатия, овуляторные дисфункции, патология эндометрия, ятрогении и неуточненные – могут быть выявлены путем дополнительных исследований.

По мнению многих отечественных и зарубежных специалистов, на сегодняшний день этиологическая структура АМК в пубертатном периоде во многом сходна с таковой у женщин репродуктивного возраста. Причинами АМК у девочек-подростков также могут быть органические заболевания тела матки (субмукозные миомы, полипы), эндометриоз, злокачественные опухоли и все остальные из перечисленных.

В основе развития ранних нарушений со стороны репродуктивной системы, манифестирующих в пубертатном периоде АМК, по-видимому, лежит взаимосвязь нарушений как гормонального статуса, проявляющаяся относительной

гиперэстрогенией, так и системного апоптоза [4]. Конечным эффектом данного взаимодействия являются гиперпластические процессы эндометрия.

Апоптоз является естественным завершением жизненного цикла любой клетки, механизмы его регуляции универсальны и не имеют тканевой специфичности [5]. С нарушением процессов регуляции и реализации апоптоза в виде его преждевременной индукции или патологического угнетения связано развитие опухолей, нарушений сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных заболеваний, острых и хронических воспалительных процессов [6]. В настоящее время установлена однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями гиперпластических процессов в гормонально-зависимых органах репродуктивной системы, что предполагает сходство патогенетических механизмов их развития [7].

Известно, что клеточный гомеостаз эндометрия поддерживается апоптозом стареющих клеток и их элиминацией из функционального слоя в поздней секреторной и менструальной фазах цикла [8]. Относительное усиление пролиферации за счет подавления апоптоза в эндометрии создает благоприятные условия для развития и персистенции функционально и морфологически несовершенного эндометрия, что лежит в основе патогенеза гиперпластических процессов и рецидивов маточных кровотечений.

Экспрессия генов, контролирующих апоптоз, регулируется стероидными гормонами [9]. Ингибирует процессы апоптоза повышенная ациклическая продукция гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны), приводящая к ановуляции и абсолютной или относительной гиперэстрогении [10]. Резистентность клеток к апопто-

Комбинированный препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, эффективен как при обильных, так и при продолжительных менструальных кровотечениях у женщин без органической патологии уже при первом кровотечении отмены после начала лечения.

зу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия [11].

Сигналом к апоптозу может служить взаимодействие молекул Fas (CD95) – FasL или фактора некроза опухоли альфа с его рецептором (ФНО-альфа – ФНО-альфа-R), в результате чего активируется апоптоспецифическая протеаза (каспаза-8), что приводит к запуску апоптоза в клетке [12].

Каспаза-8 является наиболее объективным показателем для оценки активности эффекторной фазы апоптоза. Снижение уровня каспазы-8 свидетельствует о дефекте апоптоза и играет важную роль в развитии неопластических процессов, к которым относятся гиперпластические процессы эндометрия, клинически проявляющиеся рецидивами АМК.

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с АМК и МКПП постоянно обсуждаются гинекологами как в связи с частыми рецидивами заболевания, так и из-за социальных и экономических проблем, связанных с ухудшением прогноза репродуктивной функции у таких пациенток и развитием у них гормонально обусловленных заболеваний.

В 2011 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований [4, 5], в которых проведена оценка уменьшения менструальной кровопотери при применении комбинированного препарата,

¹ PALM-COEIN: Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia, Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, and Not otherwise classified.



Применение гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, позволило уменьшить длительность и объем менструальной кровопотери у девочек-подростков с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода.

содержащего эстрадиола валерат и диеногест (Estradiol valerate + Dienogest – E₂V/ДНГ) [13, 14, 15]. В соответствии с требованием Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), в европейских/австралийских и североамериканских рандомизированных исследованиях [13, 14, 15] эффективность лечения определялась через 90 дней от начала приема препарата и оценивалась с использованием 8 критериев:

1. Отсутствие эпизодов кровотечения длительностью более 7 дней.
2. Не более четырех эпизодов кровотечения в течение 90 дней.
3. Отсутствие эпизодов кровотечения с объемом кровопотери ≥ 80 мл.
4. Не более одного эпизода кровотечения, превышающего первоначальный объем (до лечения).
5. Общее количество дней кровотечения не более 24.
6. Отсутствие увеличения общего количества дней кровотечения по сравнению с первоначальным (до лечения).
7. Для пациенток с продолжительными менструациями² уменьшение максимальной длительности кровотечения как минимум на 2 дня.
8. Для пациенток с обильными³ менструациями объем ежемесячной кровопотери должен быть меньше 80 мл и как минимум на 50% ниже первоначального.

Ретроспективный анализ полученных результатов продемонстрировал высокую эффективность применения E₂V/ДНГ как при обильных, так и при продолжительных менструальных кровотечениях у женщин без органической патологии уже при первом кровотечении отмены после начала лечения [13, 14, 15]. Показания для применения E₂V/ДНГ (Qlaira®/Natazia™) одобрены в странах Европейского Союза, в Австралии и некоторых странах Латинской Америки.

В руководствах и методических рекомендациях по ведению девочек-подростков с МКПП представлено большое разнообразие подходов к решению этой терапевтической проблемы [16, 17, 18, 19]. В клинической практике, несмотря на проводимое лечение, включающее широкое применение как высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), в 32,1% случаев МКПП носят рецидивирующий характер [19], что указывает на невозможность использования унифицированной схемы лечения, применимой для всех пациенток [20].

В связи с этим дальнейшее изучение этиологии и патогенеза МКПП в аспекте нарушения равновесия системных процессов пролиферации и апоптоза может помочь в дифференцированном выборе терапевтических мероприятий, определить показания к назначению гормональных препаратов, их состав и длительность приема.

Целью нашего исследования являлась оптимизация тактики ведения пациенток с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования ставилась задача разработать способ прогнозирования рецидивов

АМК у подростков на основании изучения патогенетической, клинико-диагностической и прогностической роли нарушений системной продукции маркера эффекторного этапа апоптоза – каспазы-8. Критерии включения/исключения пациентов в исследовании обобщены в таблице 1.

На втором этапе исследования с целью оптимизации тактики ведения пациенток с угрозой рецидивов МКПП мы провели сравнительный анализ эффективности применения двух гормональных контрацептивов (ГК). Один препарат содержал E₂V/ДНГ, назначался в соответствии с инструкцией – по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней на протяжении 3 месяцев. Каждая новая упаковка начиналась после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки. Препарат сравнения – прогестерон дидрогестерон (Dydrogesterone) – назначался в дозировке 20 мг в сутки в 2 приема с 11-го по 25-й день менструального цикла в течение трех менструальных циклов.

Исследование уровней каспазы-8 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем “Human Caspase-8 Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH” (Австрия). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p = 0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Уровень каспазы-8 в сыворотке крови был исследован у 60 пациенток с рецидивами МКПП. Полученные результаты сопоставлялись с группой контроля, состоящей из 20 девочек-подростков без нарушений менструальной функции, не имевших отклонений

² Продолжительные менструальные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый из которых длится 8 или более дней в течение 90-дневного периода наблюдения.

³ Обильные менструальные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый с кровопотерей 80 мл или более, в течение 90-дневного периода наблюдения.



Таблица 1. Критерии включения/исключения, использованные в исследовании

Группа	Критерии
Включение в исследование	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нарушение ритма менструаций – ацикличность с увеличением объема менструального кровотечения > 80 мл за весь период и/или продолжительность менструации > 7–8 суток ■ Наличие в анамнезе рецидивов кровотечения в отсутствие органических заболеваний матки ■ Возраст не старше 18 лет; время, прошедшее с наступления менархе, – не более 3 лет ■ Отсутствие в анамнезе аборт или родов, специфических гинекологических воспалительных заболеваний (гонорея, туберкулез и др.) ■ Отсутствие хромосомной или моногенной патологии ■ Индекс массы тела более 24,9 кг/м² ■ Уровень пролактина и ТТГ в пределах нормативов ■ Толщина М-эхо 12–16 мм
Исключение из исследования	<ul style="list-style-type: none"> ■ Несоответствие критериям включения ■ Сахарный диабет 1 типа с сосудистыми осложнениями ■ Кровотечение из половых путей, являющееся симптомом других заболеваний (травмы, опухоли, инородные тела, воспалительные заболевания, осложнения беременности или ее прерывание) ■ Заболевания крови ■ Толщина М-эхо менее 12 мм ■ Отказ от участия в исследовании
Включение в группу контроля	<ul style="list-style-type: none"> ■ Девочки-подростки с регулярным менструальным циклом, не страдающие соматическими заболеваниями ■ 20–25-й день менструального цикла (для оценки толщины М-эхо во время секреторной фазы менструального цикла)

ТТГ – тиреотропный гормон.

в состоянии здоровья. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, который в среднем составлял 14,7 (13,2; 15,9) года. Результаты данного этапа исследования представлены в таблице 2.

Результаты исследования

Первый этап

Исследование сывороточного содержания каспазы-8 у пациенток с рецидивами МКПП позволило установить принципиальные различия с показателями группы контроля. Средние значения данного показателя у пациенток с МКПП были в 3 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых девочек. Это свидетельствовало о слабой инициации эффекторного этапа апоптоза при МКПП.

Для прогнозирования возможных рецидивов МКПП нами разработан алгоритм, применение которого поможет выбрать оптимальную и дифференцированную тактику дальнейшего ведения таких пациенток. Для создания алгоритмы использовали уровень каспазы-8, как наиболее объективный показатель для оценки активности эффекторной фазы апоптоза. При помощи дихотомической классификационной модели, на-

зываемой «дерево решений» (англ. Classification and Regression Tree), нами установлено, что при регулярном менструальном цикле уровень каспазы-8 соответствует значениям более 0,21 нг/мл. При нарушении менструального цикла в виде рецидивирующих МКПП этот показатель снижен по сравнению с «критическим» уровнем – установленным диагностическим порогом.

Диагностическая точность нашей классификационной модели составляет 85%, чувствительность – 83,3%, специфичность – 60%. На данный способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода получен патент РФ [21].

Учитывая выявленный дефицит сывороточного содержания каспазы-8 в сыворотке крови девочек-подростков с МКПП, можно прогнозировать рецидив заболевания на основании установленного «критического уровня» – диагностического порога. В зависимости от прогноза будет выбрана оптимальная тактика лечения больной.

При значениях каспазы-8 выше установленного порога рецидивы МКПП маловероятны, поэтому в противорецидивном приеме КОК пациентка не нуждается. При уровне, равном или ниже 0,21 нг/мл, предполагается высокий уровень возможности рецидивов, в связи с чем необходимо назначение противорецидивной терапии (КОК или прогестагена-

Таблица 2. Сывороточное содержание апоптозоспецифической протеазы (каспаза-8) у практически здоровых подростков и у пациенток с МКПП (до начала гормонального гемостаза и в динамике лечения)*

Показатель	Группа терапии (n = 60)			Группа контроля (n = 20)
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	
Каспаза-8, нг/мл	0,07 (0,09; 0,05)*	0,07 (0,11; 0,02)*	0,12 (0,14; 0,07)*#	0,21 (0,39; 0,094)

* Данные в исследуемых группах представлены в формате: Ме (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$): * – при сравнении с показателями контрольной группы, # – при сравнении с показателями 1-го визита.

Таблица 3. Оценка эффективности применения препаратов диеногест + эстрадиола валерат и дидрогестерон у пациенток с МКПП*

Критерии	Диеногест + эстрадиола валерат, 1-я группа (n = 10)	Дидрогестерон, 2-я группа (n = 10)
Отсутствие эпизодов МКПП, n	10	10
Отсутствие нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы и молочных желез, n	7	8
Отсутствие других нежелательных эффектов, n	10	6
Толщина М-эхо, мм	7,7 (9,6; 5,8)†	9,6 (11,4; 8,1)

* Данные в исследуемых группах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$): † – в сравнении с показателями 2-й группы.

ми во II фазу менструального цикла в течение трех менструальных циклов).

Второй этап

На основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациенток, имевших уровень каспазы-8, превышающий 0,21 нг/мл, были отобраны пациентки в 2 группы терапии: пациентки из первой группы (n = 10) получали гормональный контрацептив E₂V/ДНГ, второй (n = 10) – дидрогестерон.

Эффективность лечения оценивалась по 4 критериям (табл. 3):

1. Отсутствие эпизодов кровотечений, продолжающихся более 7 дней и/или с объемом кровопотери ≥ 80 мл.

2. Отсутствие нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы: аменореи, дисменореи, нерегулярных менструалоподобных кровотечений (метроррагия); патология молочных желез.

3. Отсутствие других нежелательных эффектов – головная боль (в том числе головная боль напряжения); увеличение массы тела; акне, гирсутизм, алопеция; диарея, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм.

4. Уменьшение толщины М-эхо до 8–10 мм на 20–25-й день менструального цикла.

Результаты исследования показали сопоставимое отсутствие эпизодов МКПП на фоне лечения в обеих группах пациенток. Отсутствие нежелательных эф-

фектов со стороны репродуктивной системы и молочных желез было установлено у 80% пациенток, получавших дидрогестерон, и у 70% больных, получавших ГК. У 20% больных из второй группы отмечены жалобы на масталгию, а у 30% пациенток первой группы – оскуднение менструаций и сокращение их продолжительности до 2–3 дней. Отметим, что у всех 3 девочек, отметивших в своих менструальных календарях выраженное уменьшение длительности и резкое сокращение объема менструальной кровопотери (вплоть до скудных, «мажущего» характера выделений), исходная величина М-эхо перед началом приема КОК в среднем составляла 12,4 (12,6; 12,1) мм, то есть была меньше, чем у остальных участниц исследования, хотя и соответствовала критериям включения в исследование. На фоне приема ГК у остальных 7 пациенток произошло сокращение длительности менструации до 4 (4,5; 3,5) дней – в среднем на 6 дней по сравнению с исходными 10 (11,5; 8,5) днями ($p < 0,05$). Во второй группе также была отмечена положительная динамика – длительность менструалоподобной реакции сократилась с 9 (9,5; 8) до 5 (6; 5) дней, что статистически значимо различалось с показателями первой группы ($p < 0,05$).

Пациентки обеих групп на фоне лечения отмечали повышение работоспособности, уменьшение сонливости, головокружения

и других симптомов, обусловленных анемией.

У 40% девочек второй группы (n = 4) отмечались другие вышеуказанные нежелательные эффекты, в том числе прибавка в весе на 2,6 и 3 кг (за 3 месяца) – у 2 пациенток, кожный зуд и крапивница во 2-м и 3-м циклах приема препарата – у 1 пациентки, отеки стоп и голеней начиная со 2-го цикла приема дидрогестерона – у 1 пациентки. У пациенток первой группы данные жалобы отсутствовали в 100% случаев.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют, во-первых, о необходимости дальнейшего продолжения исследования в расширенном объеме, что позволит сделать корректные выводы и оптимизировать тактику ведения пациенток, угрожаемых по рецидивам МКПП и формированию пролиферативных заболеваний.

Во-вторых, проведенный этап исследования позволил оценить лечебную эффективность ГК, содержащего E₂V/ДНГ, доказанную уменьшением длительности и объема менструальной кровопотери у девочек-подростков с рецидивами МКПП.

В-третьих, приемлемость данного вида противорецидивной терапии доказана отсутствием других нежелательных эффектов, прежде всего прибавки массы тела, которая подросткам небезразлична и зачастую является единственным контраргументом при назначении ГК (в том числе с целью контрацепции).

Таким образом, результаты работы позволяют рекомендовать проведение трех курсов терапии препаратом, содержащим E₂V/ДНГ, девочкам-подросткам с рецидивом МКПП. При возможности определения сывороточного содержания каспазы-8 данный вид лечения может быть рекомендован подросткам с уровнем этого показателя $\geq 0,21$ нг/мл после первого эпизода МКПП для профилактики дальнейших рецидивов заболевания. ❧

Клайра

Контрацепция с женской формулой

Реклама

Отличное самочувствие*
Менструальный комфорт**
Стабильный вес***



Краткая инструкция по применению

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

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

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

влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

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

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-00010. Актуальная версия инструкции от 07.03.2013 г..

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

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*В открытом многоцентровом исследовании (European Efficacy Study) с участием 1377 женщин 18–50 лет в течение 20 циклов 89,7% и 86,4% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое самочувствие улучшилось соответственно или осталось прежним при приеме Клайры. Zeun et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–232

**У женщин, применявших Клайру, отмечалось значительное снижение менструального кровотечения по сравнению с плацебо. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991; 31 (1): 66–70

***В European Cycle Control Study с участием 399 женщин, применявших Клайру в течение 7 циклов, средняя масса тела оставалась без изменений. Mansour D., Nelson A., Parke S., and co. Abstract and oral presentation at 8th Congress of the European Society of Gynecology, 10–13 September 2009, Rome, Italy



150 Years
Science For A Better Life®

*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WH.05.2012.0135

Литература

1. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Белоконов И.П. и др. Эффективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 8. С. 13–19.
2. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова И.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек-подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 28–33.
3. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / FIGO Working Group on Menstrual Disorders // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.
4. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. и др. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. № 1. С. 27–30.
5. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Веденеева М.В. Исследование маркеров апоптоза иммунокомпетентных клеток при синдроме задержки внутриутробного развития плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 8–11.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 553 с.
7. Шильяев А.Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) // Гинекология. 2005. Т. 7. № 1. С. 65–70.
8. Shikone T., Kokawa K., Yamoto M., Nakano R. Apoptosis of human ovary and uterine endometrium during the menstrual cycle // Horm. Res. 1997. Vol. 48. Suppl. 3. P. 27–34.
9. Программированная клеточная гибель / под ред. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996. 276 с.
10. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. Тверь: Триада, 2002. 294 с.
11. Risberg B., Karlsson K., Abeler V. et al. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications // Int. J. Gynecol. Pathol. 2002. Vol. 21. № 2. P. 155–160.
12. Boroumand-Noughabi S., Sima H.R., Ghaffarzadehgan K. et al. Soluble Fas might serve as a diagnostic tool for gastric adenocarcinoma // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 275.
13. Fraser I.S., Römer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2698–2708.
14. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 4. P. 777–787.
15. Fraser I.S., Jensen J., Schaeffers M. et al. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest // Contraception. 2012. Vol. 86. № 2. P. 96–101.
16. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2000. 572 с.
17. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 448 с.
18. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков: для врачей педиатров, акушеров-гинекологов и урологов-андрологов. М.: Триада-Х, 2009. 232 с.
19. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. Лечение маточных кровотечений пубертатного периода низкодозированными оральными контрацептивами // Проблемы репродукции. Спецвыпуск. Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. 2011. С. 84–85.
20. Тагирова А.А. Патогенетическое обоснование терапевтической стратегии при аномальных маточных кровотечениях периода пубертата на основе оценки микроциркуляции клеток крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 26 с.
21. Андреева В.О., Маишталова А.А., Линде В.А., Левкович М.А. Способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Патент № 2477858. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20 марта 2013 г.

Optimal management of abnormal uterine bleedings in adolescents

V.O. Andreyeva

Rostov Research Institute for Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva2008@yandex.ru

Etiological and pathogenetical factors of abnormal uterine bleedings in adolescents may include systemic proliferation and apoptose dysbalance. Recognition of those abnormalities may assist in choosing adequate treatment, determining indications for hormone therapy, its composition and duration of treatment. Levels of caspase-8, the marker of effector stage of apoptose, may be used as a predictor of recurrent abnormal uterine bleedings in adolescents. To improve management of young patients with uterine bleedings, comparative efficacy of estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive and progestagen dydrogesteron was estimated.

Key words: abnormal uterine bleedings in adolescents, proliferation, apoptosis, hormonal contraceptives, estradiol valerate/dienogest



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

Акушерство: проблемы, надежды, решения

Охрана материнства и детства – это задача, которой сегодня уделяется огромное внимание как на федеральном, так и на региональном уровне. Очевидно, что успешность решения этой задачи напрямую зависит не только от врачей, но и от среднего медицинского персонала, от акушерок. Какие шаги необходимо предпринять для повышения эффективности работы акушерок? Что следует изменить в системе подготовки специалистов? Как повысить престиж профессии? Ответам на эти и многие другие вопросы была посвящена значительная часть программы конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства», состоявшегося 16–18 июня 2013 г. в Санкт-Петербурге.

Как отметил директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, академик РАМН, д.м.н. Эдуард Карпович АЙЛАМАЗЯН, акушерки сегодня выполняют целый ряд чрезвычайно важных обязанностей. Они не только участвуют в родовспоможении, взаимодействуя с врачами и медсестрами, но и занимаются организацией лечебного процесса, и со временем роль акушерки будет приобретать все большую значимость. История акушерства исчисляется тысячелетиями, и, как ни парадоксально, именно это обстоятельство сегодня представляет серьезную проблему. Существует мнение, что в связи с появлением новых подходов и новых технологий в области акушерства и гинекологии классическое акушерство утратило свою актуальность. Однако, несмотря на научные и практические достижения, основные этапы родовой деятельности остаются прежними, и не учитывают это обстоятельство, говоря о модернизации и внедрении инновационных подходов, по меньшей мере странно.

Основной задачей акушерства сегодня является обеспечение максимально эффективного использования имеющегося естественного потенциала, природных возможностей женщины в противовес господствующей тенденции навязывания оперативных родоразрешений. Более того, в некоторых случаях акушерка может и должна влиять на врачебные решения, настаивая на отказе от необоснованного проведения кесарева сечения. Несколько десятков лет назад доля этих операций составляла 1–2% от общего числа родоразрешений, сегодня она достигла 25–60%. Если же речь идет о вторых родах, то они совершаются при помощи кесарева сечения практически в 100% случаев. Важнейшими задачами современного акушерства являются восстановление практики естественных родов у женщин с рубцами на матке, а также повышение качества оказания помощи беременным, страдающим сахарным диабетом, будь то диабет 1, 2 типа или собственно диабет беременных. К сожалению, многие женщины с гипергликемией поступают в стационар на поздних

сроках беременности, и подготовить их к родам, снизив уровень глюкозы до идеального, практически невозможно. В результате у плода развивается макросомия, а у беременной – многочисленные осложнения сахарного диабета. Предотвратить возникновение этих проблем можно путем проведения скрининга по выявлению сахарного диабета у беременных. Наконец, не вполне ясна реалистичность принятых стандартов о регистрации живорождения начиная с 22-й недели беременности и массой плода от 500 г. Не во всех лечебно-профилактических учреждениях имеется необходимое оборудование для обеспечения жизнедеятельности таких глубоко недоношенных детей. Кроме того, выживаемость таких детей крайне низкая, и даже если жизнь новорожденного удастся сохранить, велика вероятность, что он останется инвалидом. Следовательно, пересмотр существующих стандартов, касающихся выхаживания недоношенных детей, также является актуальной задачей. «Таким образом, – резюмировал академик РАМН Э.К. Айламазян, – перед акушерством в настоя-



II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

щее время стоит ряд серьезных и важных задач, решение которых может способствовать повышению репродуктивного потенциала населения, и об этом должны помнить и врачи, и организаторы здравоохранения.

По мнению президента МОО «Лига акушеров», главной акушерки Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Нины Арсентьевны ДЖАЛАЛЯН, сегодня недооценивается роль, которую средний медицинский персонал играет в системе охраны здоровья матери и ребенка. Как результат, ухудшается качество подготовки новых кадров, в то же время из профессии уходят наиболее квалифицированные специалисты, а ее престиж падает. Работа акушеров в РФ осложняется также целым рядом организационных проблем. К сожалению, на сегодняшний день в стране отсутствует единая система управления службами средних медицинских работников, нет и должности главного специалиста по акушерскому делу. С 2000 г. с целью повышения качества работы акушеров под эгидой Лиги акушеров проводятся специализированные съезды, на которых обсуждаются такие вопросы, как состояние и перспективы развития акушерского дела, социальная и правовая незащищенность акушеров, необходимость совершенствования системы подготовки кадров, разработка и внедрение стандартов профессиональной деятельности и т.д.

Уже на момент начала активной работы Лиги акушеров было очевидно, что не только условия работы акушеров, но и их численность в Российской Федерации оставляет желать лучшего. Так, если в 1980 г. в СССР насчитывалось 134 000 акушеров, то к 2000 г. их число снизилось на 34%, а к 2011 г. уменьшилось более чем вдвое. Кроме того, уменьшается и количество акушеров, приходящихся на одного врача. Хотя проблема численного дисбаланса

между врачами и средним медицинским персоналом неоднократно обсуждалась на уровне Министерства здравоохранения, решение ее так и не было найдено. Напротив, ситуация усугубилась дефицитом кадров, который наблюдается сегодня не только в сельской местности, но и в городах. В СССР решению этой проблемы способствовала система распределения выпускников медицинских институтов и училищ, возможно, ее возрождение в том или ином виде улучшило бы состояние акушерства в стране. Еще одним путем решения кадровой проблемы является ведение реестра медицинских работников (в том числе акушеров), как это делается, например, в Великобритании. Реестр дал бы возможность оценивать компетенцию и квалификацию каждого медицинского работника, отслеживать его профессиональную деятельность, а также давать рекомендации при поступлении на работу.

Реформа акушерского образования принесла ряд изменений, которые можно уже сейчас оценить как негативные. Сократились сроки обучения, что совершенно недопустимо: акушерки выполняют в том числе функции медицинских сестер (занимаются уходом за беременными, роженицами, родильницами), а значит, должны владеть знаниями и навыками обеих профессий. Увеличение доли кесаревых сечений и малых оперативных вмешательств, проводимых при участии акушеров или же акушерками самостоятельно, доли многоплодных беременностей в результате ЭКО, беременностей у пациенток с рубцами на матке и т.д. также свидетельствует о необходимости увеличения сроков обучения акушеров. Кроме того, учитывая появление новых шовных материалов и новых методик проведения кесарева сечения, хотелось бы более подробно рассматривать такие дисциплины, как оперативное акушерство, хирургия, терапия, педиатрия и не-

онатология. В действительности наблюдается обратная ситуация: часы профильных предметов сокращаются ради курсов психологии, информатики и других дисциплин, безусловно значимых, но имеющих лишь косвенное отношение к работе акушерки.

Однако в акушерском деле намечаются и положительные тенденции. Так, существующая система подготовки акушеров, работающая по стандарту ФГОС СПО 3-го поколения, предполагает использование современного комплексного подхода и, в общем, должна обеспечивать молодых специалистов всеми необходимыми знаниями. Стандарт начал использоваться только в сентябре 2011 г., поэтому результаты его внедрения станут понятны позже. Отрадно также, что в 2012–2013 гг. вышло сразу несколько учебников, предназначенных для студентов, обучающихся акушерскому и сестринскому делу, а также для тех, кто проходит курсы дополнительного профессионального образования. Все имеющиеся реалии акушерства и гинекологии свидетельствуют о том, что роль акушерки со временем будет только расти, а значит, уже сегодня необходимо подумать о возможности предоставления акушеркам большей самостоятельности, дав им возможность, например, независимо работать на фельдшерско-акушерских пунктах или заменять фельдшеров в системе оказания скорой и неотложной помощи. Однако достижение этой цели невозможно в отсутствие концепции акушерского дела и стандартов профессиональной деятельности для акушеров, а также без внесения целого ряда изменений в существующие стандарты обучения и работы акушеров. Только после того, как все необходимые реформы будут проведены, акушерки смогут с максимальной эффективностью оказывать помощь беременным, внося свой вклад в снижение материнской и перинатальной смертности. ❧

акушерство



Актуальные проблемы репродуктивного здоровья

Невынашивание беременности на ранних сроках и преждевременные роды остаются одной из важных проблем современного акушерства в связи с высокими показателями репродуктивных потерь, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью недоношенных новорожденных. В рамках научных дискуссий по этим вопросам обсуждались возможности медикаментозной профилактики преждевременных родов с целью пролонгирования беременности, а также снижения вероятности осложнений со стороны матери и ребенка.



Профессор
Ю.Э. Доброхотова

Невынашивание беременности – это полиэтиологическое осложнение, которое может быть вызвано инфекционными, эндокринными, иммунологическими нарушениями. Еще одним распространенным фактором, нарушающим нормальное течение беременности на ранних сроках, является материнский стресс. При повышении уровня кортизола в организме риск прерывания беременности увеличивается приблизительно в 3 раза.

Профессор Российского национального исследовательского медицинского университета, д.м.н. Юлия Эдуардовна ДОБРОХОТОВА напомнила, что

Невынашивание беременности на ранних сроках

основным гормоном, способствующим пролонгированию беременности, является прогестерон, который контролирует сократительную способность матки, оказывает гестагенный, иммунологический, анксиолитический и токолитический эффекты. Важно понимать, что перечисленные преимущества свойственны только препаратам, биоидентичным эндогенному прогестерону (микронизированный прогестерон Утрожестан), и не свойственны другим производным прогестерона, отличающимся по строению и эффектам от эндогенного. Так, например, хорошо известный синтетический гестаген дидрогестерон обладает преимущественно только гестагенным действием и практически утрачивает все остальные эффекты.

Гестагенный эффект обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, успешную имплантацию эмбриона, полноценную функциональную активность трофобласта и процесс формирования плаценты, а также рост, развитие, васкуляризацию эндометрия. 5-альфа-метаболиты прогестерона оказывают анксиолитический

эффект, воздействуют на ГАМК-рецепторы мозга, опосредованно снижают уровень кортизола и Th₁-цитокинов. Бета-метаболиты прогестерона обладают токолитическим воздействием: блокируют альфа-адренергическую и усиливают бета-адренергическую стимуляцию, снижают концентрацию рецепторов окситоцина, а также синтез простагландинов F₂-альфа. Кроме того, прогестерон препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки в результате ремодулирования межклеточного вещества и содержания в нем коллагена.

Прогестерон также активизирует материнскую иммунную устойчивость к плоду. Фетоплацентарная система из-за генетического вклада отца представляет собой иммунологически наполовину чужеродный трансплантат, вызывающий реакцию со стороны иммунной системы матери. Иммунный ответ организма матери на имплантацию плодного яйца может вызвать фатальный для плода иммунологический конфликт и привести к прерыванию беременности. Выделяют три пути иммунологического отторжения: опосредован-



II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

акушерство

ный Th-цитокинами, антителами, NK-клетками.

Th₁-цитокины (оказывающие провоспалительное действие) оказывают абортивное воздействие, а также обладают свойством активизации прямой протромбиназы, стимулируя тем самым так называемое сосудистое отторжение и самопроизвольный аборт. Под воздействием Th₁-цитокинов синтезируются симметричные (цитотоксичные) антитела. Эти антитела связываются с эмбриональными антигенами, активируют систему комплемента (Fс-структурой антител), стимулируют цитотоксические, фагоцитарные и клеточные реакции, что приводит к разрушению эмбриона. Th₁-цитокины также способствуют превращению NK-клеток в активную форму – ЛАК-клетки (лимфоцитактивированные киллеры).

При нормальном уровне прогестерона в организме женщины синтезируется адекватное количество прогестерониндуцируемого блокирующего фактора (progesterone induced blocking factor, PIBF), что обеспечивает сдвиг цитокинов в сторону Th₂ (оказывающих противовоспалительное действие). Под воздействием PIBF бета-лимфоциты синтезируют асимметричные антитела, которые скрывают антигены плода от распознавания иммунной системой матери. Асимметричные антитела не подходят по структуре к антигенам плода и поэтому не связываются с ними полностью. Следовательно, система комплемента не запускается, создаются условия для пролонгирования беременности. Кроме того, под воздействием PIBF не происходит трансформации NK-клеток в ЛАК-клетки, что также способствует нор-

мальному течению и сохранению беременности. Таким образом, достаточный уровень прогестерона обеспечивает адекватный антиабортивный эффект PIBF при всех путях иммунологического отторжения эмбриона, что было подтверждено в клинических исследованиях. M.L. McCord и соавторы изучили течение беременности у 3674 пациенток в первом триместре с разными уровнями прогестерона¹. Авторы выявили достоверное повышение частоты прогрессирования беременности у пациенток с нормальными значениями данного гормона.

Однако не всегда уровень прогестерона может предсказать исход беременности, поскольку существует так называемая функциональная блокада, при которой повышается экспрессия эндогенных антагонистов прогестерона и его рецепторов, снижается экспрессия рецепторов прогестерона, происходит переключение в изоформах прогестероновых рецепторов.

Р.И. Озерова и соавт. установили достоверное повышение в сыворотке крови ИФН-гамма в группах самопроизвольного прерывания беременности и у пациенток с угрозой прерывания беременности на ранних сроках по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью². Было также определено достоверное снижение интерлейкина (ИЛ) 4 в первых двух группах по сравнению с контролем. При исследовании содержимого цервикального канала средние значения уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-1-бета, фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-6 были достоверно выше в группах с прерыванием беременности и угрозой прерывания беременности по сравнению с группой контроля.

Ж.А. Мандрыкина определила, что содержание аутоантител IgM и IgG к прогестерону в сыворотке крови у пациенток в группе с привычным невынашиванием беременности достоверно выше по сравнению со здоровыми беременными³. Авторами отмечено благоприятное воздействие прогестерона на лабораторные показатели, а также клинические проявления угрозы прерывания беременности в процессе терапии микронизированным прогестероном.

Главным аргументом в пользу применения биоидентичного эндогенного прогестерона является его безопасность для матери и плода. Метаанализ 15 исследований показал отсутствие достоверных различий в частоте нежелательных явлений со стороны матери и плода на фоне лечения прогестероном (Утрожестаном) в сравнении с плацебо⁴. Одновременно было показано достоверное снижение самопроизвольных выкидышей у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов – 0,38; 95% ДИ 0,20–0,70). 408 центров, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением (из них 185 в Западной Европе, 52 в США и Канаде), в 77% случаев назначали своим пациенткам именно вагинальный прогестерон. Важно, что синтетические гестагены (включая дидрогестерон) не фигурировали среди назначений репродуктологов в этих странах. Это свидетельствует о том, что репродуктологи считают вагинальную форму прогестерона наиболее приемлемым препаратом для лечения бесплодия и поддержания беременности на ранних сроках.

¹ McCord M.L., Muram D., Buster J.E. et al. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance // Fertil. Steril. 2006. Vol. 66. № 4. P. 513–516.

² Озерова Р.И., Доброхотова Ю.Э. Незрелая беременность // Актуальные вопросы невынашивания беременности: сб. клинических лекций. М., 2007. С. 50.

³ Мандрыкина Ж.А. Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.

⁴ Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 2. CD003511.

II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

Назначение прогестерона в ранние сроки улучшает прогноз во второй половине беременности. Так, по данным О.А. Пустотиной, применение микронизированного прогестерона (Утрожестана) снижает риск угрозы прерывания беременности в 1,5 раза. Кроме того, параллельно снижается частота плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития

плода⁵. Рекомендуемая эффективная доза микронизированного прогестерона (Утрожестана) в терапии угрозы невынашивания на ранних сроках составляет 400 мг вагинально с переходом на поддерживающую дозу 200 мг через 7–14 дней после купирования симптомов угрозы.

В заключение профессор Ю.Э. Доброхотова подчеркнула,

что невынашивание беременности имеет большое социальное, психологическое и экономическое значение. В этой связи необходимо разработать современную эффективную схему выявления женщин с угрозой невынашивания, выявления групп риска по невынашиванию беременности и проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.



Э.Б. Да Фонсека

Стратегия ведения пациенток при угрозе преждевременных родов (ПР) определяется наличием или отсутствием симптомов ПР. Эдуардо Боргес ДА ФОНСЕКА (Бразилия), один из ведущих экспертов в мире по вопросам невынашивания беременности и профилактики преждевременных родов, отметил, что даже в отсутствие симптомов риск ПР высок у женщин с ПР в анамнезе, многоплодной беременностью или короткой шейкой матки (для исключения последнего фактора риска необходимо проведение трансвагинального УЗИ на 20-й неделе гестации). Если

Эволюция подхода к ведению преждевременных родов

у женщины есть симптомы ПР – преждевременные родовые схватки, в первую очередь следует провести дифференциальную диагностику, чтобы избежать ненужных манипуляций и лечения. Необходимо оценить длину шейки матки и, по возможности, определить концентрацию фетального фибронектина. Что касается консервативной терапии при угрозе ПР, то еще в 1970-х гг. многочисленные исследования продемонстрировали роль прогестерона в сохранении беременности. Более того, оказалось, что на фоне применения прогестерона уменьшается доля младенцев, рождающихся с низкой массой тела⁶.

Эффективность применения прогестерона для профилактики ПР была подтверждена и в более поздних исследованиях⁷. В исследовании под руководством Э.Б. да Фонсека приняли участие 142 женщины из группы высокого риска ПР (с ПР в анамнезе, иствико-цервикальной недостаточностью или пороками развития матки) на 24–26-й неделе беременности. Все пациентки ежедневно получали вагинальный прогестерон в дозировке 100 мг

или плацебо. В ходе исследования было показано, что прогестерон по сравнению с плацебо наполовину снижает частоту ПР, уменьшает частоту схваток и улучшает ответ на бета-миметики. Способность прогестерона повышать эффективность токолитической терапии делает целесообразным его назначение даже пациенткам с недостаточно выраженным эффектом от терапии прогестероном.

Было проведено еще одно исследование, посвященное оценке применения вагинального прогестерона для профилактики ПР, в него были включены 150 женщин без симптомов ПР, но с наличием одного из следующих факторов риска: ПР в анамнезе, многоплодная беременность или порок развития матки. В ходе работы было установлено, что использование прогестерона снижает не только частоту ПР в группах высокого риска, но и частоту госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии (37,1% и 16,3% в группах плацебо и прогестерона соответственно)⁸.

Имеются данные⁹, указывающие на эффективность вагинального

⁵ Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 2. С. 51–54.

⁶ Keirse M.J. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990. Vol. 97. № 2. P. 149–154.

⁷ Da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. № 2. P. 419–424.

⁸ Cetingoz E., Cam C., Sakalli M. et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 283. № 3. P. 423–429.

⁹ De Franco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 697–705.

II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

назначения прогестерона беременным с угрозой ПР с короткой шейкой матки. Кроме уменьшения частоты ПР, в группе прогестерона достоверно снижалась частота развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных (5,3% против 29,6%) и частота госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии (15,8% против 51,9%). Если же госпитализация младенца все-таки происходила, срок ее существенно сокращался (1,1 дня против 16,5 дня).

Э.Б. да Фонсека руководил еще одним исследованием, посвященным применению прогестерона для профилактики ПР у пациенток с короткой шейкой матки ($n = 250$)¹⁰. В основной группе беременные получали микронизированный прогестерон в дозировке 200 мг, пациентки из группы контроля – плацебо. В группе прогестерона частота преждевременных родов снизилась на 44% по сравнению с группой сравнения.

Единственный фактор риска ПР, на который прогестерон не оказывает влияния, – многоплодная беременность. Рандомизированное исследование и метаанализ показали, что при двуплодной беременности прогестерон не предотвращает развитие ПР на сроке < 34 недель¹¹.

Э.Б. да Фонсека также рассмотрел возможности применения прогестерона у пациенток с симптомами ПР – преждевременными

родовыми схватками. Бесспорно доказана как способность прогестерона снижать интенсивность сокращений миометрия, так и то, что он усиливает расслабляющее воздействие бета-миметиков на миометрий¹². Однако для оценки целесообразности использования прогестерона на фоне токолитической терапии были проведены дополнительные исследования. Они показали достаточно высокую эффективность прогестерона как препарата для поддерживающей токолитической терапии после угрозы ПР. Кроме того, на фоне профилактического приема прогестерона улучшались и другие показатели: снижался риск развития респираторного дистресс-синдрома, уменьшалась доля новорожденных с низкой массой тела¹³.

Вагинальный прогестерон как средство для предотвращения ПР включен в клинические рекомендации европейских, канадских и американских профессиональных ассоциаций, что также свидетельствует о хорошей изученности и целесообразности применения данного средства у беременных с риском ПР. Так, в рекомендациях Американского конгресса акушеров и гинекологов (2008) отмечено, что для профилактики повторных преждевременных родов прогестерон следует назначать женщинам с одноплодной беременностью, а также женщинам с самопроизвольными ПР из-за прежде-

временных родовых схваток или преждевременного разрыва плодных оболочек. Следует рассмотреть возможность назначения вагинального прогестерона женщинам без симптомов ПР со случайно обнаруженной очень короткой шейкой матки (менее 15 мм)¹⁴. Европейские рекомендации подчеркивают необходимость ранней профилактики ПР микронизированным прогестероном или 17-гидроксипрогестероном для предотвращения рецидивов у женщин с преждевременными родами в анамнезе¹⁵. Медицинское общество матери и плода (2012) также отмечает, что применение вагинального прогестерона сопровождается снижением риска ПР, перинатальной заболеваемости и смертности и может быть предложено женщинам с одноплодной беременностью, ПР в анамнезе и с короткой шейкой матки (определенной на 18–24-й неделе беременности)¹⁶. Таким образом, по мнению Э.Б. да Фонсека, прогестерон является многообещающим препаратом в плане предотвращения ПР. Микронизированный прогестерон вагинально (100–300 мг) 1–2 раза в день (на 16–36-й неделях беременности) рекомендован женщинам, входящим в группу риска ПР, а именно имеющим ПР в анамнезе, короткую шейку матки во второй половине беременности, с целью снижения риска ПР, перинатальной заболеваемости и смертности. ❧

акушерство

¹⁰ Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 5. P. 462–469.

¹¹ Norman J.E., Mackenzie F., Owen P. et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9680. P. 2034–2040.

¹² Chanrachakul B., Broughton Pipkin F., Warren A.Y. et al. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. № 2. P. 350–359.

¹³ Borna S., Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 48. № 1. P. 58–63.

¹⁴ Use of progesterone to reduce preterm birth / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 112. P. 963–965.

¹⁵ Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011. Vol. 24. № 5. P. 659–667.

¹⁶ Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice / Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V. Berghella // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206. № 5. P. 376–386.



Заболевания шейки матки и влагалища. Особенности диагностики и терапии

В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Инвар», обсуждалась тактика ведения пациенток с воспалительными болезнями женских половых органов, которые нередко имеют длительное рецидивирующее течение и переходят в хроническую форму, а также с предраковыми заболеваниями, своевременная диагностика и лечение которых являются залогом профилактики злокачественных образований. Ведущие российские эксперты рассмотрели возможности оптимизации диагностики и терапии бактериального вагиноза, вульвовагинита и папилломавирусной инфекции.



Профессор
А.М. Савичева

Как отметила заведующая лабораторией микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, д.м.н., профессор Алевтина Михайловна САВИЧЕВА, природный механизм защиты влагалища от инфекций представляет собой сложную сбалансированную систему, в которой все компоненты связаны. У здоровой женщины репродуктивного возраста во влагалище доминируют лактобактерии (*Lactobacillus crispatus*,

Выделения из влагалища – есть ли новое в диагностике и терапии?

Lactobacillus gasseri, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*), которые вырабатывают перекись водорода и молочную кислоту. Благодаря этому во влагалище поддерживается кислая среда, которая препятствует заселению влагалища патогенными микроорганизмами (трихомонадами, гонококками, хламидиями) и чрезмерному размножению условно-патогенных бактерий.

Однако чувствительный баланс бактериальной флоры легко нарушается из-за несоблюдения гигиены половых органов, снижения местного и общего иммунитета, эндокринных изменений, генетических факторов, частого использования антибиотиков и других причин. В результате нарушения экосистемы влагалища нормальная микрофлора влагалища замещается высокими концентрациями другой, преимущественно анаэробной, микрофлоры. Это клиническое состояние известно как бактериальный вагиноз (БВ).

Диагностика БВ в рутинной клинической практике проводится

с помощью микроскопического исследования нативных или окрашенных препаратов. Для влагалищного мазка при БВ характерно отсутствие или очень скудное количество лейкоцитов, лактобацилл и наличие «ключевых» клеток – клеток плоского влагалищного эпителия, покрытых множеством бактерий. Культуральную диагностику, а также методы выявления антигенов микробов в диагностике БВ использовать не рекомендуется ввиду их низкой чувствительности и специфичности.

При БВ также отмечается массивное разрастание условно-патогенной микрофлоры с образованием биопленок, что в последнее время считается возможной причиной рецидивов БВ. Например, в работе А. Swidsinski и соавт. у пациентов, несмотря на выздоровление, было выявлено наличие активной бактериальной пленки, состоящей в основном из *G. vaginalis* и *A. vaginae*¹. А. McMillan и соавт. установили, что применение метронидазола (*in vitro*) привело к появлению от-



Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

верстий в биопленке *G. vaginalis* и *A. vaginae*, но не уничтожило ее полностью, и только после воздействия лактобактериями биопленки были разрушены². «Следовательно, при бактериальном вагинозе назначения только антибактериальных и антисептических препаратов недостаточно, необходимо также применять препараты, восстанавливающие нормальную микрофлору влагалища», – уточнила профессор А.М. Савичева.

В этой связи на сегодняшний день во всем мире признан и используется двухэтапный принцип терапии БВ: первый этап предполагает деконтаминацию слизистой вагинального биотопа с помощью антисептиков и антибиотиков (метронидазол, клиндамицин, деквалиния хлорид или Флуомизин), второй этап – восстановление колонизационной резистентности и эубиоза влагалища с помощью препаратов, содержащих лактобактерии (Гинофлор Э).

Швейцарский эубиотик для вагинального применения Гинофлор Э используется на втором этапе лечения влагалищных инфекций, БВ, атрофического вагинита. В одной таблетке Гинофлора Э содержится не менее 100 млн жизнеспособных лактобактерий и 0,03 мг эстриола,

который благотворно воздействует на эпителий влагалища.

Профессор А.М. Савичева представила участникам симпозиума первые, еще не опубликованные результаты многоцентрового сравнительного контролируемого рандомизированного исследования оценки различных схем лечения БВ LACTABEST. Исследование LACTABEST базировалось в трех крупнейших российских центрах: Российском национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (Москва), Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва) и Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург). Целью исследования было установить клиническую и микробиологическую эффективность препарата Гинофлор Э в восстановлении влагалищной микрофлоры и оценить его безопасность, переносимость и влияние на функциональную эффективность эпителия влагалища.

Исследование LACTABEST проводилось в два этапа. На первом этапе пациентки получали противинфекционную терапию, на втором этапе были выделены 2 группы

по 58 человек в каждой. Пациентки группы А получали вагинальные таблетки Гинофлор Э 1 р/сут в течение 6 дней, пациенткам группы Б эубиотики не назначались.

Согласно предварительным данным, у пациенток прием Гинофлора Э привел к достоверному улучшению: спустя месяц после терапии Гинофлором Э число пациенток с нормальным количеством лактобацилл в отделяемом влагалища было почти в 1,5 раза выше, чем в группе, не получавшей терапии на втором этапе.

Таким образом, исследование LACTABEST подтвердило, что Гинофлор Э способен эффективно и безопасно восстанавливать нормальный биоценоз влагалища. Следовательно, препарат может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Завершая выступление, профессор А.М. Савичева напомнила, что показаниями к проведению терапии при БВ являются: наличие жалоб и клинических проявлений заболевания; наличие БВ у беременных с отягощенным акушерским анамнезом; оперативные вмешательства. Однако при отсутствии жалоб, хотя и при наличии БВ по результатам микроскопии, лечение не проводится.

Тактика ведения молодых пациенток с ВПЧ-инфекцией

По данным международных эпидемиологических исследований, которые привела профессор кафедры акушерства и гинекологии РМАПО, д.м.н. Светлана Ивановна РОГОВСКАЯ, ВПЧ-инфекция регистрируется у женщин в возрасте до 25 лет в 5 раз чаще, нежели у женщин в возрасте 45–54 лет. Как известно, вирус папилломы человека является доказанной причиной аногенитальных кон-

диллом, предраковых и раковых поражений шейки матки.

Профессор С.И. Роговская также отметила, что в последние 20 лет как в нашей стране, так и за рубежом наблюдается тенденция к росту заболеваемости аногенитальными кондиломами. Зачастую кондиломы выглядят нетипично, что затрудняет их диагностику. По данным Государственного научного центра колопроктологии, в 30% слу-



Профессор
С.И. Роговская

¹ Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. et al. Dissimilarity in the occurrence of Bifidobacteriaceae in vaginal and perianal microbiota in women with bacterial vaginosis // Anaerobe. 2010. Vol. 16. № 5. P. 478–482.

² McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2011. Vol. 86. № 1. P. 58–64.

II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

Таблица 1. Оценка эффективности препарата Эпиген интим (спрей) у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией (результаты ПАП-теста)

Результаты ПАП-теста	Эпиген интим		Контроль	
	Исходно (n = 20)	Через 6 месяцев (n = 20)	Исходно (n = 31)	Через 10–16 месяцев (n = 31)
Норма	16%	45%	12,9%	16,1%
Цервицит	28%	10%	25,8%	19,4%
ASCUS	12%	5%	9,7%	19,4%
LSIL	40%	40%	51,6%	45,2%
HSIL	4%	0	0	0

ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance) – атипичные клетки неопределенной значимости;

LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклеточное поражение шейки матки низкой степени;

HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное поражение шейки матки высокой степени.

чаев кондиломы видны на коже аногенитальной области, а в 70% случаев скрыты в прямой кишке. В таком случае для диагностики можно использовать визуальную инспекцию, кольпоскопию, уретроскопию, аноскопию, при этом не рекомендуется рутинно применять ВПЧ-тест.

Затруднения у врача, по мнению профессора С.И. Роговской, могут возникнуть с выявлением субклинической формы папилломавирусной инфекции, которая в настоящее время рассматривается как стадия канцерогенеза. Для ее диагностики применяются цитологическое исследование, кольпоскопия, а также современные молекулярно-биологические методы (выявление ДНК вируса, использование онкомаркеров и пр.). Кольпоскопия имеет довольно низкую специфичность, и ее рутинное использование без цитологического подтверждения может привести к диагностическим ошибкам, особенно если у женщины эктопия шейки матки. В целом же цитологическое исследование является обязательным

при наличии ДНК ВПЧ на этапе первичного обследования и в процессе динамического наблюдения. Профессор С.И. Роговская отметила, что, несмотря на высокий риск прогрессирования ВПЧ-инфекции у молодых женщин под влиянием таких факторов, как ИППП, раннее начало половой жизни, высокий промискуитет, курение и другие, рак шейки матки развивается лишь у 0,5–1% инфицированных. У 70–80% ВПЧ-инфицированных молодых женщин в течение первых 12–36 месяцев может произойти спонтанная элиминация вируса и регресс цитологических изменений, а при персистирующей ВПЧ-инфекции от момента инфицирования до развития рака шейки матки проходит 15–20 лет. «Следовательно, у врачей-гинекологов всегда есть время для того, чтобы вовремя диагностировать, грамотно вести и вылечить предраковый процесс», – пояснила профессор С.И. Роговская. Современная тактика ведения ВПЧ-инфицированных молодых женщин предполагает примене-

ние щадящих терапевтических методов и динамическое наблюдение. В качестве доказательства докладчик привела результаты исследования, в котором в рамках профилактического осмотра приняли участие 460 девушек-студенток³. Исследование проводилось в 4 этапа: I этап (n = 460) включал первичный скрининг на ВПЧ, оценку факторов риска; II этап (n = 111) – обследование ВПЧ-позитивных (цитология, кольпоскопия); III этап (n = 36) – контроль на ВПЧ через 10–18 месяцев; IV этап (n = 25) – оценку результатов лечения пациенток с персистирующей ВПЧ через 6 месяцев.

Скрининг на ВПЧ показал наличие инфицирования в трех локациях – цервикальном канале, влагалище, анальной области, причем в анальном канале была зарегистрирована высокая степень инфекции. Данные анкетирования подтвердили характерное для молодых женщин наличие большинства факторов риска, способствующих распространенности папилломавирусной инфекции и развитию интраэпителиальных поражений и рака шейки матки. У 44% молодых женщин имелись эктопия и признаки воспалительного процесса, а папилломавирусная инфекция проявлялась плоскоклеточными поражениями легкой степени и требовала консервативного лечения с воздействием на факторы риска, а также адекватного динамического наблюдения. Результаты исследования показали, что более чем у трети молодых женщин (38,9%), инфицированных ВПЧ, в течение 1 года произошла спонтанная элиминация вируса. При этом на фоне элиминации вирусной ДНК у 35% участниц при цитологическом исследовании ПАП-мазков сохранялись проявления ВПЧ-инфекции, что требовало дополнительного проведения ПАП-теста. На фоне

³ Шаргородская А.В., Лешкина Г.В., Шипулина О.Ю. и др. Опыт применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 119–123.



Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

элиминации ВПЧ частота атипических проявлений снижалась более чем в 2 раза.

«Мы выдвинули и постарались доказать гипотезу о том, что возможно снизить вероятность персистенции воспалительного процесса и, следовательно, папилломавирусной инфекции с помощью безопасного лекарственного средства. С этой целью нами был выбран препарат глицирризиновой кислоты Эпиген интим (спрей) с многофакторным клиническим эффектом. Он обладает противовирусным, иммуностимулирующим, противовоспалительным, регенерирующим эффектами, отличается хорошим профилем безопасности и широко применяется в клинической практике», – пояснила профессор С.И. Роговская. Спрей Эпиген интим назначался в течение 3 месяцев пациенткам с персистирующей папилломавирусной инфекцией по схеме: 2 впрыскивания в день курсами: 2 недели применение, далее 2 недели перерыв. На фоне лечения у пациенток, применявших терапию, в отличие от группы конт-

роля, в 2 раза снизились симптомы цервицита, а спустя 6 месяцев у 29% пациенток показатели цитогаммы улучшились до нормы (табл. 1).

На фоне терапии препаратом Эпиген интим при кольпоскопии через 6 месяцев также отмечалось достоверно значимое уменьшение атипических изменений. Среди пациенток, получивших лечение спреем Эпиген интим, было выявлено в 3 раза больше девушек с нормальными результатами ПАП-теста по сравнению с группой без терапии (рисунок). Таким образом, результаты исследования подтвердили способность препарата Эпиген интим содействовать элиминации ВПЧ и оказывать противовоспалительное действие. Доказано, что Эпиген интим (спрей) эффективен как при консервативном, так и при оперативном лечении.

Согласно данным сводного исследования, у 97% пациенток, использовавших Эпиген интим на этапе подготовки к физиохирургическому методу лечения патологии шейки матки с помощью абляции, полная регенерация

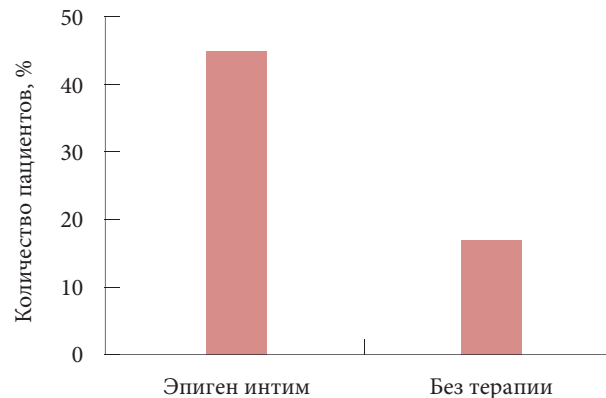


Рисунок. Нормальные показатели (по результатам ПАП-теста) у молодых женщин с персистирующей ПВИ на фоне применения Эпиген интим (спрей) и в группе контроля

происходила в течение месяца без образования грубого рубца⁴.

«Эпиген интим можно рекомендовать для лечения папилломавирусной инфекции у молодых женщин как на этапе диагностики, так и в процессе диспансерного наблюдения при интраэпителиальных поражениях легкой степени, а также в период проведения физиохирургических процедур», – подчеркнула профессор С.И. Роговская в заключение.

Влияние вагинитов и вагинозов на здоровье женщины

Вагинальные инфекции, как специфические, так и неспецифические, снижают репродуктивный потенциал женщин и являются наиболее частой причиной их обращения к врачу-гинекологу. По данным доцента кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. Ларисы Васильевны ИВАНОВОЙ, причиной патологических выделений, зуда и жжения могут быть кандидозы (35%), БВ (25%), специфическая инфекция (20%), неспецифический вагинит (10%) и смешанные инфекции (10%).

Вагинальные инфекции чреваты осложнениями. Так, например, БВ может привести к таким серьезным последствиям, как воспалительные заболевания половых органов, дистрофические изменения слизистой влагалища и шейки матки, повышение риска диспластических изменений, ассоциированных с ВПЧ-инфицированием, во время беременности – к преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела, послеродовым гнойно-септическим осложнениям у матери и ребенка.

Современная рациональная терапия вагинальных инфекций предполагает двухэтапный алгоритм



*К.м.н.
Л.В. Иванова*

лечения, который предусматривает элиминацию патогенных организмов с помощью антибиотика/

⁴ Роговская С.И., Шаргородская А.В. Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки: изучение опыта применения глицирризиновой кислоты // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. № 5. С. 98–101.

Таблица 2. Чувствительность микроорганизмов к деквалинию хлориду

Микроорганизм	МИС, мг/л
<i>Аэробные/факультативно-анаэробные бактерии</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2–10
<i>Streptococcus</i> группы А	0,25–20
<i>Streptococcus</i> группы В	2–8
<i>Streptococcus</i> группы D	0,2–64
<i>Listeria spp.</i>	4–32
<i>Escherichia coli</i>	1–400
<i>Klebsiella spp.</i>	3,1–400
<i>Pseudomonas spp.</i>	5–400
<i>Atopobium vaginae</i>	0,07–1
<i>Proteus spp.</i>	20 – > 1024
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2–256
<i>Анаэробные бактерии</i>	
<i>Bacteroides spp. / Prevotella spp.</i>	64–512
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1–32
<i>Грибы</i>	
<i>Candida albicans</i>	0,2–200
<i>Candida glabrata</i>	0,2–256
<i>Candida tropicalis</i>	0,2–50
<i>Простейшие</i>	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	28,8–400

МИС (minimum inhibitory concentration) – минимальная подавляющая концентрация.

антисептика с последующим восстановлением нормобиоценоза. Бесспорно, препарат для лечения вагинитов и вагинозов должен иметь широкий спектр действия,

клиническую эффективность, хорошую переносимость и безопасность. Деквалиния хлорид (Флуомизин) является антисептическим препаратом, обладает


Заключение

Согласно современным представлениям, лечение вагинальных инфекций должно быть направлено не только на элиминацию патогенных микроорганизмов, но и на восстановление нормальной микрофлоры влагалища и профилактику рецидивов. Флуомизин выгодно отличается от многих антимикробных и антисептических препаратов

отсутствием резистентности патогенов к его действующему веществу, активностью по отношению к *Atopobium vaginae*. Гинофлор Э с помощью уникального двойного механизма действия эффективно восстанавливает эпителий влагалища и его нормофлору. Современная тактика ведения молодых пациенток с ВПЧ-инфекцией предусматривает динамическое

всеми перечисленными свойствами. Под воздействием деквалиния хлорида увеличивается проницаемость клеточной мембраны, что приводит к гибели патогенов. Флуомизин характеризуется более широким спектром действия по сравнению с другими антисептиками и высокой активностью по отношению к бактериям, грибам и простейшим (табл. 2). Препарат выгодно отличается коротким терапевтическим курсом – его назначают по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 6 дней. За 20-летний период использования препарата в Европе накопилась солидная доказательная база эффективности и безопасности Флуомизина. Значимым фактом является и то, что к его действующему веществу деквалиния хлорид у патогенных микроорганизмов не развивается резистентность. Результаты широкомасштабного российского исследования БИОС, в котором приняли участие 640 пациенток с вагинальными инфекциями⁵, подтверждают эффективность Флуомизина как при бактериальном вагинозе, так и при неспецифическом вульвовагините.

Завершая выступление, Л.В. Иванова акцентировала внимание участников симпозиума на высоком профиле безопасности Флуомизина и возможности применения во время беременности и лактации.

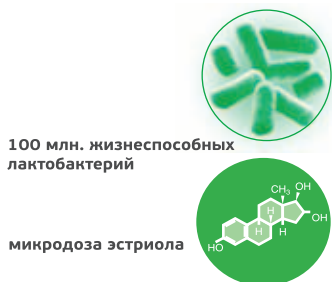
наблюдение. По результатам актуальных исследований, препарат Эпиген интим (спрей) способствует элиминации ВПЧ и оказывает противовоспалительное действие. Это позволяет рекомендовать Эпиген интим для лечения папилломавирусной инфекции у молодых женщин как на этапе диагностики, так и в процессе диспансерного наблюдения при интраэпителиальных поражениях легкой степени, а также в период проведения физиохирургических процедур. 

⁵ Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.



Гинофлор Э

Инновационный препарат для восстановления нормального биоценоза влагалища



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



Гинофлор Э применяется для восстановления нормальной микрофлоры влагалища:

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

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

Актуальные тенденции в диагностике и лечении ИППП у женщин

Всемирный конгресс по вопросам инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и синдрома приобретенного иммунодефицита, прошедший в Вене 14–17 июля 2013 г., впервые объединил представителей двух ведущих международных организаций по изучению ИППП: Международного общества по исследованиям в области заболеваний, передаваемых половым путем (ISSTD), и Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI). Главные итоги конгресса подводит президент Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ», доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова Михаил Александрович ГОМБЕРГ.

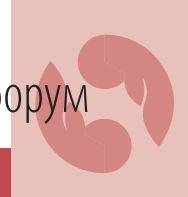
Введение

Научная программа конгресса включала несколько основных направлений. Были доложены результаты фундаментальных научных исследований в области изучения вирулентности бактерий и ответа хозяина, молекулярных механизмов противомикробной устойчивости, создания вакцин против ИППП. Кроме того, на конгрессе рассматривались результаты клинических исследований, посвященных новым диагностическим технологиям применения вакцин, лечению бактериального вагиноза, уретрита, проктита и сальпингита, а также проблеме роста устойчивости гонококка к противомикробным препаратам. Еще одной темой для обсуждения стали вопросы эпидемиологии и предупреждения ИППП, включая такие заболевания, как генитальный герпес, вирус папилломы человека, а также инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, и пробле-

мы генитального микробиома. В рамках конгресса были затронуты социальные и поведенческие проблемы ИППП, в том числе факторы риска получения ИППП, структурные и поведенческие меры воздействия с целью профилактики ИППП на индивидуальном и популяционном уровнях. Поднимались вопросы внедрения в практику научных достижений в области диагностики и лечения ИППП, подчеркивалась необходимость создания новых практических руководств с целью оптимизации ведения пациентов с ИППП. Наконец, были представлены программы исследований в области сексуального здоровья, где речь шла о применении научных знаний для предупреждения вспышек ИППП и научного подхода при выборе лучших проектов для работы в области ИППП. В данном обзоре более подробно будут рассмотрены доклады, которые касались диагностики, лечения и профилактики ИППП у женщин.

Микробиом влагалища и ИППП

Группа исследователей из Нидерландов и Великобритании (M.C. Verweij и соавт.) представила сообщение о влиянии гормональной контрацепции и беременности на микробиом влагалища, ИППП и цитокиновый ответ. Оказалось, что и при гормональной контрацепции, и при беременности ассоциация с ИППП была повышена. В целом при одинаково выраженном воспалении и составе микробиома у беременных уровень *Gardnerella vaginalis* был ниже, а уровень интерлейкина-8 выше, чем у небеременных. Проблеме влияния гормональной контрацепции на микробный состав влагалища был посвящен доклад группы исследователей из Австралии (L.A. Vodstricil и соавт.). Они установили, что гормональная контрацепция ассоциирована со значительным снижением риска бактериального вагиноза (БВ), причем к такому снижению приводила как комбинированная, так и только прогрес-



Всемирный конгресс по вопросам ИППП и СПИДа – 2013

тероновая гормональная контрацепция.

Еще одно важное исследование с точки зрения понимания роли микробиоты влагалища в предупреждении или, наоборот, развитии инфекционного процесса инициировали американские ученые (В. Ма и соавт.). Они провели метагеномный анализ микробиома влагалища до и после лечения инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*. Оказалось, что с хламидийной инфекцией ассоциирован определенный состав микробиоты, для которого характерно преобладание анаэробов и низкое содержание лактобацилл. Наиболее разнообразными из лактобацилл по генетическому составу оказались *Lactobacillus iners*. Авторы посчитали, что результаты исследования свидетельствуют о необходимости персонифицированной медицинской помощи с целью восстановления вагинального микробиома с достаточными защитными возможностями.

К сходным выводам пришли авторы другого исследования (R.M. Brotman и соавт., США), в котором влагалищная микробиота изучалась с точки зрения ее взаимодействия с вирусами папилломы человека (ВПЧ). Оказалось, если во влагалищной микробиоте доминируют *Lactobacillus gasseri*, вероятность элиминации ВПЧ значительно возрастает. Кроме того, авторы отметили, что рост детекции ВПЧ в середине менструального цикла указывает на роль половых гормонов в развитии латентной инфекции.

Герпетическая инфекция

Группа авторов из США во главе с Н. Bradley представила доклад о распространенности инфицирования вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов в США за период с 1999 по 2010 г. среди лиц обоего пола в возрасте 14–49 лет. Оценивали динамику изменения серопозитивности к обоим типам ВПГ. Заметно увеличилось число подростков, у которых нет

антител к ВПГ-1 на момент сексуального дебюта и, следовательно, отсутствует иммунная защита. Вследствие этого выросло число случаев генитального герпеса, вызванного именно ВПГ-1. В связи с тем что серопозитивность к ВПГ-2 не только не снижается, но и увеличивается, есть все основания ожидать общего роста частоты генитального герпеса.

Еще одна группа специалистов из США (J.C. Schillinger и соавт.) на основании анализа результатов популяционного контроля в Нью-Йорке за период с 2006 по 2012 г. сравнила клинические и демографические характеристики неонатального герпеса, вызванного ВПГ-1 и ВПГ-2. Изучали истории болезни новорожденных в возрасте до 60 дней с лабораторно подтвержденной герпетической инфекцией. Среди 76 случаев, в которых проводилось типирование ВПГ, в 40 (53%) обнаруживали ВПГ-1. Различий в клинических проявлениях или смертности для обоих типов ВПГ найдено не было. Авторы пришли к выводу, что для предупреждения неонатального герпеса вакцины должны обеспечивать защиту от обоих типов ВПГ.

Интересный психологический эксперимент, касающийся проблемы стигматизации лиц с ВПГ-1, был представлен группой исследователей из Великобритании, возглавляемой R. Patel – одним из наиболее авторитетных специалистов в области герпеса и действующим президентом IUSTI-World. Эксперимент, проведенный среди 111 студентов мужского пола, показал: женщина теряла свою привлекательность для мужчины, если сообщала о том, что у нее генитальный герпес, вызванный ВПГ-1, в то время как отношение к женщине не изменялось, если она сообщала, что у нее оролабиальный герпес, вызванный тем же типом вируса.

Бактериальный вагиноз

На секции по противомикробной терапии инфекций генитального

тракта S.L. Hillier доложила результаты исследования чувствительности БВ-ассоциированных микроорганизмов и лактобацилл к рифаксиминому, метронидазолу и клиндамицину. Изучали минимальную подавляющую концентрацию рифаксиминома, метронидазола и клиндамицина к 411 БВ-ассоциированным изолятам и 100 лактобациллам. БВ-ассоциированные изоляты были устойчивы к метронидазолу, клиндамицину и рифаксиминому в 35%, 15% и 2,6% случаев соответственно. Таким образом, можно считать рифаксимином потенциальным терапевтическим агентом для лечения БВ, для подтверждения этого тезиса необходимо провести специальные клинические исследования. На другой секции, посвященной молекулярному анализу патогенов, вызывающих ИППП, S.L. Hillier сделала еще один доклад, который касался роли *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). В проведенном исследовании диагноз ВЗОМТ подтверждался с помощью биопсии эндометрия. Оказалось, что после исключения *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, как причин эндометрита, *Atopobium vaginae* сохраняли независимую с ним ассоциацию, что указывает на возможную этиологическую роль этого микроорганизма при ВЗОМТ. В рамках конгресса широко обсуждалась проблема рецидивирования БВ. Большой интерес в этой связи вызвал доклад группы исследователей из США (A.N. Turner и соавт.), которые удостоились специального приза IUSTI. Авторы провели рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование о приеме витамина D с целью профилактики рецидива БВ. Хотя иммунные механизмы, которые регулируются витамином D, могут играть роль в рецидивировании БВ, не было получено доказательств в пользу того, что заместительная терапия

гинекология



Организаторы конгресса (слева направо): Angelika Stary, Jorma Raavonen, Raj Patel, Thomas Quinn, Claudia Heller-Vitouch. Фото взято с официального сайта конгресса www.stivienna2013.com

этим витамином может повлиять на последующий рецидив БВ.

Инфекции, вызванные *Mycoplasma genitalium*

Целая серия сообщений была посвящена роли *Mycoplasma genitalium* в развитии инфекционного процесса у женщин. Роль *Mycoplasma genitalium* при воспалительных заболеваниях органов малого таза обсуждалась в докладе Н.С. Wiesenfeld и соавт. из США. Из 125 женщин с острым ВЗОМТ *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и бактериальный вагиноз были обнаружены в 22%, 14%, 7% и 54% случаев соответственно. Среди женщин с ВЗОМТ присутствие в эндометрии *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в одинаково высокой степени ассоциировалось с эндометритом. Таким образом, было подтверждено, что *Mycoplasma genitalium* играет важную роль в патогенезе ВЗОМТ.

Группа исследователей из Франции представила работу, посвященную анализу резистентности *Mycoplasma genitalium* к макролидам. Известно, что устойчивость к макролидам возникает в результате мутаций в домене V гена 23S рРНК. Авторы предложили новый метод определения устойчи-

вости *Mycoplasma genitalium* к макролидам, способный в клиническом образце в одной реакции отличить «дикий» тип возбудителя от уже имеющего генотип, устойчивый к действию макролидов. Метод является вариантом ПЦР в реальном времени, основанным на передаче флуоресцентной резонансной энергии. Использование этого метода в клинической практике, по мнению авторов, позволит сократить время для назначения эффективной терапии и предупредит распространение устойчивых штаммов *Mycoplasma genitalium*.

Трихомониаз

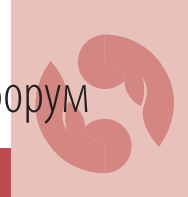
W. Mendling из Германии и его коллеги из Швейцарии представили результаты рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования по применению нифуратела при лечении трихомониаза у женщин. В исследовании приняла участие 431 женщина, все пациентки получали нифурател (200 мг) или метронидазол (250 мг) 3 раза в день в течение 7 дней. Результаты оценивали через 3 недели. Оказалось, что оба препарата демонстрировали одинаково высокую эффективность, что свидетельствует о возможности применения нифуратела как альтернативы метронидазолу. Это особенно актуально в ситуации,

когда развивается устойчивость к 5-нитроимидазолам.

Хламидиоз

Надо ли проверять на *Chlamydia trachomatis* всех беременных или только тех, кто моложе 25 лет? Первую точку зрения можно найти в рекомендациях одной из самых уважаемых в мире организаций по контролю инфекционных болезней – Центра по контролю заболеваемости США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), а второй придерживается Группа по предупредительным мерам США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF). USPSTF – это независимая организация, созданная в 1984 г., состоит из 16 добровольно работающих экспертов национального уровня, специализирующихся в области скрининга, консультативной помощи и профилактических мероприятий. G. Tao и K. Hoover провели анализ результатов обследования на хламидии 600 990 беременных в возрасте 15–44 лет, полученных за 2-летний период от крупной транснациональной лабораторной корпорации, представленной во всех 50 штатах США. Оказалось, что позитивность на хламидии значительно снижалась с возрастом (в возрастных группах 15–19, 20–24, 25–29, 30–34 и 35–44 лет она была 10,3%, 5,6%, 1,9%, 0,9% и 0,6% соответственно). Авторы пришли к выводу, что гораздо более эффективно обследовать молодых беременных, чем беременных более старшего возраста. Однако переход к такому принципу скрининга возможен только после проведения подобного анализа зависимого от возраста влияния *Chlamydia trachomatis* на течение беременности (невынашивание, преждевременные роды, детскую смертность).

Группа голландских специалистов (P. van Leeuwen и соавт.) предложила оптимизировать диагностику инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*, при использовании наборов для самозабора матери-



Всемирный конгресс по вопросам ИППП и СПИДа – 2013

ала дома с последующим анализом и информацией о результатах с помощью Интернета. Женщины значительно более охотно запрашивали наборы для такого исследования, чем мужчины, а молодые люди (в возрасте 20–24) – чаще, чем лица более старшего возраста. Результаты исследования были доступны через Интернет, вследствие чего оптимизировалась работа клиники, поскольку лица с отрицательными результатами за очной консультацией не обращались.

С.О. Дубровина (Россия, Ростов-на-Дону) привела данные по исследованию роли персистирующей хламидийной инфекции в развитии внематочной беременности. Оказалось, что, несмотря на высокий процент серопозитивности на различные противохламидийные антитела, сам возбудитель в тканях фаллопиевых труб с помощью ПЦР обнаруживается редко, а в цервиксе не обнаруживается вовсе, что свидетельствует о его исчезновении еще до наступления внематочной беременности.

Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки

Большое внимание было уделено проблеме профилактики ВПЧ-инфекции с помощью вакцинации и совершенствованию методов скрининга для ранней диагностики рака шейки матки (РШМ).

Группа исследователей из Канады (G. Ogilve и соавт.) в течение 4 лет изучала частоту выявления интраэпителиальной цервикальной неоплазии (ЦИН) 2-й или 3-й степени у женщин, которым первоначально проводили диагностику ВПЧ высокого онкогенного риска с последующей жидкостной цитологией при положительном результате или первично делали жидкостную цитологию. Оказалось, что ЦИН-3 диагностировали в обеих группах с одинаковой частотой, а ЦИН-2 значительно чаще выявляли среди женщин, у которых вначале был определен ВПЧ с последующим цитологическим исследованием.

Эти же авторы представили еще одно сообщение. В результате опроса 981 женщины было установлено, что желание женщин пройти скрининг на РШМ, начав с определения ВПЧ, значительно снижается с увеличением интервалов между обследованиями и поздним началом скрининга.

J. Raavonen, один из ведущих гинекологов Финляндии, выступил с несколькими докладами. В одном из них он оценил длительность эффективности вакцинации 4-валентной вакциной Гардасил в плане профилактики возникновения инвазивного РШМ, а не ЦИН-2/3, которые могут и спонтанно регрессировать. Между 2002 и 2003 гг. в рамках исследования FUTURE были вакцинированы 1749 16–17-летних девушек с последующим активным наблюдением в течение 4 лет, а затем – пассивным в рамках общей регистрации рака в стране. В качестве группы сравнения послужили 1574 невакцинированные женщины в возрасте 18–19 лет. Ни у кого из вакцинированных инвазивного РШМ и ЦИН-3 зарегистрировано не было, в то время как у невакцинированных частота РШМ была 93,8 на 100 000 лиц этого возраста. Другой доклад он посвятил влиянию вакцинации на распространенность среди женщин тех типов ВПЧ, от которых вакцина не защищает. На этот раз в течение 4 лет оценивали частоту появления разных типов ВПЧ после вакцинации двухвалентной вакциной Церварикс или вакциной против гепатита А (контрольная группа) 4808 16–17-летних девушек. Оказалось, что в контрольной группе у ВПЧ-позитивных девушек был повышен риск появления других типов ВПЧ из группы А7 (39, 45, 59, 68). В то же время как у изначально негативных по ВПЧ-16, -18, так и изначально позитивных по этим типам женщин не отмечали повышения риска появления невакцинированных типов ВПЧ.

Еще одна страна обладает уникальным опытом по вакцинации

против ВПЧ – это Австралия, где национальная программа вакцинации квадριвалентной вакциной Гардасил действует с 2007 г. Группа австралийских ученых во главе со S. Garland доложила о результатах еще продолжающегося исследования VACCINE, в ходе которого оценивается динамика регистрации ВПЧ среди молодых женщин, подлежавших вакцинации. Предварительные результаты показали значительное снижение частоты обнаружения тех типов ВПЧ (16, 18, 6 и 11-го), от которых и должна защищать вакцина.

Группа исследователей из Словении и Швеции (I. Klavs и соавт.) с помощью серологического исследования оценили распространенность 11 типов ВПЧ высокого онкогенного риска и 4 типов ВПЧ низкого риска среди 3259 словенских женщин в рамках скрининга на РШМ перед вакцинацией против ВПЧ. Серопозитивность хотя бы по одному из 15 типов ВПЧ была обнаружена у 65,7%, по ВПЧ высокого риска – у 59,2%, а по ВПЧ низкого риска – у 33,1% женщин. Соответственно, только вакцинация до сексуального дебюта может привести к снижению заболеваний, связанных с ВПЧ, включая РШМ и аногенитальные бородавки.

Заключение

Всего на конгрессе в Вене было зарегистрировано 1276 участников из 108 стран мира. Отметим, что представленные доклады могут служить ориентиром для будущих исследовательских работ в области изучения роли инфекций в гинекологической патологии. В данном обзоре рассмотрены наиболее актуальные данные в области лечения ИППП у женщин. Дополнительная информация представлена на официальном сайте конгресса www.stivienna2013.com, также можно оставить свой запрос на русскоязычном сайте Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ» www.iusti.ru.

гинекология

Концепция упреждения при абдоминальном родоразрешении

Акушерские кровотечения, развивающиеся как во время естественных родов, так и во время кесарева сечения, являются ведущей и наиболее частой причиной тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. Уникальные возможности для остановки послеродового кровотечения предоставляет методика управляемой баллонной тампонады матки. Опыт реализации стратегии превентивного подхода при родоразрешении с использованием данной методики в группе беременных высокого риска был представлен на сателлитном симпозиуме компании «Пенткрофт Фарма».

Механизмы внутриматочного гемостаза при кесаревом сечении
Риск послеродового кровотечения присутствует при любом родоразрешении, и при кесаревом сечении он на порядок выше. Это обусловлено гистеротомией – операционным рассечением стенки матки. Повреждение анатомической целостности мышечного органа на значительном протяжении может привести к разбалансировке сложнейших природных механизмов, обеспечивающих надежный внутриматочный гемостаз в третьем периоде родов. Ведь именно сокращение мышечной ткани матки является механизмом № 1, ограничивающим кровопотерю. Просвет спиральных артерий, обнажившихся на дне плацентарного ложа после отделения последа, смыкают только мышечные волокна, окружающие эти сосуды в толще миометрия. Никаких собственных ресурсов окклюзии своего просвета у спиральных артерий нет. Именно поэтому остановка кровотока в них всецело определяется мы-

шечным сокращением матки. И только после этого возникают условия для формирования тромбов, надежно закупоривающих их просвет.

Задача остановки кровотечения при кесаревом сечении заметно осложняется, когда операционный разрез проходит сквозь плацентарную площадку или рядом с ней. Риск усугубляется, когда это топографическое совмещение плацентарной площадки и разреза происходит в нижнем маточном сегменте, где миометрий значительно истончен и не в состоянии выполнить необходимую работу по «лигированию» мощной травмированной системы плацентарного ложа. Кроме того, иногда имеет место изолированная контрактильная недостаточность нижнего сегмента на фоне хорошо сократившегося тела матки. При таком генезе кровотечения рассчитывать на введение маткосокращающих средств уже не приходится. Апогеем риска является ситуация, когда в комплекс «плацен-

тарная площадка + разрез + нижний сегмент» привносится еще одно веское обстоятельство – более глубокая инвазия плаценты в стенку матки.

Предлежащая и вросшая плацента (placenta previa/accreta) – это практически всегда ятрогенная нозологическая единица, которая обычно возникает после кесарева сечения при последующих беременностях, и, пожалуй, одна из самых угрожающих жизни женщины патология беременности. Такое случается, когда плодное яйцо прикрепляется на рубцово-измененной предыдущими оперативными родами стенке матки. Отсутствие надлежащей децидуальной оболочки в матке заставляет ворсины хориона прорасти глубже в толщу стенки матки для своего полноценного питания – еще одна иллюстрация эволюционного эгоизма и безжалостности нового поколения к родителю. Дело в том, что неподготовленная попытка отделить такую вросшую плаценту сопровождается ката-



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

трофической кровопотерей, приводящей роженицу в считанные минуты к тяжелому геморрагическому шоку. Поскольку главной отличительной чертой современного акушерства является беспрецедентный неудержимый рост количества кесаревых сечений, частота таких неотложных состояний во всем мире существенно растет.

«Слабые звенья» техники кесарева сечения

Традиционную технику кесарева сечения сопровождает ряд трудно предотвратимых осложнений. Их возникновение обусловлено комплексом объективных причин, не зависящих от квалификации хирурга, оснащенности родильного дома и состояния пациентки. Дело в том, что анатомо-технические особенности кесарева сечения не позволяют акушеру соблюсти базовые хирургические постулаты ведения раны: тщательный гемостаз, давящая повязка, удаление нежизнеспособных тканей, недопущение «мертвого» пространства в ране и др. Для ушитого операционного разреза «мертвым» пространством оказывается полость матки, которую облитерировать никак нельзя. Именно

в полости матки при кесаревом сечении скапливаются нежизнеспособные ткани – кровяные сгустки, которые через 2–3 дня становятся материальным субстратом для развития в ней эндометрита. Каждый хирург осознает, что, начав ушивание матки, в течение дальнейшей операции влиять на формирование содержимого полости поврежденной матки он уже не сможет.

До завершения кесарева сечения у оперирующего врача также нет информации о возможном возникновении кровотечения: пациентка находится на операционном столе со сведенными ногами, обложена стерильным бельем, а полость расслабленной матки вместе с влагалищем могут скрыть в себе значительный объем кровопотери. Случается, что только после окончания операции и снятия простыни обнаруживают, что женщина лежит в луже крови.

Решить весь этот комплекс практически непредотвратимых проблем на уровне их возникновения невозможно. Решить их можно, только перейдя на новый стратегический уровень. Переход на новый уровень можно совершить путем «введения в игру нового участника», причем ввести его

надо упреждающе, превентивно, предвидя возможность неблагоприятного течения событий. Роль такого «нового участника» успешно играет баллонный катетер.

Катетер вводят в полость матки через еще неушитый гистеротомический разрез. Сразу после ушивания матки внутриматочный баллон заполняют теплым стерильным раствором под заданным давлением. Этим достигается компрессия и последующее тромбирование всех открывающихся в полость матки сосудов, являющихся источником возможного кровотечения.

В последние годы в России эта упреждающая стратегия абдоминального родоразрешения показала свою высокую эффективность в профилактике послеродового кровотечения и эндометрита, так как позволяет обеспечить раннее формирование надежного внутриматочного гемостаза уже в процессе операции. Опыт применения этой методики в различных клинических ситуациях представляли специалисты из перинатальных центров Тюмени и Екатеринбурга в ходе симпозиума, проведенного при поддержке компании «Пенткрофт Фарма».

Немедикаментозный метод профилактики геморрагических и инфекционных осложнений кесарева сечения

Методика превентивного трансабдоминального применения баллонной тампонады при кесаревом сечении была впервые апробирована в Перинатальном центре (г. Тюмень). По сути, любое введение баллонного катетера в матку через гистеротомический разрез является профилактическим, поскольку пока анатомическая целостность матки не восстановлена, вопрос о кровотечении не рассматривается. В свою очередь обнаружение и остановка кровотечения после зашивания раны нередко

представляют затруднения и зачастую происходят с запозданием. Как отметила заместитель главного врача Перинатального центра (г. Тюмень) Татьяна Владимировна ПОПКОВА, протокол неотложной помощи при акушерских кровотечениях в Тюменской области за последние 8 лет обновлялся трижды: в 2005 г. в него был включен поэтапный хирургический гемостаз, в 2008 г. – УБТ, и, наконец, с 2011 г. во время кесарева сечения в группе пациенток высокого риска баллонный катетер стали размещать в матке интраоперационно, через



Т.В. Попкова

гистеротомический разрез перед его зашиванием. Принятие этих мер позволило снизить показа-

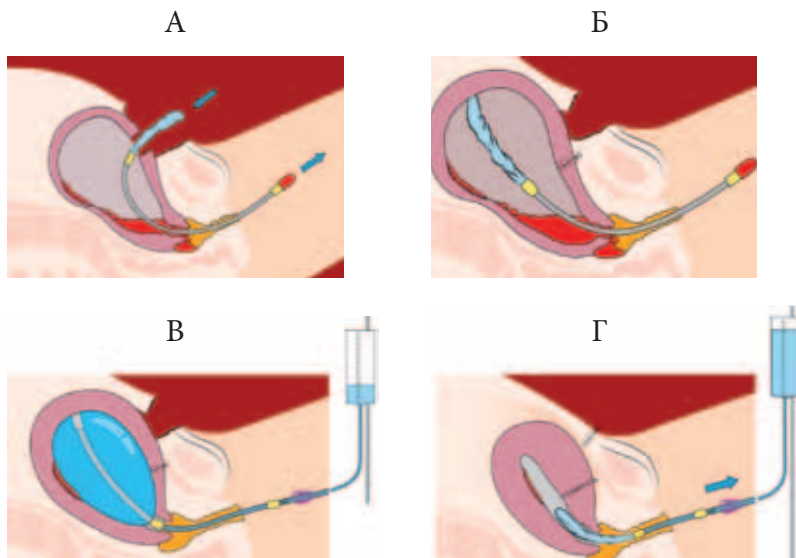


Рисунок. Схема проведения УБТ: а – введение баллонного катетера в полость матки; б – ушивание матки после введения баллона; в – заполнение внутриматочного баллона; г – опорожнение баллона и выведение баллонного катетера

тель гистерэктомии за период с 2005 по 2013 г. почти в 10 раз: с 5,4 до 0,6 случаев на 1000. Разумеется, превентивная УБТ пока не является рутинной манипуляцией, проводимой при каждом кесаревом сечении. Проведение превентивной УБТ показано пациенткам с отягощенным геморрагическим анамнезом, преэклампсией, hellp-синдромом, предлежанием или приращением плаценты, расположением плаценты в области рубца, антенатальным кровотечением. Кроме

того, превентивная УБТ показана при многоплодной беременности, крупном плоде или многоводии, более чем 3 родах в анамнезе, 2 и более рубцах на матке после предыдущих кесаревых сечений, а также беременным, страдающим ожирением или имеющим затяжные роды, особенно индуцированные.

После накопления достаточного клинического опыта использования превентивной УБТ специалистами Перинатального центра были определены сочетания факторов, наличие которых позволяет включить пациентку в так называемую группу архивысокого риска развития акушерских кровотечений. К этим сочетаниям относятся:

- двойня (ЭКО) + тяжелая преэклампсия;
- двойня + острый тромбофлебит во время беременности;
- двойня + 2 рубца на матке + кровотечение в 1-х и 2-х родах;
- предлежание плаценты + рубец на матке + крупный плод;
- цирроз печени + тяжелая преэклампсия;
- клинически узкий таз + болезнь Виллебранда + крупный плод.

Т.В. Попкова подчеркнула, что клиническая ситуация, когда развитие акушерского кровотечения можно спрогнозировать, является относительно благоприятной, поскольку в этом случае можно заблаговременно принять соответствующие меры. Однако акушеры хорошо знают, что «нет беременных, не угрожаемых по кровотечению». В 50% случаев послеродового кровотечения ретроспективно выявить какие-либо predisposing факторы риска не удастся. Это осложнение может развиваться во время родоразрешения у любой женщины как при естественных родах, так и при кесаревом сечении. Ни первые роды, ни отсутствие патологий системы свертываемости крови не гарантируют, что пациентке не понадобится УБТ, поэтому акушеры всегда должны быть готовы к проведению данной манипуляции.

Что представляет собой превентивная управляемая баллонная тампонада во время кесарева сечения (рисунок)? После извлечения ребенка, удаления последа перед зашиванием матки через гистеротомический разрез в полость матки вводят незаполненный баллонный катетер, проводят хвостовой конец его осевой трубки через цервикальный канал во влагалище и наружу до положения, пока баллон катетера не окажется в полости матки. После зашивания гистеротомического разреза баллон катетера заполняют теплым (до 41 °С) стерильным раствором под небольшим давлением (30–35 см вод. ст.) через резервуар, закрепленный на стойке на той высоте, которая обеспечивает заданное давление. Силиконовый баллон наполняется раствором до непосредственного соприкосновения стенок баллона со стенками полости матки. Затем переднюю брюшную стенку зашивают и выдерживают заполненный баллон в полости матки в течение 2–3 ч до наступления надежного гемостаза. Далее баллон опорожняют

Управляемая баллонная тампонада в 10 раз снижает частоту гистерэктомий и позволяет сохранить женщине детородную функцию, что является важным аргументом в пользу широкого применения превентивной управляемой баллонной тампонады как с социально-демографической, так и с психологической точки зрения.

Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

от раствора и оставляют катетер в матке еще на 2–3 ч для закрепления дренажного положения матки, предупреждения ее патологического перегиба. Затем, при отсутствии кровотечения, баллонный катетер удаляют из родовых путей. Следует отметить, что транспортировка родильницы из операционной в палату не прерывает проведения методики УБТ. В Перинатальном центре накоплен значительный опыт использования превентивной УБТ как при естественных родах, так и во время кесарева сечения. По статистическим данным, представленным Т.В. Попковой, в 2012 г. врачи центра провели УБТ 190 пациенткам, в 78 случаях это были роды через естественные родовые пути, а 112 – при операции кесарева сечения. Эффективность УБТ при естественных родах составила 100%, а при кесаревом сечении – 95,5%.

В 5 (4,5%) случаях эффективность УБТ была недостаточной, в результате чего применялись хирургические методы остановки кровотечения. Ретроспективный анализ показал, что общим практически для всех пациенток было наличие анатомических изменений в матке или ее сосудистой системе: истинное вращение дольки плаценты (n = 2), хронический продуктивный метрэндометрит с фиброзом стромы стенки матки, обусловившими инкурабельную гипотонию матки (n = 1). Еще в одном случае – отягощенный акушерский анамнез, ЭКО, двойня, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ДВС-синдром, кровотечение и гемотрансфузия в анамнезе, в другом – экстренное родоразрешение из-за тяжелой преэклампсии на фоне тяжелого цирроза печени. Однако в подавляющем большинстве случаев УБТ позволяет

решить проблему акушерского кровотечения, при этом не повышая риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, уменьшение числа акушерских кровотечений в результате применения УБТ существенно сокращает расходы региона на лечение пациенток с данной патологией. Т.В. Попкова напомнила, что всего один случай тяжелого кровотечения, повлекший за собой геморрагический шок, полиорганную недостаточность и закончившийся удалением матки, может обойтись медучреждению в 2,5–3 млн рублей. Наконец, УБТ в 10 раз снижает частоту гистерэктомий и позволяет сохранить детородную функцию молодой женщине. Это является очень важным аргументом в пользу широкого применения превентивной УБТ как с социально-демографической, так и с психологической точки зрения.

Интраоперационная управляемая баллонная тампонада – от знакомства до внедрения в повседневную практику

Областной перинатальный центр (г. Екатеринбург), открывшийся в декабре 2010 г. на базе Областной детской клинической больницы № 1, специализируется на оказании помощи пациенткам с угрозой развития массивного кровотечения, в том числе женщинам с аномалиями плацентации и заболеваниями системы крови. В центр направляются пациентки с острым многоводием, многоплодной беременностью, неполноценными рубцами на матке, а также женщины с заболеваниями системы свертываемости крови и злокачественными новообразованиями в анамнезе или выявленными при настоящей беременности. Опыт работы центра по предупреждению акушерских кровотечений в этих группах беременных обобщил заместитель главного врача по акушерству, к.м.н. Сергей Разумович БЕЛОМЕСТНОВ.

Как отметил С.Р. Беломестнов, при открытии центра, в 2010 г., еще не был сформирован единый подход к ведению пациенток с целью сохранения матки или профилактики массивного акушерского кровотечения. Особенно серьезные сложности были сопряжены с ведением родов у пациенток с предлежанием плаценты. Эта патология встречается приблизительно у 0,2–3% беременных. Наиболее опасным в отношении риска развития массивного кровотечения при предлежании плаценты является заключительный этап кесарева сечения, уже после извлечения плода, а также ранний послеродовой период, что обусловлено гипотонией матки, возможным плотным прикреплением или приращением плаценты. Кровотечение при этом развивается как результат неадекватного гемостаза в сосудах плацентарной площадки или его гипотонии.



К.м.н.
С.Р. Беломестнов

Врачи Областного перинатального центра проанализировали меры, проводимые для остановки кровотечения (взятие на зажимы кровоточащих участков, лигирование, коагуляция, инфильтрация миометрия раствором окситоцина, компрессионные швы и др.), и пришли к следующим выводам. Тело матки, как правило, хорошо сокращается без дополнительных вмешательств,

Изначально УБТ рассматривалась как способ предотвращения массивного акушерского кровотечения, однако по мере накопления опыта использования данной методики стало ясно, что УБТ является незаменимым элементом органосохраняющих операций при аномалиях матки и патологиях плацентации.

кроме того, инфильтрация окситоцином позволяет эффективно остановить кровотечение. Однако для борьбы с гипотонией нижнего сегмента матки и ее последствиями требовались новые подходы. Именно тогда было решено начать использование УБТ.



А.В. Жилин

Наиболее распространенные факторы риска развития акушерского кровотечения у беременных привел Андрей Владимирович ЖИЛИН, заведующий отделением патологии беременности № 1 Областного перинатального центра (г. Екатеринбург). Среди них предлежание плаценты само по себе является очень серьезным фактором риска, но, как прави-

С.Р. Беломестнов подчеркнул, что данная методика обладает целым рядом преимуществ. Она может использоваться наряду с другими методами остановки кровотечения, может служить тестом эффективности гемостаза и не связана с повышением риска развития гнойно-септических и других осложнений. Кроме того, для применения УБТ не требуется специальной подготовки и определенных хирургических навыков, это достаточно простая методика, которую легко осваивают интерны, молодые врачи.

Изначально УБТ рассматривалась как способ предотвращения массивного акушерского кровотечения, однако по мере накопления опыта использования данной методики стало ясно, что УБТ является незаменимым элементом органосохраняющих операций при аномалиях матки и патологиях плацентации. Получается, что

применение УБТ не только уменьшает кровопотерю, но и сохраняет женщинам репродуктивную функцию.

В заключение С.Р. Беломестнов отметил, что применение УБТ – это надежная и эффективная технология, которая на сегодняшний день является обязательным этапом родоразрешения пациенток с предлежанием плаценты в Областном перинатальном центре г. Екатеринбурга. Еще одна важная особенность этого метода заключается в том, что применение УБТ позволяет предотвращать развитие кровотечений в раннем послеродовом периоде. Это особенно актуально для тех женщин, которые после выписки из областных и краевых перинатальных центров возвращаются домой, в географически удаленные населенные пункты, и не имеют возможности наблюдаться у врача-гинеколога.

Опыт применения управляемой баллонной тампонады при кесаревом сечении у пациенток с предлежанием плаценты

ло, оно усугубляется наличием сопутствующей патологии, например, ожирения или анемии. Таким образом, реальный риск развития массивного кровотечения возрастает.

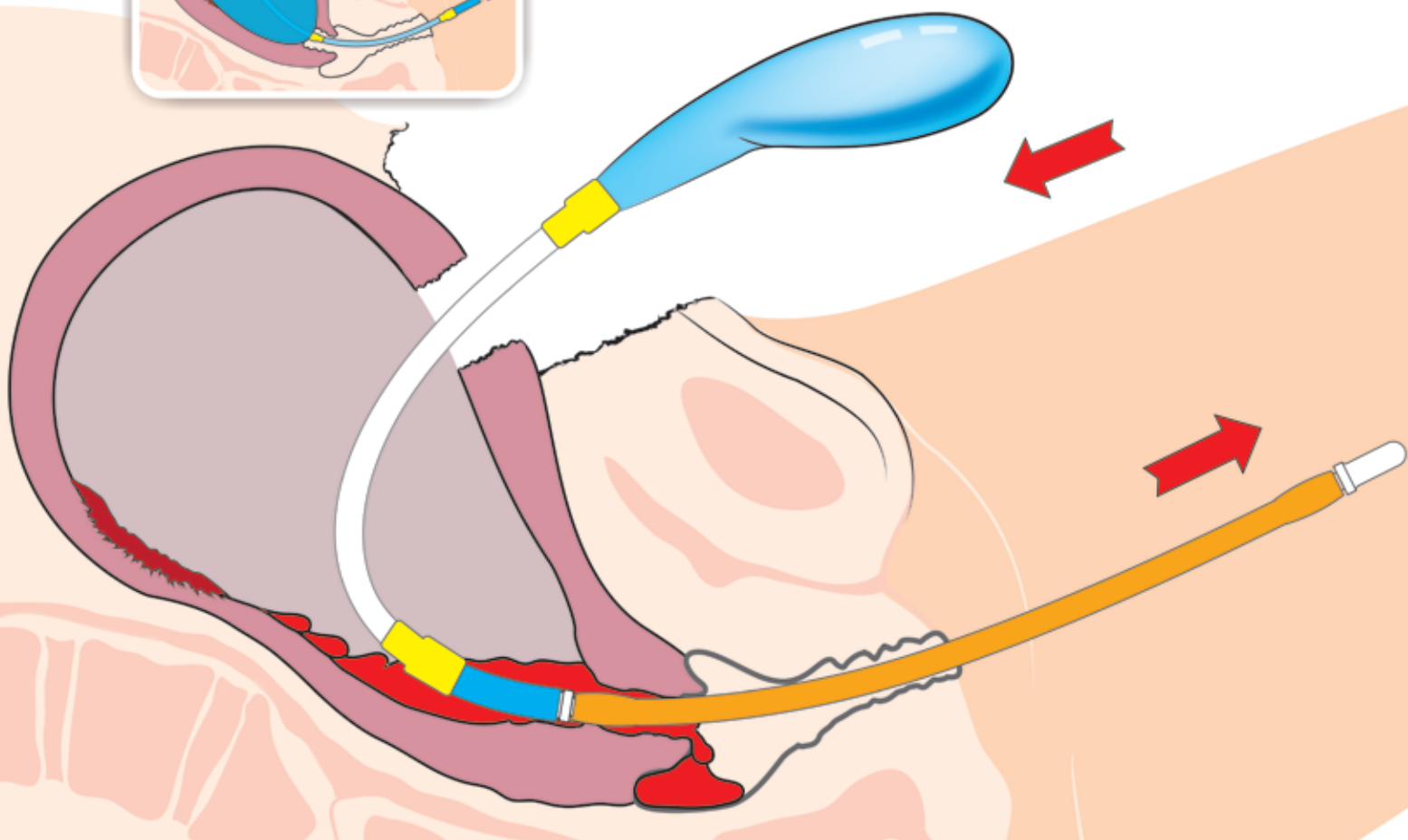
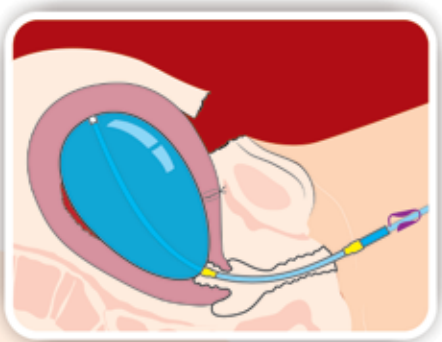
С целью повышения качества оказания акушерской помощи женщинам с высоким риском кровотечения в Свердловской области в 2012 г. был разработан специальный протокол ведения пациенток с угрозой развития кровотечения, в том числе с предлежанием плаценты. В том же 2012 г. в Областном перинатальном центре г. Екатеринбурга было родоразрешено 166 пациенток с предлежанием плаценты, у 32 из них родоразрешение было экстренным, и во всех случаях показанием к экстренному родоразрешению было кровотечение. Для предотвращения кровопотери женщинам накладывались компрессионные швы на нижний

маточный сегмент (13,9%) и компрессионные швы на тело матки, в том числе швы В-Lynch'a (7,23%). Однако самой распространенной методикой профилактики кровопотери было использование УБТ (78,3%).

А.В. Жилин подчеркнул, что УБТ хорошо зарекомендовала себя даже в сложных клинических ситуациях. Так, пациентка 3., 35 лет, первобеременная, первородящая, до 1998 г. состояла на учете у гематолога по поводу апластической анемии. В анамнезе у больной были маточные, носовые кровотечения, гемотрансфузии. Вынашивание беременности ей было противопоказано в связи с высоким риском материнской и перинатальной смертности, однако от проведения абортa пациентка отказалась. В качестве метода родоразрешения было выбрано и проведено плановое кесарево сечение при сроке беремен-

БАЛЛОННАЯ ТАМПОНАДА ЖУКОВСКОГО при КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

...НИ КРОВОТЕЧЕНИЯ, НИ ЭНДОМЕТРИТА!



Предотвратить непредотвратимое...

Производитель
ООО «ГинаМед» г.Москва

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

www.tamponada.ru

ности 36 недель. Для проведения операции был подготовлен запас препаратов плазменных факторов свертывания, отмытые эритроциты и тромбоконцентрат. Во время кесарева сечения пациентке проводилась аппаратная реинфузия отмытых аутологичных эритроцитов (аппарат CellSaver), а в операционной присутствовал сосудистый хирург. Пациентке было проведено кесарево сечение в нижнем сегменте матки и консервативная миомэктомия по поводу субсерозно-интерстициального узла в нижнем сегменте. В ходе операции применили УБТ, после заполнения внутриматочного баллона кровотечения не было. Баллон был удален спустя 5 часов после операции. Общая кровопотеря составила 800 мл. Все заготовленные средства для коррекции свертывающей системы крови не потребовались. На 4-е сутки пациентка была выписана домой с ребенком.

А.В. Жилин привел еще один показательный случай. У первородящей пациентки П., 34 лет, в анамнезе – длительное бесплодие, опухоль головного мозга и ее оперативное лечение. Кроме того, пациентка страдала ожирением (на момент поступления в стационар вес пациентки составлял 185 кг). Женщине была проведена лапаротомия по Пфаннештилю, кесарево сечение в нижнем сегменте матки, вакуум-экстракция плода. В ходе кесарева сечения была применена УБТ. Общая кровопотеря составила 700 мл. На 4-е сутки пациентка была выписана домой с ребенком. У еще одной пациентки К. (повторнородящая, 30 лет) присут-

Эффективный и безопасный метод управляемой баллонной тампонады, позволяющий ограничить объем кровопотери, является обязательным звеном протокола ведения пациенток с угрозой развития кровотечения, в том числе с предлежанием плаценты, в Областном перинатальном центре (Екатеринбург).

ствовало сочетание факторов риска, представляющее угрозу жизни матери: неполное предлежание плаценты, отягощенный акушерский анамнез, тромбоцитопения, анемия I степени, миопия III степени и рубец на матке. По данным УЗИ, плацента располагалась по задней стенке, край доходил до области внутреннего зева. Рубец без особенностей, но васкулиризован. В ходе операции пациентке была проведена аппаратная реинфузия отмытых аутологичных эритроцитов (аппарат CellSaver), ребенок извлечен на 3-й минуте операции, плацента отделилась без затруднений. В соответствии со стандартом пациентке был установлен баллон для УБТ, а также проведено ушивание кровоточащих сосудов, однако матка была гипотонична, сокращалась плохо, и наружное кровотечение продолжалось. Когда кровопотеря составила около 1000 мл, баллон был спущен, а матка выведена в рану для наложения модифицированного шва B-Lynch'a. Когда матка сократилась, баллон вновь наполнили физраствором, и кровотечение прекратилось.

Общая кровопотеря составила 1200 мл, и врачам удалось обойтись без гемотрансфузии (объем проведенной реинфузии 450 мл). Данный клинический случай демонстрирует эффективность метода «маточного сэндвича», который подразумевает сдавление матки с двух сторон: снаружи швами по B-Lynch'у, а изнутри – стенкой заполненного баллона. Таким образом, размещение в полости матки заполненного баллона с последующим завязыванием предварительно наложенных швов позволило сохранить матку. Все рассмотренные клинические случаи свидетельствуют о высокой эффективности проведения УБТ при родоразрешении, входящем в группу высокого риска по развитию кровотечения. Использование УБТ позволило ограничить объем кровопотери, продемонстрировав высокую эффективность и безопасность метода. А.В. Жилин напомнил, что применение УБТ в Областном перинатальном центре (Екатеринбург) является обязательным звеном протокола родоразрешения пациенток с предлежанием плаценты.

Заключение

Сегодня УБТ является высокотехнологичным и эффективным способом профилактики и лечения акушерских кровотечений. УБТ возможно применять на ранних этапах осложнения, не допуская развития

массивных кровопотерь, и только в случае отсутствия эффекта от УБТ переходить к хирургическим методам остановки кровотечения. УБТ совместима с другими медикаментозными и хирургическими способами остановки кровоте-

ний, например, с наложением компрессионных швов. Опыт некоторых регионов Российской Федерации, где превентивная УБТ уже внедрена в повседневную клиническую практику, показывает, что использование этой технологии позволяет предотвратить массивную кровопотерю при родоразрешении в группе акушерского высокого риска. ❧

акушерство

В самые важные месяцы жизни
матери и ребенка

Pregnacare

Прегнакеа капсулы

Удовлетворяют потребность беременной и кормящей женщины в витаминах и минералах; Помогают снизить риск осложнений и аномалий; Сохраняют здоровье матери.



Прегнакеа крем

Помогает избежать образования растяжек; Натуральный состав; Делает кожу эластичной, мягкой и гладкой; Уменьшает дальнейшее распространение уже имеющихся растяжек.



Прегнакеа

Прегнакеа капсулы-лекарственное средство, СГР ПН015408/01; Прегнакеа крем - косметическое средство, СГР RU.50.99.05.001.E.010341.08.11 от 30.08.2011

Новое поколение препаратов
для здорового кроветворения

Feroglobin[®]
B12



Железо плюс витамины и минералы;
100% натуральный;
Отличный вкус;
Отличная переносимость.

Фероглобин B12

капсулы

сироп

Фероглобин капсулы - БАД, СГР № RU.77.99.11.003.E.051911.12.11 от 07.12.2011, Фероглобин сироп - лекарственное средство, СГР ПН016014/01

Больше чем просто кальций

Osteocare



Кальций
Магний
Витамин D₃
Цинк

Исключает риск нарушений работы кишечника;
Поддерживает максимум костной массы;
Снижает риск костных потерь;
Увеличивает плотность скелета.

Остеокеа

таблетки

раствор

Остеокеа-лекарственное средство, СГР ПН009722; Остеокеа раствор- БАД, СГР № RU.77.99.11.003.E.0151912.12.11 от 07.12.2011

Там, где природа встречается с наукой

ООО «Витабиотикс»

1152017, Москва, Каширский проезд д.21, стр.10 Тел/факс: +7(495)988 39 27 www.vitabiotics.ru
Производитель: Vitabiotics Ltd, 1 Apsley Way, London NW2 7HF, UK www.vitabiotics.com

Реклама

VITABIOTICS

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

DR. REDDY'S

femibion®

Забота о женском здоровье

NATALCARE

**Уникальный
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности
до 12-й недели



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

с 13-й недели беременности
до конца периода лактации



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

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

Рег. уд. № 77.99.11.003.E.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. № 77.99.23.3.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