

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

№4
сентябрь 2010

Особенности вакцинации

беременных против гриппа

Тема номера:

Гемостаз

Физиология системы
гемостаза и ее особенности
при неосложненной беременности

Фрагмин® – наиболее безопасный НМГ для профилактики ВТЭ у пациентов с нарушением функции почек



Фрагмин.

Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не аккумулирует в организме пациентов с тяжелой ХПН^{1,2}

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия *шприцы:* Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



Представительство корпорации
Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн (США).
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17–23.
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®.

1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.

FRA-10-10

Реклама

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



Здравоохранение сегодня

Государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

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

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

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

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

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

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

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

– **Медиц. страхование** в данной сфере.

Основные рубрики журнала

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

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

Включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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

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



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

Редакция журнала

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

выпускающий редактор
О. Павлова

ответственный секретарь
И. Репина

арт-директор
Н. Фокина

дизайнер
Т. Афонькин

корректор
Э. Гриценко

подписка и распространение
Т. Кудрешова

менеджер по рекламе
Е. Конева
(e-mail: kakoneva@yandex.ru)

менеджер по организации конференций
Е. Битева

Редакционный совет

Н.В. Башмакова (Екатеринбург)

В.О. Бицадзе (Москва)

А.И. Гаспаров (Москва)

А.Л. Гриндич (Московская область)

А.Д. Макацария (Москва)

Л.И. Мальцева (Казань)

Л.Е. Мурашко (Москва)

В.И. Орлов (Ростов-на-Дону)

Т.Ю. Пестрикова (Хабаровск)

Н.М. Подзолкова (Москва)

В.Н. Прилепская (Москва)

В.Е. Радзинский (Москва)

Г. М. Савельева (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

Г.В. Тамазян (Московская область)

А.Л. Тихомиров (Москва)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр.3, офис 3215
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
№ 106-7705Л от 08.09.2005 г.

Отпечатано в типографии «Финтрекс»
г. Москва, ул. Кантемировская, д. 60
Тел: (495) 325-4209, 325-1292, 325-2166

№ 4 сентябрь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости

Тема номера: гемостаз

З.С.Ходжаева

Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию
и качество жизни женщины

10

П.А. Кирющенко

Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной
беременности

16

П.А. Кирющенко, В.И.Сидельникова

Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома
на течение беременности

22

З.С.Ходжаева

Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий

26

Клинические исследования

И.В. РЕПИН, С.А. ХЛЫНОВА, Е.В. ЧЕРНЯЕВА

Роль иммуностропной терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у
женщин: опыт клинического применения препаратов интерферона

32

Тема номера: грипп и беременность

А. П. Черданцев, А. И. Кусельман, А. А. Гущина, М. Н. Сеницына, М. П. Костинов, Д. Тарбаева,

Клинико-лабораторные особенности вакцинации
беременных против гриппа

42

А.К. Мещерякова, М.П. Костинов, О.В. Кытько, В.В. Малиновская, Е.Б. Файзулов, А.А. Тарбаева, Д.А. Никонова, А.П. Черданцев

Клинический эффект применения различных лекарственных
форм ВИФЕРОНА у беременных с острой респираторной инфекцией

46

Костинов М.П., Кытько О.В., Афиногенова В.П

Возможности специфической иммунопрофилактики гриппа во время
беременности с использованием вакцины АГРИППАЛ S1

50

Фитотерапия



III Всероссийский образовательный конгресс

Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии

В дни проведения конгресса будет организована уникальная выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и производителей медицинской техники.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Федерация анестезиологов-реаниматологов России

23–26 ноября
2010 года

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

Информационный партнёр



МЭ МЕДИ Ивент

Тел.: +7 (495) 721 88 66
e-mail: expo@mediexpo.ru
www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru

Научно-практическая конференция с международным участием

«ВЗГЛЯД ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ НА ПРОФИЛАКТИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА»

11-12 ноября 2010 года • Москва



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Качество медицинской помощи и уровень знаний населения и врачей по остеопорозу в Московской области
- Ознакомление врачей общей практики с проблемой остеопороза
- Остеопороз и остеопоротические переломы в России: распространенность, медико-социальное значение, факторы риска; оценка абсолютного риска переломов FRAX
- Выявление, диагностика и ведение пациентов с остеопорозом семейным врачом в США
- Контрацепция и остеопороз
- Синдром «спортсменки» – понимание взаимосвязи между низким энергетическим потенциалом, менструальной дисфункцией и остеопорозом
- Рентгенологическая диагностика остеопороза
- Профилактика остеопенического синдрома у детей, подростков и беременных
- Школа здоровья для больных остеопорозом
- Дозы кальция и витамина D3 в профилактике и лечении остеопороза с позиции доказательной медицины
- Плеотропные эффекты кальция
- Остеопороз при ревматических заболеваниях
- Глюкокортикоидный остеопороз

В работе конференции примут участие ведущие российские специалисты в области проблем остеопороза – врачи общей практики, ревматологи, гинекологи, травматологи, эндокринологи, а также специалисты семейной и профилактической медицины Университета штата Юты (США) и Медицинского комплекса «Джей-Пи-Эс Хелт Нетуорк», штат Техас (США). Участники конференции смогут получить из первых рук самые новые данные по диагностике, профилактике и лечению остеопороза, самым последним фармацевтическим разработкам в этой области.

Участие для врачей бесплатное, каждый участник получает регистрационный бейдж, пакет информационных материалов, сертификат участника конференции.

Зарегистрироваться и получить дополнительную информацию Вы можете у координатора мероприятия по телефону: +7 (495) 234-07-34 и электронной почте: moskonf@webmed.ru.

Место проведения конференции: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, корпус 15, станция метро «Проспект мира» (радиальная)

25 – 29 октября 2010 года

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

Всероссийский научно-образовательный семинар

Современные возможности использования эхографии в акушерско-гинекологической практике и перинатологии



Организаторы:

- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Федерация анестезиологов-реаниматологов России

М+Э МЕДИ Ивент

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

www.ncagip.ru

CHOICE – ПОДВОДИМ РОССИЙСКИЕ ИТОГИ ПЕРВОЙ ОБЩЕЕВРОПЕЙСКОЙ ПРОГРАММЫ ПО КОНТРАЦЕПЦИИ

В России подведены итоги образовательной программы «CHOICE – Здоровая контрацепция», в которой наша страна участвовала наряду с 10 европейскими государствами.

В российской части общеевропейского исследования приняли участие 160 акушеров-гинекологов из Москвы и Санкт-Петербурга. Врачи отобрали для проекта 1749 пациенток из почти 9 000 обратившихся на плановый прием женщин. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 22–32 года, образование в подавляющем большинстве среднее или высшее, в семье у большинства респонденток нет детей или 1 ребенок. Одним из ключевых критериев включения женщин в исследование стало их стремление узнать больше о методах современной контрацепции, а также желание применять высокоэффективную гормональную контрацепцию.

Отметим, что 65% женщин в ходе исследования заявили, что в будущем они планируют рождение детей. При этом у 39,8% из них были незапланированные беременности в анамнезе, которые, в большинстве случаев, закончились абортom, 686 женщин признались, что когда-либо в своей жизни делали аборт, а 274 женщины подвергались искусственному прерыванию беременности неоднократно. Всего 12,5% от общего числа респонденток пользовались гормональной контрацепцией до консультирования, 44,8% использовали негормональную контрацепцию (презервативы, спермициды), 23,9% – естественные методы контрацепции, а 6,4% – вообще ничего.

Как же распределились приоритеты участниц после консультирования, в ходе которого они получали от врача информацию обо всех методах и режимах приема гормональной контрацепции – ежедневном (таблетки), еженедельном (пластырь) и ежемесячном (влагалищном кольце)?

Доля приверженцев комбинированных оральных контрацептивов (КОК) после консультирования увеличилась в 1,3 раза (37,6% выбрали КОК до консультирования и 48% – после).

Выбравшие ежемесячное влагалищное кольцо отметили в качестве причины выбора его свойство поддерживать стабильный и низкий уровень гормонов, т.е. оказывать минимальную на-

грузку гормонов на организм (69,3%). В целом, по результатам исследования, ежемесячный режим предохранения завоевал у женщин самую большую популярность: число его приверженцев выросло более чем в 6 раз.

21,9% участниц, изначально выбравших как метод предохранения таблетки, изменили свой выбор, отказавшись от КОК в пользу ежемесячного кольца. *«Бытует мнение о том, что основная причина отказа российских женщин от КОК – это боязнь побочных эффектов, – отметила председатель исследовательского комитета международной образовательной программы CHOICE в России, доктор медицинских наук, профессор Вера Николаевна Прилепская. – Однако исследование Choice показало, что во главе угла стоят другие причины, а именно неудобства, связанные с ежедневным приемом таблеток».*

В целом по итогам выбора метода контрацепции после консультирования количество выбравших гормональную контрацепцию составило 92,5%! Всего в результате консультирования более чем две трети участниц изменили первоначально сделанный выбор, что свидетельствует о важной роли консультирования.

«Просветительская работа по консультированию женщин относительно подбора контрацепции обязательно должна быть продолжена», – уверена профессор В.Н. Прилепская. Вместе с инициативой Российского общества по контрацепции в отношении образовательной программы CHOICE в настоящее время в крупных городах России работают школы по консультированию для врачей-гинекологов из женских консультаций и медицинских центров. Более 160 специалистов уже прошло в них обучение. Однако необходима поддержка государственных институтов в решении этой проблемы путем создания просветительских программ в школах и университетах. В конечном счете целенаправленная просветительская работа в данной области приведет к сокращению числа абортom и связанных с ними осложнений, а следовательно – к сохранению репродуктивного потенциала нации, считают организаторы проекта CHOICE.

Источник: пресс-центр проекта surprizovnet.ru



В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н.,
заслуженный деятель науки РФ,
А.Л. ТИХОМИРОВ, профессор, д.м.н.

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)
Клиника экстракорпорального оплодотворения
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



5-й Международный конгресс Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины WARM-2010

Центр Международной Торговли
10-13 октября 2010

www.warm2010.ru

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135
E-mail: warm2010@onlinereg.ru





Стресс ускоряет развитие и прогрессию рака груди

Хронический стресс помогает развитию и распространению рака молочной железы, существенно ускоряя прогрессию заболевания, доказали исследователи Калифорнийского университета (США). Лабораторные опыты на мышах, испытывающих сильный стресс, показали 30-кратное увеличение сферы действия рака. Стресс служит основным питанием злокачественной опухоли, приводя к ее быстрому росту. Изменяя биологию клеток иммунной системы, стресс способствует распространению заболевания в отдаленные органы, где рак намного труднее лечить. Негативные последствия стресса включают и блокирование перепрограммирования в нервной системе макрофагов, которые содействуют метастазу. Когда в организме возникает онкологическая опухоль, иммунная система посылает макрофаги, чтобы попытаться восстановить ущерб ткани, причиненный неконтролируемым ростом раковых клеток. Стресс препятствует этой естественной защите организма от рака.

Источник: medicusamicus

Кофе вреден в период беременности

Утребление кофе в период беременности может негативно сказаться на развитии плода, а также вызвать преждевременные роды и появление младенца с весом ниже нормы, сообщили голландские исследователи.

Ученые провели исследование, в котором наблюдали за семью тысячами беременных женщин в течение всего периода беременности вплоть до родов. Все участницы эксперимента фиксировали письменно количество выпиваемого чая и кофе. Состояние плода регулярно отслеживалось с помощью ультразвукового исследования, сообщили специалисты.

Оказалось, что большая часть любительниц кофе родили малышей с весом ниже нормы. По этой причине медики рекомендуют любительницам кофе ограничиться одной чашечкой напитка в день в период беременности и лактации, чтобы минимизировать риск негативного влияния на здоровье будущего ребенка.

Источник: medicinform



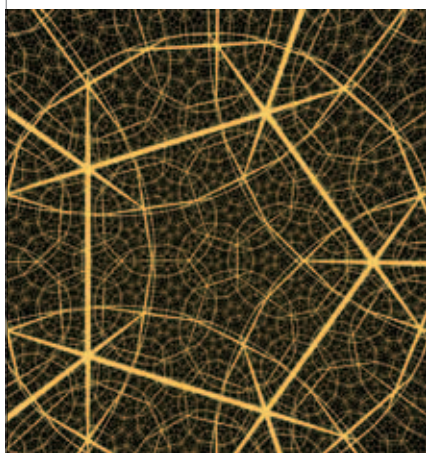
Американские ученые разработали функционирующий искусственный яичник

Чтобы создать яичник, исследователи из Брауновского университета в Род-Айленде сначала сформировали «соты» из донорских текальных клеток яичника. Когда эти клетки разрослись до нужной формы, в получившиеся «ячейки» поместили зернистые клетки и ооциты. Таким образом, искусственный орган приобрел строение, схожее с настоящим яичником.

Созданный яичник оказался способен обеспечить полное созревание яйцеклеток до состояния, готового к оплодотворению, что подтвердило его полную функциональность.

По словам разработчиков Сандры Карсон (Sandra Carson) и Стивена Кротца (Stephan Krotz), их разработка не предназначена для имплантации в организм женщины. Ученые намерены использовать полученную яйцеклетку для изучения работы яичников в норме и при воздействии различных факторов внешней среды. В будущем искусственный орган может найти применение для сохранения яйцеклеток женщин, проходящих лучевую или химиотерапию.

Источник: medicusamicus



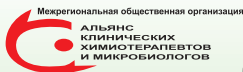
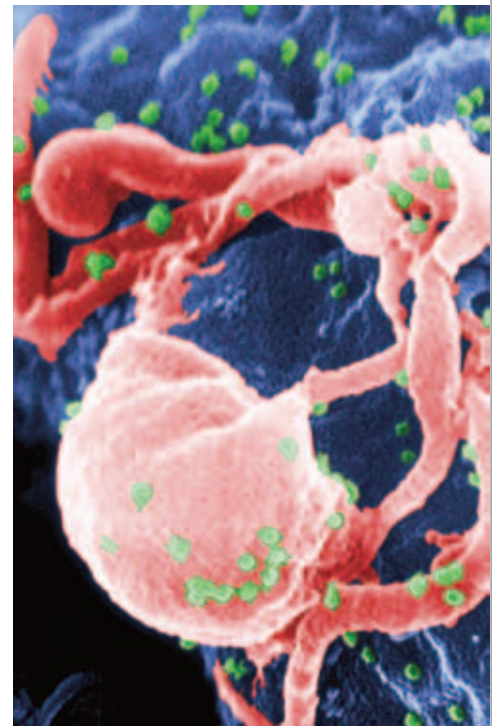
У каждого пятого посетителя американских гей-баров обнаружили ВИЧ

ВИЧ-инфекция была обнаружена у 19% участников исследования, проведенного Центрами контроля и профилактики заболеваний (CDC) среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации в крупных городах США. 44% охваченных исследованием мужчин не знали о своем статусе, пишет MedPage Today.

Полученные результаты собраны в рамках Национальной системы поведенческих исследований ВИЧ среди уязвимых групп населения (National HIV Behavioral Surveillance system). Интервью с последующими тестами на ВИЧ проводились в 2008 году среди посетителей гей-баров и клубов, в которых собираются лица гомосексуальной ориентации. Участников исследования набирали более чем в двух десятках городов с наиболее высокими показателями распространения ВИЧ в США. Из 8153 участников исследования ВИЧ-инфекция была обнаружена у 1562 (19%), 680 из которых (44%) не знали о своем статусе. Наиболее часто о наличии ВИЧ не были осведомлены чернокожие (59% от числа инфицированных) и латиноамериканцы (46%). Процент неосведомленных о своем статусе (75%) был наиболее высок среди 18–19-летних участников и планомерно снижался в старших возрастных группах.

Мужчины гомосексуальной и бисексуальной ориентации являются наиболее затронутой эпидемией ВИЧ группой населения США. Несмотря на то что, по оценкам CDC, они составляют менее 2% от численности населения, в 2006 год на них приходилось 53% от общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции в стране.

Источник: medportal



XII Российская конференция «Современные проблемы антимикробной химиотерапии»

Москва, Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 5-6 октября 2010 г.

На конференции предполагается обсудить актуальные вопросы антибактериальной терапии и профилактики внебольничных и госпитальных инфекций, современные отечественные данные по антибиотикорезистенции возбудителей инфекций.

В программе конференции 1 пленарное заседание, 6 симпозиумов и 2 круглых стола. Во время конференции будет организована выставка компаний – производителей фармацевтических препаратов

В ходе мероприятия будут обсуждаться следующие актуальные вопросы:

Темы конференции

- Трудности антибиотикотерапии
- Возможности повышения эффективности лечения нозокомиальных инфекций
- Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей
- Инфекции мочевыводящих путей
- Проблемы лечения резистентных грамположительных инфекций
- Новые возможности применения макролидных антибиотиков в хирургии и реанимации
- Нозокомиальные инфекции дыхательных путей

В рамках XII Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии»

Будет проводиться научно-практический семинар для клинических фармакологов, терапевтов и практических врачей разных специальностей.

Москва, Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 7-8 октября 2010 г.

Участие в семинаре по предварительной заявке.

Количество участников: 30 человек

Стоимость участия в семинаре 15000 рублей с НДС

В стоимость включены обеды и учебно-методические пособия (справочник по антимикробным средствам, краткий справочник по антимикробной терапии, демонстрационные материалы).

Участникам семинара будут выданы сертификаты.

Программа научно-практического семинара для клинических фармакологов

Руководитель семинара: проф. Яковлев С.В.

1. Методология создания больничного Формуляра антибиотиков
2. Обзор антибактериальных препаратов для больничного Формуляра
3. Горячие точки антибиотикорезистентности (MRSA, VISA, VRE, БЛРС, металло-бета-лактамазы). О чем надо знать и что целесообразно контролировать?

4. Организация мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре
5. Практические вопросы контроля, рационализации терапии и возможности профилактики нозокомиальных инфекций
6. Практическое приложение фармакодинамики и обоснование режимов дозирования антибиотиков
7. Что мы знаем о сепсисе в 2010 году? Что мы умеем при сепсисе?
8. Нозокомиальные инфекции
9. Обоснование режимов терапии и профилактики проблемных инфекций в стационаре (пневмонии, деструктивный панкреатит, перитонит, эндокардит)
10. Бессимптомная бактериурия, катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

ООО «Центр по биотехнологии, медицине и фармации»
117105 г. Москва, Загородное шоссе, д.18 а, стр.2, тел/факс: 633-92-61,
kiseleva.olga@list.ru, galina-izotova@yandex.ru

Наследственные тромбофилии: Влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины

З.С. ХОДЖАЕВА,
ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития
России

Наследственными тромбофилиями называются состояния, при которых существует риск возникновения и рецидивирования тромбозов кровеносных сосудов (преимущественно венозных) различной локализации, в том числе в молодом возрасте, при этом степень выраженности риска зависит от конкретного вида генетического дефекта системы гемостаза, обусловившего нарушения состава и свойств крови.

Система гемостаза, как известно, является полифункциональной и многокомпонентной, ответственной не только за регуляцию агрегатного состояния крови (реологическая, антитромботическая, гемостатическая, фибринолитическая функции), но и обладающей протективной, ангиотрофической, репаративной функциями. Поэтому система гемостаза реагирует на воздействие любых экзогенных и/или эндогенных факторов и отражает любое неблагополучие организма.

В течение беременности тромбогенный потенциал крови повышается в связи с физиологическими изменениями некоторых компонентов системы гемостаза, ведущих к гиперкоагуляции (23), а именно:

- повышением резистентности к активированному протеину С во II и III триместре;

- снижением активности протеина S вследствие уменьшения общего количества протеина S под действием эстрогенов и повышения уровней протеина, связывающего компонент комплемента 4b, который взаимодействует с протеином S;

- повышением уровней фибриногена и факторов II, VII, VIII и X;

- увеличением уровней и активности ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), PAI-1 и PAI-2.

На фоне замедленного кровотока вследствие гормональных, механических воздействий подобные изменения нарушают функциональное равновесие всех звеньев системы гемостаза и создают предпосылки к тромботическим состояниям. Даже при физиологическом течении беременности приблизительно в 6 раз повышается риск венозных тромбозов за счет обструкции венозного возврата растущей маткой, венозной атонии. Нормализация параметров системы гемостаза происходит в течение 4–6 недель после родов (8).

Понятно, что в условиях индуцированной беременности гиперкоагуляции вклад генетически обусловленных тромбофилических дефектов гемостаза становится более значимым.

Семейные случаи венозных тромбозов и тромбозов были описаны еще в самом начале XX века. Однако только с развитием молекулярной биологии и детального изучения системы гемостаза и фибринолиза реализовались исследования в этом направлении и

подтвердили гениальное предположение Рудольфа Вирхова (1856) о том, что сама кровь и ее компоненты могут обуславливать тромбоэмболические осложнения.

Однако, несмотря на относительно невысокую частоту носительства среди европейцев (8–15%), перечисленные наследственные дефекты гемостаза в какой-то мере обуславливают до половины случаев материнских венозных тромбозов и тромбозов. Так, около 40% тромбозов и около 30% акушерских осложнений связаны с наследственными тромбофилиями (17). Согласно данным А.Д. Макацария и соавт. (2003), наследственные формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30%. По данным Coulam С.В. и соавт. (2006) (9) наследственные тромбофилии имеют значение, только в тех случаях, когда имеется 3 и более мутации, причем гомозиготная мутация принимается за две мутации, а гетерозиготная считается как одна.

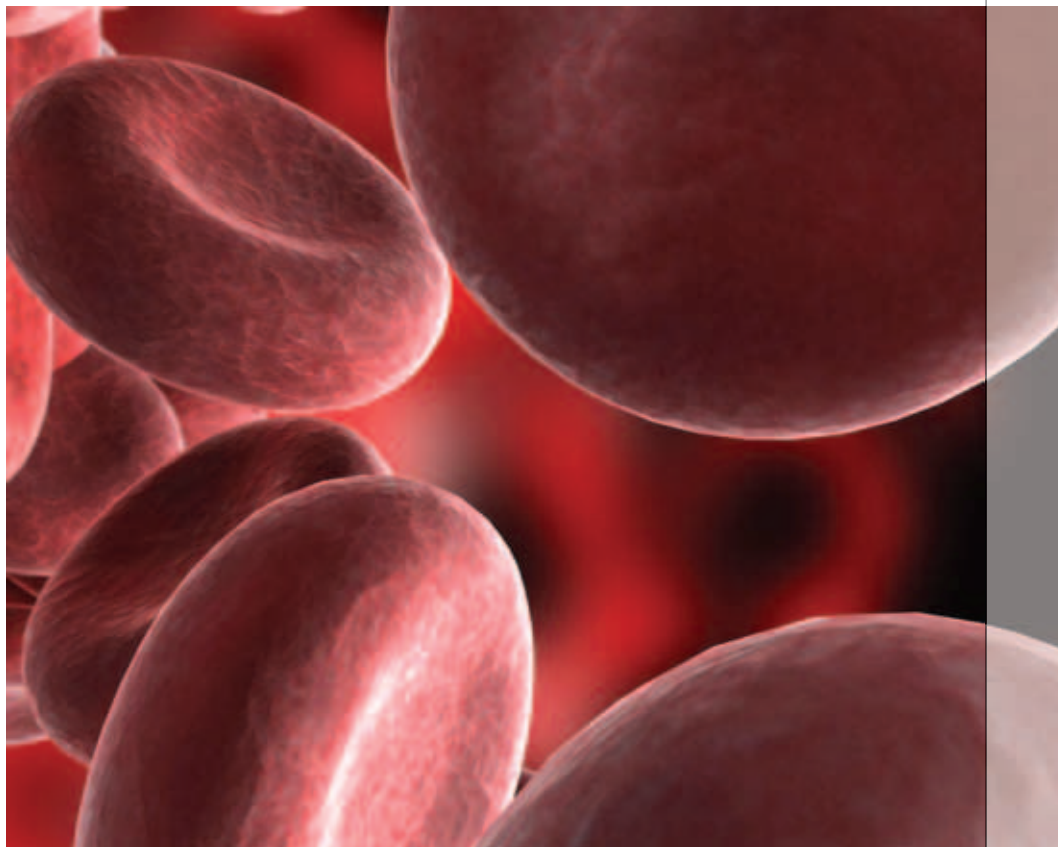
Среди генетически обусловленных тромбогенных дефектов гемостаза наибольшее значение имеют резистентность к активированному протеину С (APC резистентность) в результате гетерозиготной мутации гена фактора V (Leiden) (FVL) mutation, повышение протромбиновой активности, связанной с гетерозиготной мутацией гена протромбина G20210A. Отдельная роль принадлежит мутации гена MTHFR и гипергомоцистемии. Меньшую роль играют дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S.

Механизмы реализации наследственной тромбофилии при потере беременности точно не установлены. Необходимо также подчеркнуть связь свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма с иммунной и кинин-калликреиновой системой, системой комплемента, факторами ангиогенеза и воспаления (6), которые претерпевают значительную перестройку во время беременности и могут вовлекаться в процессы патогенеза невынашивания беременности при разных формах тромбофилии.

Активированный протеин С (APC) ингибирует факторы свертывания VIII (при участии протеина S) и V путем протеолитического расщепления. Особую роль он играет в предотвращении тромбообразования в неповрежденных сосудах. Лейденская мутация обуславливает устойчивость молекулы фактора V к протеолитическому воздействию APC; передается по аутосомно-доминантному типу. Средняя популяционная частота гетерозиготной мутации гена FV (Leiden) составляет 3–7% среди европейцев; в 18–20% она ответственна за развитие венозных тромбоэмболических осложнений (7). Случаи гомозиготного носительства данной мутации чрезвычайно редки.

APC-резистентность может вызывать различные симптомы тромбоза; наиболее часто – тромбоз глубоких вен; встречается у 3–7% европейцев и у 20–30% пациентов с тромбозами. Хотя APC-резистентность может быть приобретенной, например, при антифосфолипидном синдроме, в большинстве случаев она связана с мутацией фактора V (FVL).

Установлена различная степень связи мутации FVL с повторными репродуктивными потерями, наиболее выраженная в поздние сроки беременности. Так, по данным Rey E. и соавт. (2004) (30), в ранние сроки (до 13 нед. беременности) отношение шансов (OR) составило (2.01 при 95% CI 1.13–3.58), а в поздние (после 22 нед.) – (OR 7.83, 95% CI 2.83–21.7). В то же время связь мутации FVL с однократными потерями после 19 недель беременности была также достоверно



выше, чем в контрольной группе (OR 3.26, 95% CI 1.82–5.83). Кроме того, Preston EE и соавт. (1996) (26) выявили связь данной мутации с антенатальной гибелью плода (OR 2.0, 95% CI 0.5–7.7). Американское общество акушеров и гинекологов сообщает о 2,4-кратном увеличении частоты встречаемости мутации гена FVL, главной детерминанты APC-резистентности, среди женщин с тяжелым гестозом. Также имеются данные о том, что среди женщин с мутацией FVL отмечается статистически более высокая распространенность HELLP-синдрома по сравнению с женщинами без данной мутации (11). В то же время имеются сведения о связи данной мутации с уменьшением кровопотери в родах (22).

Исследования Gopel W. и соавт. (2001) (14) установили, что среди носительниц лейденской мутации частота успешной имплантации при проведении ВРТ вдвое выше. Объяснением этому может служить факт эффективного тромбообразования сосудов на самых ранних сроках беременности – при по-

верхностном контакте эмбриона/бластоцисты с эндометрием, для последующей успешной имплантации. Кстати, в более поздние сроки (после 10 недель) это тромбообразование потребует лечебно-профилактических мероприятий для благоприятного течения беременности и ее исхода.

Мутация гена протромбина FII G20210A локализована в 3-концевой некодирующей части гена протромбина, что означает, что никаких химических изменений самого протромбина при данной мутации не возникает, но имеет место почти двухкратное повышение концентрации нормального протромбина (18), что повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений и ишемических инсультов.

Мутация гена протромбина FII G20210A наследуется по аутосомно-доминантному типу. Гетерозиготными носителями данной мутации являются 1–3% представителей европейцев. Гомозиготный вариант встречается крайне редко. Также данная мутация редко встречается среди представителей



монголоидной расы и африканцев. Риск возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий у носителей мутации гена протромбина FII G20210A в 2–4 раза выше, чем у лиц без данной мутации (19).

Результаты мета-анализа выявили связь мутации гена протромбина FII G20210A с ранними повторными потерями беременности (OR 2,56, 95% CI 1,04-6,29) и однократной поздней потерей плода (OR 2,30, 95% CI 1,09-4,87) (30).

Связь мутаций генов F II G20210A и FVL с повышенным риском тромбоэмболий во время беременности и родов в настоящее время является неоспоримой. Более того, этот риск среди женщин с сочетанием данных мутаций пропорционально выше (12).

Имеются данные о повышенной частоте в 2,3 раза мутации FV (Leiden) у женщин с повторными выкидышами; отмечено также, что мутации FII G20210A и FVL связаны с трехкратным повышением частоты мертворождений (24). Мутация гена протромбина FII G20210A была намного чаще распространена у женщин с задержкой роста плода, отслойкой плаценты, потерей плода во втором триместре, а не у женщин с антенатальной гибелью плода и привычными потерями беременностями (16).

Частота полиморфизма PAI-1 4G/5G в общей популяции составляет около 50%, при этом 20–25% являются гомозиготными носителями с «тром-

богенным» генотипом 4G/4G. Кроме того вариант 4G/4G предрасполагает к ожирению и повышению уровня холестерина.

Glueck C.J. (2001) (13) выявил связь полиморфизма PAI-1 с различными акушерскими осложнениями, при этом более тесную – гомозиготного полиморфизма PAI-14G/4G с тяжелой преэклампсией. Кроме того, имеются данные о том, что риск преэклампсии выше в 2 раза при генотипе 5G/4G по сравнению с носительницами генотипа 5G/5G и ниже также в 2 раза по сравнению с гомозиготными носительницами полиморфизма PAI-1 4G/4G (36). В связи с этим исследование полиморфизма 5G/4G стало обязательной составной частью обследования при наличии в анамнезе осложнений течения беременности (остановки развития на малых сроках, тяжелые гестозы, внутриутробная смерть плода, гипотрофия и задержка внутриутробного развития, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преждевременное созревание плаценты).

Надо сказать, что роль полиморфизма PAI-1 в развитии различных осложнений беременности закономерна, поскольку в их основе лежит неполноценная инвазия трофобласта. В условиях гипофибринолиза, обусловленного данным генным полиморфизмом, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразова-

ния при имплантации, что впоследствии обуславливает неполноценную 1 волну инвазии бластоцисты вследствие недостаточной выработки металлопротеиназ для разрушения экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящее время оспаривается связь мутации гена MTHFR C677T и гипергомоцистеинемии (3). В эпидемиологических исследованиях высокого уровня доказательности достоверного повышения риска венозных тромбозов и тромбоэмболий гомозиготных носителей мутации гена MTHFR не было выявлено (28). Наличие связи полиморфизмов MTHFR с различными осложнениями беременности нуждается в доказательных исследованиях (29). Имеются данные о том, что гомозиготная мутация этого гена связана с потерями беременности (6), а сочетание гетерозиготной мутации с приобретенными тромбофилиями, а также сочетание нескольких наследственных тромбофилий повышают риск невынашивания беременности (27). Установлено, что носительницы гомозиготной мутации гена MTHFR C677T имеют удвоенный риск формирования дефект нервной трубки (33).

В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции, что выражается угнетающим влиянием на эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов и ведет к снижению ее атромбогенных свойств, антилипопротеидной активности и синтеза тромбомодулина. Гипергомоцистеинемия является самостоятельной причиной, ведущей к тромбоэмболическим осложнениям. Концентрация гомоцистеина снижается при добавлении в рацион фолиевой кислоты, что является общепринятой рекомендацией для беременных с целью профилактики дефектов нервной трубки у плода. Вместе с тем, отсутствуют доказательства, что препараты фолиевой кислоты снижают риск венозных тромбозов и тромбоэмболий (1). В то же время авторы не упоминают о витаминах группы B, играющих важную роль в метаболизме гомоцистеина, хотя позднее появились публикации о влиянии витаминов группы B на снижение уровня гомоцистеина и о вторичной профилактике тромбозов глубоких вен и легочных тромбоэмболических осложнений.

Другим не менее распространенным является полиморфизм гена MTHFR 1298 с заменой глутамина на аланин. Сочетание гетерозиготных форм двух мутаций генов MTHFR соответствует по своему эффекту гомозиготной форме мутации гена MTHFR C677T.

Дефицит антитромбина III наследуется по аутосомно-доминантному типу. Этот белок является кофактором гепарина и основным ингибитором тромбина, Ха, IXa, XIa и XPa факторов и калликреина. Это самый мощный естественный антикоагулянт, на его долю приходится 75% антикоагуляционного потенциала крови. Большинство пациентов с дефицитом АТ-Ш являются гетерозиготами, уровень АТ-Ш у них составляет 45–75%. Гомозиготный тип несовместим с жизнью, за исключением дефицита, связанного с дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ-Ш. Больные с наследственным дефицитом АТIII имеют высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов. В общей популяции частота дефицита АТ-Ш – 1:2000-5000. Количественный дефицит АТ-Ш выявляется у 3–8% людей с тромбозами и ТЭЛА. В семьях с наследственным дефицитом АТ-Ш тромбозы возникают у 50% родственников. Пик тромбозов приходится на 15–35 лет. В целом риск тромбозов, обусловленных дефицитом АТ-Ш, превышает таковой

при дефиците протеинов С, S, APC-резистентности.

Протеин С и его кофактор – протеин S синтезируются в печени при участии витамина К и являются основными ингибиторами факторов V и VIII. Дефицит протеина С наследуется чаще всего по аутосомно-доминантному типу и клинические проявления его во многом сходны с дефицитом АТ-III. Риск венозных тромбозов у гетерозигот по дефициту протеина С повышается в среднем в 7 раз (15).

Связь наследственных тромбофилий с поздними, а не с ранними потерями беременности подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, Roque, H. и соавт. (2004) (32) при обследовании женщин с различными неблагоприятными исходами беременности в анамнезе показали, что наличие наследственной тромбофилии (тромбофилий) было связано с повышением риска потери плода в сроке беременности более 14 недель (OR 3,41, 95% CI 1,9-6,1 для изолированной тромбофилии, OR 3,86, 95% CI 2,26-6,59 для сочетанных тромбофилий). Наличие одной или более тромбофилий было связано с меньшей вероятностью привычной потери беременности в сроке до 10 недель (OR 0,55, 95% ДИ 0,33-0,92 для изолированной тромбофилии, OR 0,48, 95% ДИ 0,29-0,78). В противоположность этому, присутствие у женщины одной или

большого числа тромбофилий было связано с повышением риска потери беременности в срок более 10 недель (OR 1,76, 95% ДИ 0,15-2,94 для изолированной тромбофилии, OR 1,66, 95% ДИ 1,03-2,68 для сочетания тромбофилий).

Приведенные данные свидетельствуют о парадоксальном «протективном» эффекте генетических тромбогенных дефектов гемостаза на становление ранней беременности. Хорошо известно, что в физиологических условиях беременность ранних сроков протекает в условиях гипоксии и замедленного маточно-плацентарного кровотока. Кислород может оказывать отрицательное влияние на эмбриональном этапе развития. Возможно, этим и объясняется, что неблагоприятное влияние наследственных тромбофилий матери на маточно-плацентарный кровоток и транспорт кислорода реализуется в поздние, а не в ранние сроки беременности. Вместе с тем имеются сведения об отрицательном влиянии наследственных тромбофилий и в ранние сроки беременности (31).

В таблице приведены данные о вкладе каждого вида из разобранных наследственных дефектов гемостаза в развитие гестационных осложнений.

Таким образом, наследственные тромбофилии являются причиной тромбоэмболических состояний и связаны с повышенным риском



Риск осложнений беременности при наследственных тромбофилиях(31)

Вид тромбофилии	Ранние потери, OR, 95%CI	Поздние потери, OR, 95%CI	Преэклампсия, OR, 95%CI	ПОНРП, OR, 95%CI	ЗРП, OR, 95%CI
FVLeiden (гомозиготная мутация)	2.71 (1.32–5.58)	1.98 (0.40–9.69)	1.87 (0.44–7.88)	8.43 (0.41–171.20)	4.64 (0.19–115.68)
FVLeiden (гетерозиготная мутация)	1.68 (1.09–2.58)	2.06 (1.10–3.8)6	2.19 (1.46–3.27)	4.70 (1.13–19.59)	2.68 (0.59–12.13)
FII G20210A (гетерозиготная мутация)	2.49 (1.24–5.00)	2.66 (1.28–5.53)	2.54 (1.52–4.23)	7.71 (3.01–19.76)	2.92 (0.62–13.70)
MTHFR C677T (гомозиготная мутация)	1.40 (0.77–2.55)	1.31 (0.89–1.91)	1.37 (1.07–1.76)	1.47 (0.40–5.35)	1.24 (0.84–1.82)
Дефицит АТ	0.88 (0.17–4.48)	7.63 (0.30–196.36)	3.89 (0.16–97.19)	1.08 (0.06–18.12)	нет данных
Дефицит протеина С	2.29 (0.20–26.43)	3.05 (0.24–38.51)	5.15 (0.26–102.22)	5.93 (0.23–151.58)	нет данных
Дефицит протеина S	3.55 (0.35–35.72)	20.09 (3.70–109.15)	2.83 (0.76–10.57)	2.11 (0.47–9.34)	нет данных

различных осложнений беременности: репродуктивными потерями, ПОНРП, задержкой роста плода тяжелой степени, ранним началом преэклампсии тяжелой степени. Развитие тромбозов и тромбоэмболических осложнений у носителей тромбофилических генетических мутаций в большой степени зависит от возраста, факторов окружающей среды и наличия иных тромбофилических мутаций. Носители аллеля, предрасполагающего к тромбофилии, могут не иметь клинической симптоматики заболевания до появления внешних провоцирующих факторов. К последним относятся: беременность, послеродовой период, иммобилизация, хирургическое

вмешательство, травма, опухоли, курение, ожирение, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии. Риск венозных тромбозов и тромбоэмболий дополнительно возрастает у женщин с сочетанными тромбофилическими дефектами гемостаза (10).

Тем не менее риск тромботических осложнений во время беременности при различных тромбофилиях неодинаков. Вклад в развитие тромбоза вносят и другие факторы риска, например, недавняя перенесенная операция, возраст старше 35 лет, число родов в анамнезе, высокие значения ИМТ, курение и длительная неподвижность. Однако наиболее значимым

фактором риска является венозный тромбоз или тромбоэмболия в анамнезе у самой пациентки и у родственника первой линии.

Приведенные литературные данные убедительно свидетельствуют о тромбогенном эффекте описанных выше наследственных тромбофилических дефектов гемостаза. Учитывая, что беременность с ранних сроков развивается в условиях гиперкоагуляции, которая прогрессирует за счет повышения коагуляционного потенциала крови, аддитивное влияние наследственных тромбофилий усугубляет течение гестационного процесса и вызывает разнообразные осложнения беременности, нередко приводящие к ее досрочному прерыванию.



Литература

1. Кашежева А.З., В.С. Ефимов. Гемокоагуляционные аспекты развития гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. №4(4). С. 32–33
2. Кашежева А.З., В.С. Ефимов. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 1(5). С. 14–18.
3. Калашникова, Е.А., С.Н. Кокаровцева. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // Медицинская генетика. 2005. Том 4. № 8. С. 386–390.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 235с.
5. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 3–5.
6. Altomare I., Adler, L.M. Aledort The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature // Thrombosis Journal. 2007. P. 5–17.
7. Bertina R.M. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. 1994. 369:64–67.
8. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy (text) / B. Brenner // Thromb Res. 2004. 114:409.
9. Coulam, C. B. Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage // American Journal of Reproductive Immunology. 2006. 360–368.
10. Folkeringa, N, Brouwer, J.L, Korteweg, FJ, et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects // Br J Haematol. 2007. 138: 110.
11. Georg–Friedrich von Tempelhoff et al. Incidence of the Factor V Leiden-mutation, Coagulation Inhibitor Deficiency, and Elevated Antiphospholipid-antibodies in Patients with Preeclampsia or HELLP–Syndrome // Thrombosis Research. 2000. 363–365.
12. Gerhardt A. et al. Prothrombin and Factor V Mutations in Women With a History of Thrombosis During Pregnancy and the Puerperium. // N Engl Med. 2000. 342. 374–380.
13. Glueck C.J. et al. Increased Frequency of the Hypofibrinolytic 4G/4G Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene in Women with Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2001. 97:44–48.
14. Gopel W., Ludwig M., Junge AK, et al. Selected pressure for factor V Leiden mutation and embryo implantation / Lancet-2001-v.13, N 358 (Abstr.9289). 1238–1239.
15. Hessmer M. et al. Prevalence of prothrombin G20210A factor, FV G1691A (Leiden) and MTHFR C677T in seven different population determined by multiplex allele-specific risk // Thromb. Haemost. 1999. 81:733.
16. Kupfermink M.J. et al. A Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia // Hypertens Pregnancy. 2001. 20: 35–44.
17. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications // Am J Obstet Gynecol. 2004. 191:412–424.
18. Kutteh, W.H, Triplett DA: Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // Semin Reprod Med. 2006. 24 (1):54–66.
19. Kyrle, P.A. et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998. 18:1287–1291.
20. Leroyer C. et al. Prevalence of the 20210A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients // Thrombosis and Haemostasis. 1998. 80:49–51.
21. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis // Obstet Gynecol. 2005. 105:182–192.
22. Lindqvist, P.G. et al. Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism // Thromb Haemost. 1998. 79:69–73.
23. Lockwood, C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:754.
24. Martinelli I. et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. // Thromb Haemost. 2001. 86:800–803.
25. Nelen W.L.D.M. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. // Fertil Steril. 2000. 74:1196–1199.
26. Preston, FE, Rosendaal, FR, Walker, ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // Lancet. 1996. 348:913.
27. Rath W. Heilmann L. Therapie von Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft // Gynäkologe. 2005. P.791–798.
28. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. Pathophysiol Haemost Thromb 2002. 32:51.
29. Ren A., Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Fertil Steril. 2006. 86:1716.
30. Rey E, Kahn SR, David, M, Shrier, I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003. 361:901.
31. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al for The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (Treats) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2005. 132:171–196.
32. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // Thromb Haemost. 2004. 91:290.
33. Strain, J.J. et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. // Nutrition Society. 2004. 63. P.597–603.
34. Svensson, P.J., Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. // N Engl J Med. 1994. 330:517–552.
35. Unfried G. et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage // Obstet Gynecol. 2002. 99:614–619.
36. Yamada, N. et al: The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // J. Hum. Genet. 2000. 45:138–141.



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru; www.ncagip.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Ивент»



17–21 января 2011 года



Место проведения:

Москва, ул. Академика Оларина, д. 4

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

V Международный конгресс по репродуктивной медицине

П.А. КИРЮЩЕНКОВ,
ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»,
Москва

Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности

Систему гемостаза, или систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), О.К. Гаврилов (1) определил как «комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения, несмотря на их противоположный характер, принимают вид взаимодействия в получении фокусированного полезного результата – гемостатического потенциала крови, обеспечивающего сохранение жидкого состояния или свертывание крови».

Система РАСК мозаична, то есть гемостатический потенциал в различных участках кровотока, в различных органах неодинаков. Это является нормальным состоянием функциональной системы РАСК. Одна из основных особенностей системы РАСК – взаимодействие коагуляционных протеинов с поверхностями мембран и с ионами металлов. Велика роль фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилсерина.

Вторая особенность – быстрое действие системы с привлечением механизмов положительной и отрицательной обратной связи. Высокая быстрота ответа и скорость реакции осуществляются за счет базального уровня циркулирующих коагуляционных энзимов.

Третьей особенностью является ограниченность ответной реакции в отношении локализации и длительности воздействия, что имеет большое значение.

Четвертая особенность заключается в высокой интегрированности системы РАСК с другими защитными системами крови, в том числе с системой комплемента и системой цитокинов (интерлейкин 1-β, фактор некроза опухолей-α) (2).

Схематично система гемостаза представлена следующими компонентами:

- сосудистым комплексом (в первую очередь эндотелием) и тромбоцитарным звеном;
- звеном прокоагулянтов;
- фибринолитическим звеном;
- звеном ингибиторов свертывания крови.

Наиболее важное значение среди элементов сосудистой стенки имеет эндотелий. Антитромботическая активность эндотелия обусловлена синтезом простаглицина (PGI₂) – мощного ингибитора агрегации тромбоцитов, оксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (t-PA), антитромбина III (AT III), ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI), тромбомодулина.

По данным З.С. Баркагана (3), помимо этих функций эндотелия имеется еще ряд особенностей: неспособность к контактной активации системы свертывания крови; создание антикоагулянтного потенциала на границе кровь/ткань путем фиксации на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III, способность удалять из кровотока активированные факторы свертывания.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется их способностью к адгезии у места повреждения эндотелия, процессом их агрегации и образования первичной тромбоцитарной пробки, их способностью поддерживать спазм сосудов путем секреции vasoактивных веществ – адреналина, норадреналина, серотонина, АДФ и др., а также образовывать, накапливать и секретировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию.

Адгезия (прилипание) тромбоцитов к участку повреждения сосудистой стенки – процесс обратимый. Агрегация тромбоцитов протекает одновременно с адгезией.

В значительной степени механизм агрегации тромбоцитов стал понятен после открытия простаглицина в тромбоцитах и сосудистой стенке. Выяснилось, что различные агрегирующие агенты активируют фосфолипазу А₂, которая вызывает отщепление фосфолипидов от арахидоновой кислоты – мощного агрегирующего вещества (рисунок 1). Под влиянием простаглицинсинтетазы образуются циклические эндоперикиси простаглицидов I₂ и H₂, стимулирующие сокращение микрофибрилл тромбоцитов и оказывающие агрегирующее действие. Под влиянием тромбоксансинтетазы в тромбоцитах синтезируется тромбоксан А₂. Последний способствует транспорту Ca²⁺ в тромбоците, что приводит к образованию АДФ – основного эндогенного стимулятора агрегации. Уровень Ca²⁺, а также уровень цАМФ – универсального биологического переносчика – регулируется аденилатциклазой, катализирующей реакцию АТФ – цАМФ.

В эндотелии под влиянием простагландинсинтетазы арахидоновая кислота превращается в эндоперекиси простагландинов (аналогично этим процессам в тромбоцитах). Далее под влиянием простагландинсинтетазы образуется простагландин (простагландин I₂), который обладает мощным дезагрегирующим действием и, кроме того, активизирует аденилатциклазу (4).

Таким образом, формируется т.н. тромбосан-простагландиновый баланс – один из основных регуляторов состояния тонуса сосудистой стенки и агрегации тромбоцитов.

По функциональным и структурным свойствам факторы свертывания крови можно подразделить на:

1. Сывороточные энзимы:
 - а) витамин К-зависимые: II, VII, IX, X;
 - б) факторы системы контакта: XI, XII, прекалликреин;
 2. Трансамидазы: XIII.

3. Система кофакторов свертывания:

- а) плазменные: V, VIII, высокомолекулярный кининоген (ВМК), фибриноген;
- б) тканевые: т.н. тканевой фактор (ТФ).

Условно различают внешний и внутренний механизмы активации свертывания крови (рисунок 2).

Процесс свертывания крови можно условно разделить на 3 стадии:

1. Комплекс последовательных реакций, приводящий к образованию протромбиназы, или протромбинактиваторного комплекса, в состав которого входят: фактор Xa, III фактор тромбоцитов (фосфолипид), Va и VIIIa факторы и ионы Ca²⁺. Это наиболее сложная и длительная фаза.
2. Под влиянием протромбиназы происходит переход протромбина в тромбин.
3. Под влиянием тромбина фибриноген переходит в фибрин. Затем наступает стабилизация фибрина.

Основным компонентом внешнего пути свертывания является тканевой фактор (ТФ). ТФ является протеином внутренней мембраны, синтезируется макрофагами и эндотелиальными клет-

ками. Синтез ТФ индуцируют эндотоксины и ряд цитокинов. Важное значение в активации ТФ придается фосфолипидам, в первую очередь, фосфотидилсерину. ТФ выполняет функцию кофактора VII фактора свертывания крови. Активированный VIIa фактор, в свою очередь, переводит в деятельное состояние фактор X. Внешний путь свертывания крови осуществляется значительно быстрее, чем внутренний, в связи с чем, его можно рассматривать в качестве «скоропомощного» варианта коагуляции (5).

Внутренний путь свертывания крови начинается с активации XII фактора.

XIa фактор превращает IX фактор в IXa в присутствии ионов Ca²⁺. Активация X фактора катализируется Ca²⁺-зависимым мембранным комплексом, состоящим из факторов IXa, Va и VIIIa (внутренний путь) и/или факторов VIIa и ТФ (внешний путь).

Va и VIIIa факторы являются коферментами активации XI фактора.

После образования протромбинактиваторного комплекса начинается второй этап гемокоагуляции – переход протромбина (II фактора) в свою активную форму – тромбин. Интересно отметить, что протромбин, помимо коагулянтной функции, участвует в дифференцировке нервных клеток. Переход протромбина в тромбин происходит в 2 этапа: образование мезотромбина и образование фрагментов F1+2 протромбина. Последний используется для диагностики гиперкоагуляционных состояний. Тромбин является конечным продуктом второй стадии гемокоагуляции, кроме того, вызывает активацию кофакторов и тромбоцитов. Тромбин принимает активное участие в репаративных процессах поврежденных тканей.

Образование фибрина и его стабилизация представляют собой третий, финальный, этап формирования тромба. Этот процесс включает 3 фазы:

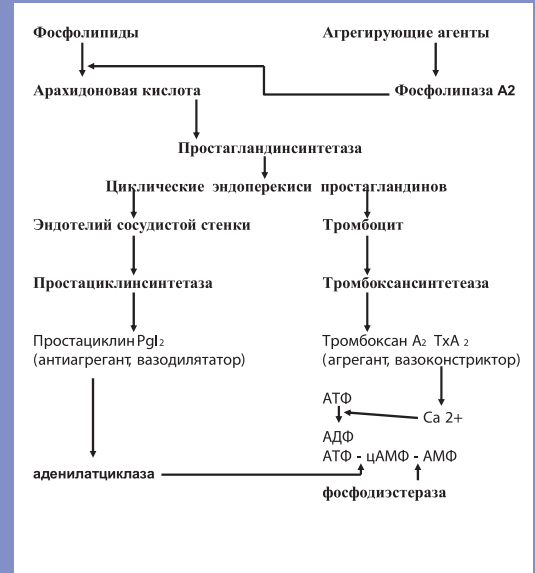


Рисунок 1. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза

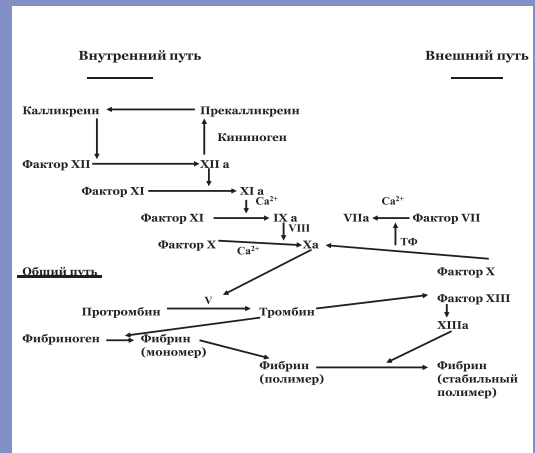


Рисунок 2. Прокоагулянтное звено гемостаза. Внешний путь свертывания крови

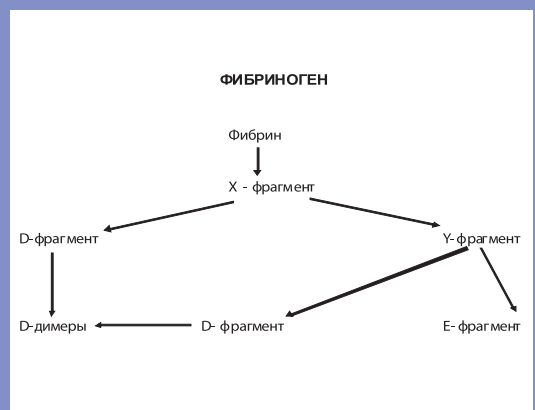


Рисунок 3. Пути фибринолиза

- 1) отщепление от фибриногена (фактор I) фибринопептидов под влиянием тромбина;
- 2) полимеризация фибрина;
- 3) стабилизация фибрина под влиянием XIIIa фактора (фибринстабилизирующий фактор).

В первой фазе под влиянием тромбина происходит расщепление фибриногена на фибринопептиды А и В. В дальнейшем образуются растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ). Эти субстанции используются на практике в качестве теста, определяющего степень активности фибринообразования. Параллельно происходит полимеризация фибрина и далее – стабилизация фибрина с участием XIIIa фактора. Важно отметить, что XIII фактор играет большую роль в качестве матрикса, обеспечивающего рост и пролиферацию трофобласта и плаценты.

Фибринолитическая система является неотъемлемой частью системы гемостаза ибо всегда сопутствует свертыванию крови и даже активируется теми же факторами, что и процесс гемокоагуляции.

В процесс фибринолиза принимают участие элементы плазмы, тромбоциты и другие клетки. Основным ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, который в процессе активации образуется из неактивного плазминогена

(рисунок 3). Процесс активации плазминогена включает 3 пути:

- 1) внутренний;
- 2) внешний;
- 3) экзогенный.

Основным является внешний путь, однако и внутренний, и экзогенный пути играют важную роль. На внутренний путь фибринолиза приходится около 15% всей фибринолитической активности. Активация плазминогена по внутреннему пути происходит при участии XII фактора, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена (ВМК) и XI фактора.

Внешний путь активации плазминогена происходит при участии двух основных активаторов: тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов.

Экзогенный путь активации фибринолиза ассоциируется с бактериальными белками, в частности стрептокиназой и стафилокиназой. На первом этапе фибринолиза происходит отщепление X-фрагмента, который затем расщепляется на Y- и D-фрагменты. X- и Y-фрагменты получили название «ранних», или высокомолекулярных, продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Y-фрагмент в дальнейшем разрушается на E-фрагмент и еще один D-фрагмент. D- и E-фрагменты являются «поздними», или низко-

молекулярными, ПДФ (рисунок 4). В результате полной деградации фибринового сгустка образуются D-димеры (D-D).

ПДФ обладают выраженным антикоагулянтным действием. Они не только блокируют фибрин, но и препятствуют образованию протромбина и полимеризации фибрин-мономеров, снижают или подавляют адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов. Определение характера и содержания ПДФ имеет значение в оценке форм синдрома ДВС, поскольку определяет масштабы внутрисосудистого свертывания. Важно отметить, что ПДФ значительно подавляют сократительную активность матки (1).

Естественные антикоагулянты можно разделить на первичные и вторичные. Первичные находятся в плазме и форменных элементах крови и действуют независимо от того, происходит образование или растворение кровяного сгустка. Вторичные антикоагулянты возникают в процессе свертывания крови и фибринолиза благодаря протеолитическому действию фермента на субстрат.

Антитромбин III (AT III) является основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму, включая факторы XIIa, XIa, VIIIa, IXa, Xa, тромбин и калликреин. AT III синтезируется в печени и эндотелии микроциркуляторного русла. Гепарин повышает степень ингибции AT III-факторов свертывания в несколько тысяч раз. Помимо AT III, ингибирующими свойствами по отношению исключительно к тромбину обладает кофактор гепарина II (HC II).

Мощным физиологическим антикоагулянтом является ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), или липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции (LACI). TFPI в основном синтезируется в эндотелии микроваскулярного русла, в меньшей степени мегакариocyтами и фибробластами. TFPI является кофактором низкомолекулярного гепарина (НМГ). НМГ способен повышать уровень TFPI в крови на

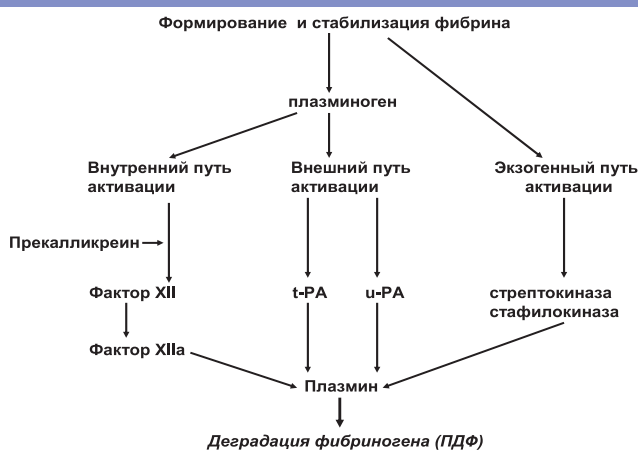


Рисунок 4. Образование ПДФ

500%. TFPI является важнейшим ингибитором комплекса VIIa – тканевой фактор (VIIa – TF). Кроме того, TFPI ингибирует Xa-фактор и в меньшей степени – IXa-фактор.

Другими ингибиторами гемокоагуляции являются C1-ингибитор эстеразы, α2-макроглобулин, α1-антитрипсин.

Протеин С (PC) синтезируется в печени совместно с протеином S (PS) и тромбомодулином (TM), является важным регулятором коагуляционного каскада, функционирующего по принципу отрицательной обратной связи (рисунок 5). Для осуществления антикоагулянтной функции PC необходима его активация, приводящая к образованию активированного протеина С (APC). Этот процесс осуществляется с участием Xa-фактора, тромбина, тромбомодулина (TM). Основное значение APC заключается в инактивации V, Va и VIIa факторов, что препятствует генерации протромбинаktivatorного комплекса. Эти реакции усиливаются в присутствии ионов Ca²⁺, анионных мембран и протеина S (PS) (6).

APC также усиливает фибринолиз, что связано с его способностью нейтрализовать ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). Противовоспалительное действие APC связано с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, APC ингибируется PAI-1, α1-антиплазмином, α2-макроглобулином.

Тромбомодулин (TM) локализуется на поверхности эндотелия, выполняет антикоагулянтную функцию и обеспечивает тромборезистентность сосудистой стенки. TM позитивно влияет на процессы внутриутробного развития плода. В процессе деградации TM в кровотоке появляется растворимый TM, расцениваемый как маркер повреждения эндотелия и ранний доклинический признак преэклампсии.

Помимо первичных естественных антикоагулянтов в процессе свертывания крови образуются вторичные антикоагулянты. К ним относятся ПДФ, «отработанные», т.е. прошедшие фазы активации, факторы свертывания крови.

Патологические антикоагулянты отсутствуют в крови в нормальных условиях, но появляются при различных иммунных нарушениях. К ним относятся антитела к факторам свертывания крови, чаще всего к факторам VIII и V (нередко возникающие после родов и массивных гемотрансфузий), и иммунные комплексы – волчаночный антикоагулянт.

Таким образом, система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) подчинена законам положительной и отрицательной обратной связи, когда практически каждый компонент этой системы, выполнив свою первоначальную функцию, переходит в состояние, обеспечивающее противоположные эффекты. В то же время, по мнению Б. И. Кузника (7), эта система «настроена таким образом, чтобы обеспечить свертывание крови, ибо нет такого состояния, при котором организму было бы необходимо кровотечение».

В настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой в организме беременной

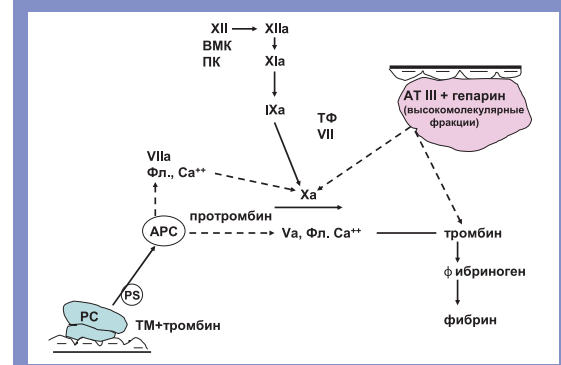


Рисунок 5. Система протеина С

женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это выражается в повышении общего коагулянтного потенциала (суммарная активность факторов свертывания), повышении функциональной активности тромбоцитов при некотором снижении их количества, в снижении фибринолитической активности при увеличении ПДФ, снижении активно-



сти АТ III при некотором уменьшении его содержания. Эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фето-плацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах.

В активации системы гемостаза большую роль играют изменения общей гемодинамики в организме беременной женщины. Для нормального функционирования фето-плацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови вступают в действие компенсаторно-приспособительные механизмы: увеличение количества терминальных ворсин малого калибра с гиперплазией и периферическим расположением капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера с истончением синцития, образование синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков.

Особенности функционирования системы гемостаза связаны с определенными изменениями в системе спиральных артерий матки, это инвазия клеток трофобласта в стенку спиральных артерий, замещение внутренней эластичной мембраны и вну-

тренней меди толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых субэндотелиальных структур. В этом процессе имеет значение и развертывание межворсинчатого пространства с присущими ему морфологическими и гемодинамическими особенностями (8).

При физиологически протекающей беременности изменения в системе гемостаза идут пропорционально сроку гестации. Эти изменения являются физиологической адаптацией и имеют 2 основные функции – поддержание нормального функционирования фето-плацентарного комплекса и остановка кровотечения из плацентарной площадки после отделения плаценты.

Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. При беременности наблюдается возрастание всех факторов свертывания, за исключением факторов XI и XIII. Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности. Важно отметить, что содержание фибриногена в периферической крови выше, чем в маточно-плацентарном кровотоке.

Коагуляционный потенциал крови возрастает также в связи с тем, что снижается уровень антитромбина III. Протеин С повышается в основном в послеродовом периоде, а протеин S снижен при беременности и значительно снижен после родов.

Отмечено снижение фибринолиза в конце беременности и в процессе родов, происходит повышение концентрации РКМФ с 8 недель беременности параллельно с повышением содержания фибриногена. Уровень некоторых фрагментов продуктов деградации фибрина повышается с 16 недель беременности и достигает плато в 36–40 недель.

Уровень плазминогена повышается во время беременности. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) нейтрализуется ингибиторами активации плазминогена. При беременности ведущее значение имеет плацентарный тип ингибитора (PAI-2), уровень которого увеличивается к концу беременности в 25 раз. Концентрация эндотелиального ингибитора (PAI-1) увеличивается с 25 недель беременности. Полагают, что PAI-2 играет роль в процессах инвазии, а также имеет функцию защиты от преждевременной отслойки плаценты (9).

Литература

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // *Тер. арх.* 1988. С. 84–86.
2. Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // *BMJ.* 1983. 187:1088.
3. Harris E.N. et al. Clinical and serological features of antiphospholipid syndrome (APS) // *Br. J. Rheumatol.* 1987. 26(2):19.
4. Beer A., Kwak J. Reproductive medicine program Fineh University of Health Science // *Chicago Med. Sch.* 1999. 132p.
5. Keying M. High affinity binding of β 2-glycoprotein I to human endothelial cells in mediated by annexin II // *J. Biol. Chem.* 2000. 275:15541–15548.
6. Rahgozar S. et al. Beta-2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: anti-beta 2 – glycoprotein I antibodies potentiate the inhibitory effect of beta 2-glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIa generation // *Arthritis Rheum.* 2007. 56(2): 605–613.
7. Di Simone N. et al. New damage mechanisms of antiphospholipid antibodies on trophoblast cells: inhibition of HB-EGF expression // *Clinical and Exp. Reum.* 2007. 25(2):27.
8. Asherman R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Rematol.* 1992. 19:508–512.
9. Sher G., Feinman H., Zouves C. et al. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin // *Hum. Reprod.* 1994. 9:2278–2283.
10. Carp H., Sapir T. et al. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss // *Clin Rev. Allergy Immunol.* 2005. 29(3):327–332.
11. Бондарь О.Е. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом // *Автореф.* 2000. 25с.
12. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2001. 27:3.
13. Гениевская М.Т., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // *Акуш. и гинек.* 2002. №1. С. 24–27.
14. Clark A.L., Branch D.W. et al. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy // *Obstet. Gynecol.* 1999. 93: 437–441.
15. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.L., Clark D.A. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials // *Am. Reprod. Immunology.* 1996. 35(4):352–359.
16. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Huth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2002. 17:809–816.
17. Hill J.A. Recurrent pregnancy loss / In: Creasy R.K., Resnik R. (Eds). *Maternal-fetal medicine.* – 4th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. 423–443.
18. Kotlan B., Padanyi A. et al. Alloimmune and Autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin // *Am J. of Reproductive immunology.* 2006. 55(5):331–340.
19. Sherer Y., Levy Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome // *Rheumatology.* 2000. 39:421–426.
20. Clark D.A., Wong K. et al. CD-200-dependent and non-CD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVIg // *J. Asses. Reprod. Genet.* 2008. 25(2-3):67–72.
21. Агаджанова А.А. Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза) // *Автореферат.* 1999. 42с.



28 сентября – 1 октября 2010 г.
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XI Всероссийский научный форум

Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



Охрана здоровья
матери и ребенка 2010

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

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

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»



Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

www.mother-child.ru



П.А. КИРЮЩЕНКОВ,
В.И. СИДЕЛЬНИКОВА

ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития
России

Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности

Впервые антифосфолипидные антитела выявлены у больных системной красной волчанкой в 1952 году. При исследовании свертываемости крови было выявлено нарушение в виде удлинения АЧТВ и ПВ. На основании этого исследования авторы высказали предположение, что имеется какой-то ингибитор свертывания крови некоторых больных с СКВ. В 1972 году был предложен термин «волчаночный антикоагулянт» (ВА). В дальнейших исследованиях было показано, что ВА ассоциируется не с кровоточивостью, а с развитием тромбофилических осложнений и встречается не только у больных с СКВ, но нередко и у практически здоровых женщин, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом – привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, тяжелая эклампсия, HELLP-синдром (1).

В 1983 году G. Hughes (2) и его группа описали клинический синдром, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, привычной потерей беременности, неврологическими нарушениями и наличием антител к кардиолипину. Этот синдром связан не только с антикардиолипиновыми антителами, но и с антителами к другим фосфолипидам. В 1987 Е. Harris и соавт. (3) предложили термин «антифосфолипидный синдром» (АФС).

В последние годы было установлено, что АФС представлен сложным комплексом, включающим помимо фосфолипидов и некоторые протеины, кофакторы. Наи-

более значимым из них является β_2 -гликопротеин-1 и, возможно, протромбин и другие протеины. В связи с этим был предложен термин «антифосфолипидный кофакторный синдром».

Причина развития этого синдрома остается неясной. Полагают, что играют определенную роль вирусные инфекции. Некоторые исследователи изучают генетические маркеры развития этого состояния. По данным А. Веег (4), у 86,4% больных с АФС определяется связь с антигенами гистосовместимости – HLA DR4. Экспрессия HLA DR7 обнаружена у 40% женщин с привычной потерей беременности с АФС против 8,3% женщин, не имеющих антифосфолипидных антител.

Антифосфолипидный синдром является наиболее частой причиной тромбофилических осложнений, в особенности при беременности. Различают первичный антифосфолипидный синдром и вторичный – при наличии аутоиммунного заболевания. Выделяют также «катастрофический АФС».

Патогенез АФС связан с тем, что аутоантитела с гетерогенной специфичностью направлены против отрицательно заряженных фосфолипидов или фосфолипид-связывающих протеинов.

Патогенетические механизмы, участвующие в реализации тромбофилических осложнений, при АФС разнообразны. Среди них выделяют воздействие на эндотелий, мембраны клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов), трофобласт, активацию системы комплемента, цитокинового каскада, системы простаглицлин-тромбоксан, а также на естественные антикоагулянты и фибринолиз. В то же время суще-

ствует и прямое повреждающее воздействие аутоантител на клетки трофобласта, что доказано на экспериментальных моделях для антител к аннексину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину, β_2 -гликопротеину.

Воздействие АФА на сосудистотромбоцитарный гемостаз выражается в активации синтеза тромбосана, снижении активности простаглицлина, что ведет к вазоконстрикции и повышению прокоагулянтной активности, а также в воздействии на эндотелиальные клетки с их последующей активацией или повреждением. АФА взаимодействуют с эндотелиальными клетками только при участии β_2 -гликопротеина-1 (β_2 -ГП-1). В свою очередь β_2 -ГП-1 связывается с эндотелием посредством аннексина V, который является рецептором эндотелия для тканевого активатора плазминогена (5). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что β_2 -ГП-1 зависимое связывание АФА с эндотелием вызывает изменения свойств эндотелиальной клетки, которые можно охарактеризовать как «проадгезивные», «провоспалительные» и «прокоагулянтные».

В 2000 году на симпозиуме во Франции были приняты следующие критерии АФС.

Клинические критерии:

1. Сосудистые – один или более клинических эпизодов артериальных, венозных тромбозов в любой ткани или органе.
2. При беременности:
 - одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности;
 - одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным или

Клинические особенности «катастрофического» АФС	
Признак	Характеристика
Пол	70% – женщины
Возраст	Любой, включая детей; средний возраст 29,7±11,9 (90% – до 45 лет)
Основное заболевание	СКВ (обычно неактивная) или волчаночноподобный синдром, ПАФС
Провоцирующие факторы	Инфекции (чаще респираторные), лекарства (отмена непрямым антикоагулянтов), беременность; связь с активностью СКВ не прослеживается
Основные клинические проявления: поражение кожи (45%)	Сетчатое ливедо, акроцианоз, дигитальная гангрена или ишемические изъязвления кончиков пальцев
Сердечно-сосудистая система (63%)	Артериальная гипертензия (часто злокачественная), тахикардия, депрессия сегмента ST, инфаркт миокарда
Легкие (55%)	Одышка, «шоковое» легкое, тромбоэмболия легочной артерии
Поражение ЦНС (63%)	Спутанность сознания, неадекватное поведение, эпилептиформные припадки, гемипарез, множественный мононеврит
Поражение почек (63%)	Микрогематурия, протеинурия, быстро прогрессирующая почечная недостаточность
Признаки ишемии других органов	Инфаркт печени, надпочечниковая недостаточность, инфаркты и ишемические язвы в кишечнике
Лабораторные нарушения: тромбоцитопения, АФА (100%), анти ДНК антитела (54%) Другие: увеличение СОЭ, лейкоцитоз	Как правило, высокий титр IgG АКЛ, ВА (10 из 11)

родоразрешение до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, тяжелой плацентарной недостаточности;

– три и более спонтанных выкидыша до 10 недель беременности неясной причины после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания.

Лабораторные критерии:

1. Антикардиолипидные антитела IgG и /или IgM изотипов в крови, в среднем или высоком титре 2 или более раз подряд с интервалом 6 недель, исследованные стандартным иммуноферментным методом для β_2 -гликопротеин I – зависимых антикардиолипидных антител.

2. Волчаночный антикоагулянт, присутствующий в плазме 2 или более раз подряд, при исследовании с интервалом в 6 недель, исследованный согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза следующим путем:

– удлинению фосфолипид-зависимой коагуляции в тестах коагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); время свертывания с коалином; исследование со змеиным ядом; удлинение протромбинового времени, текстарин-время;

– невозможность скорректировать время свертывания в скрининговом тесте в смеси с нормальной обесцененной тромбоцитами плазмой;

– укорочение или коррекция удлинённого времени коагуляции добавлением в скрининговый тест избытка фосфолипидов;

– исключение других коагулопатий, т.е. ингибитор VIII фактора, гепарин и др.

На конгрессе в Сиднее в 2004 г. антитела к β_2 -ГП-1 внесены наряду с волчаночным антикоагулянтом (ВА) и АКЛ в диагностические критерии АФС.

В настоящее время установлено, что антитела к β_2 -ГП-1 обладают высокой тромбогенной активностью за счет следующих механизмов:

- 1) ингибируют естественные антикоагулянтные свойства β_2 -ГП-1, являющегося протективным мембранным гликопротеином;
- 2) увеличивают продукцию тромбосана A2, воздействуя на тромбоциты;
- 3) воздействуют на фибринолиз, частично ингибируя преобразование плазминогена в плазмин;
- 4) снижают образование XIa фактора из XI;
- 5) вызывают активацию системы комплемента;
- 6) снижают активность естественных антикоагулянтов протеина С, протеина S, аннексина-V;
- 7) индуцируют экспрессию тканевого фактора, особенно моноцитами и эндотелиальными клетками;
- 8) оказывают прямое повреждающее воздействие на клетки трофобласта и децидуальной ткани с активацией прокоагулянтных эффектов (б).

Важнейший механизм «прокоагулянтной» активности АФА, имеющий особое значение в реализации акушерской патологии, связан с повреждением так называемого защитного «аннексина щита». Аннексин – V белок, обладающий мощной антикоагулянтной активностью за счет высокого сродства с анионными фосфолипидами и способности вытеснять факторы свертывания крови с поверхности фосфолипидных клеточных мембран. Именно аннексином-V богаты ворсины трофобласта с самых ранних этапов физиологической беременности, образуя своеобразный «антикоагулянтный щит».

Доказан высокий тропизм АФА к плацентарной ткани, который выражается в способности связываться с микроворсинчатой поверхностью трофобласта и периваскулярными участками. Одним из антигенов – мишеней является отрицательно заряженный фосфолипид – фосфатидилсерин, который экспрессируется на трофобласте в период инвазии и дифференцировки. При этом β_2 -ГП-1, связываясь с фосфатидилсерином, формирует эпителий, с которым взаимодействуют АФА (7). Также было показано, что антикардиолипидные антитела IgG, связываясь с клетками трофобласта, снижают выработку ХГЧ с ранних сроков беременности.



Еще одним фосфолипидсвязывающим кофакторным белком является протромбин. Установлено, что существуют как антитела к протромбину, так и антитела к комплексу протромбин-фосфатидилсерин, причем для обеих форм доказана связь с развитием АФС.

Согласно литературным данным частота встречаемости АФС среди пациенток с привычной потерей беременности составляет 27–42%.

Популяционная частота этого состояния среди населения США составляет 5%.

Различают два класса АФА, образующихся под влиянием эндогенных стимулов:

1. АФА, удлиняющие *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные реакции, воздействуя на Ca^{2+} зависимое связывание протромбина и факторов Ха, Va в процессе сборки протромбин-активаторного комплекса (протромбиназы) –ВА;

2. АФА, которые определяются иммунологическими тестами на основе кардиолипина – антикардиолипиновые антитела (АКА).

Аутоантитела к фосфолипидам могут возникать под влиянием экзогенных и эндогенных стимулов. Экзогенные стимулы связаны в основном с инфекционными антигенами, что ведет к образованию транзиторных антител, которые не вызывают тромботических нарушений. Примером таких экзогенных АФА являются антитела, выявляемые при реакции Вассермана.

Антитела, образующиеся под воздействием эндогенных стимулов, связаны с нарушением эндотелиального гемостаза. Эти антифосфолипидные антитела (АФА) вызывают тромботические нарушения, проявляющиеся инсультами, инфарктами у молодых людей, другими тромбозами и тромбозомиями, развитием синдрома Снедона.

В настоящее время наряду с первичным и вторичным АФС выделяют и серологические варианты АФС (Asherman R.A, 1992):

А. «Катастрофический» АФС.

Б. Другие микроангиопатические синдромы:

– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

– гемолитикоуремический синдром;

– HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения).

В. Синдром гипотромбинемии.

Г. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

Д. АФС в сочетании с васкулитом.

«Катастрофический» АФС – термин предложен R.A Asherman в 1992 г. – характеризуется развитием полиорганной недостаточности вследствие рецидивирующих тромбозов в мелких сосудах различных органов в течение короткого периода времени.

Генез «катастрофического» АФС более сложен по сравнению с тем, что имеет место при других формах АФС. Полагают, что в его развитии принимают участие различные клеточные медиаторы (цитокины), ответственные за взрыв клинически проявившегося воспалительного ответа с развитием полиорганной недостаточности (8).

«Катастрофический» АФС развивается менее чем у 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом. Симптоматика этого варианта АФС чрезвычайно разнообразна, в процесс вовлекаются практически все органы (полиорганная недостаточность) в очень короткий период времени. Антифосфолипидные антитела определяются в высоком титре.

В настоящее время не существует единой точки зрения о способах коррекции АФС. Предлагается использование глюкокортикоидов, противотромботических средств, иммуноглобулинотерапии, плазмафереза.

На XII Международном конгрессе по антифосфолипидному синдрому (2007) рекомендовалось применение глюкокортикоидов при наличии у беременных тромбоцитопении, обусловленной АФС, – дозы преднизолона определяются уровнем тромбоцитопении от 5 до 15 мг в сутки; во всех случаях вторичного АФС – дозы глюкокортикоидов определяются тяжестью основного заболевания;

глюкокортикоиды используются также в случаях потери предшествующей беременности, во время которой применялись низкомолекулярные гепарины и аспирин. При этой традиционной для АФС терапии успешное сохранение беременности наблюдается только у 70% беременных, а при включении Преднизолона в дозе 5–15 мг с учетом тяжести аутоиммунных проявлений успешная терапия наблюдается у 90–95% беременных. Было отмечено, что низкие дозы глюкокортикоидов, не вызывая серьезных побочных эффектов, оказывают оптимальный иммуномодулирующий эффект (9,10).

Имеются данные об отсутствии неблагоприятного влияния глюкокортикоидов на состояние новорожденного при использовании малых доз (5–10 мг) преднизолона (11).

Противотромботическая терапия при АФС представлена препаратами гепаринового ряда (преимущественно – низкомолекулярными, НМГ) и антиагрегантами. Так, по данным H. Shehata et al. (12), основной вид терапии АФС – аспирин и НМГ. При этом частота преэклампсии составляла 18%, задержка внутриутробного развития плода – 31%, преждевременные роды – 43%, перинатальная смертность – 7%. По данным М.Г. Гениевской и А.Д. Макацария (13), в группе женщин с АФС, получавших с I триместра НМГ в виде монотерапии, частота преждевременных родов – 7,6%, гипотрофии плода – 7,6% и токсикоза второй половины беременности – 19,2%, а при лечении НМГ со II триместра частота преждевременных родов составила 17,3%, гипотрофии плода – 7,6%, токсикоза второй половины беременности легкой и средней тяжести – 27,6%, причем тяжелая форма токсикоза была довольно часто и составила 19,2%. Несмотря на указанные осложнения, беременность завершилась рождением жизнеспособного потомства у 98,8% женщин.

Еще один дискуссионный вопрос – о применении иммуноглобулина в лечении беременных с АФС для подавления продукции

аутоантител. Есть данные о том, что большие дозы иммуноглобулина подавляют продукцию аутоантител и можно использовать этот метод вместо глюкокортикоидной терапии. Так, по данным A.L. Clark et al. (14), сочетание применения малых доз аспирина, гепарина и внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/1 кг веса в течение 2 дней каждого месяца беременности до 36 недель способствовало рождению жизнеспособного потомства. В последние годы много дебатов по применению разных доз иммуноглобулинов, времени введения, длительности терапии. Большинство исследователей считают, что начинать терапию иммуноглобулином надо в цикле зачатия за 1–2 недели до зачатия (15). Другие полагают, что начинать нужно в первые 5–8 недель беременности и продолжать до 16–34 недель беременности (16).

Рекомендуются различные дозы иммуноглобулина – от 200 мг/кг до 1000 мг/кг на курс лечения, и интервал между курсами определяется периодом, который равен 3–4 недели. Эффективность применения иммуноглобулина расценивается как от отрицания эффективности иммуноглобулина (17) до практически 95–100%-ной эффективности (18).

В связи с тем, что антитромботическая терапия, иммуноглобулин и глюкокортикоиды воздействуют на разные звенья патогенеза АФС, мы рекомендуем проводить сочетанную терапию и полагаем, что совместное использование обосновано особенно в I триместре беременности в периоде формирования трофобласта и плаценты. Такая сочетанная терапия показана в циклах зачатия в программах ЭКО, в особенности у женщин с антифосфолипидным антителами.


По данным Y. Sherer et al. (19) применение антитромботической терапии при АФС направлено в основном на профилактику и коррекцию тромботических осложнений. Применение же иммуноглобулина и глюкокортикоидов в малых дозах снижает продукцию антител, блокируя их синтез В-клетками и ингибирует действие самих аутоантител. Существует точка зрения, что в препаратах иммуноглобулинов содержатся антиидиотипические антитела к АФА, направленные на их ингибирование, а также на инактивацию клона В-клеток с последующим снижением продукции АФА; снижение активности и цитотоксичности NK клеток в крови, в эндо-

метрии и в децидуальной ткани, снижении уровня провоспалительных цитокинов (4).

По данным D. Clark et al. (20) супрессия иммуноглобулином NK клеток осуществляется через CD200-зависимый и CD-200-независимый путь супрессии и антиген CD200 в ассоциации с иммуноглобулином являются важным компонентом супрессии NK-клеток, существенно активированных при АФС.

Несмотря на большой интерес и эффективность использования иммуноглобулинов, в акушерской практике есть много противников их использования, основные положения которых состоят в следующем:

- иммуноглобулин – дорогой препарат, а необходимо использовать большие дозы, и стоимость лечения составляет от 7000 до 14 000 долл. США;
- имеется возможность передачи вирусной инфекции;
- возможны осложнения в виде головной боли, тошноты, гипотензии, аллергические реакции.

Из немедикоментозных методов коррекции нарушений при АФС, в особенности при плохой переносимости лекарственных препаратов или при развитии рефрактерности к ним, хорошо зарекомендовал себя лечебный плазмаферез (21). 

Литература

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. Арх. 1988. С.84–86.
2. Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // BMJ. 1983. 187. 1088.
3. Harris E.N. et al. Clinical and serological features of antiphospholipid syndrome (APS) // Br. J. Rheumatol. 1987. 26 (suppl 2). 19.
4. Beer A., Kwak J. Reproductive medicine program Fineh University of Health Science // Chicago Med. Sch. 1999. 132.
5. Keying M. High affinity binding of β -2-glycoprotein I to human endothelial cells in mediated by annexin II // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 20. 15541–15548.
6. Rahgozar S. et al. Beta-2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: anti-beta 2 – glycoprotein I antibodies potentate the inhibitory effect of beta 2-glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIIa generation // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56, № 2. 605–613.
7. Di Simone N. et al. New damage mechanisms of antiphospholipid antibodies on trophoblast cells: inhibition of HB-EGF expression // Clinical and Exp. Reum. 2007. Vol. 25, № 2. 27.
8. Asherman R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Rematology. 1992. Vol. 19. 508–512.
9. Sher G., Feinman H., Zouves C. et al. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin // Hum. Reprod. 1994. N9. 2278–2283.
10. Carp H., Sapir T. et al. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss // Clin Rev. Allergy Immunol. 2005. Vol. 29(3). 327–332.
11. Бондарь О.Е. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом // Автореф. дисс. к.м.н., М.2000. 25с.
12. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome // Rheumatic Disease Clinics of North America. 2001. Vol. 27. 3.
13. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // Акуш. и гинек. 2002. №1. С.24–27.
14. Clark A.L., Branch D.W. et al. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy // Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 93. 437–441.
15. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.L., Clark D.A. Immuno-therapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials // Am. Reprod. Immunology. 1996. Vol. 35. N 4. 352–359.
16. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Huth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. 809–816.
17. Hill J.A. Recurrent pregnancy loss // In: Creasy R.K., Resnik R. (Eds). Maternal-fetal medicine. – 4th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. 423–443.
18. Kotlan B., Padanyi A. et al. Alloimmune and Autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin // Am J. of Reproductive immunology. 2006. Vol. 55. N5. 331–340.
19. Sherer Y., Levy Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome // Rheumatology. 2000. Vol. 39. 421–426.
20. Clark D.A., Wong K. et al. CD-200-dependent and non-CD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVlg // J. Asses. Reprod. Genet. 2008. Vol. 25(2–3). 67–72.
21. Агаджанова А.А. Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза) // Автореферат дис. д.м.н., Москва. 1999. 42с.

З.С. ХОДЖАЕВА,
ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития
России

Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий

Генетически детерминированные (наследственные) тромбофилические дефекты гемостаза сопровождают женщину в течение всей жизни и поэтому вопросы противотромботической профилактики и терапии имеют первостепенную важность, поскольку определяют качество жизни. Вместе с тем скрининг на наличие наследственных дефектов гемостаза является экономически неоправданным. Кроме того, до настоящего времени не существует доказательно обоснованных мер безопасной и длительной профилактики (2,7,9).

В связи с этим важное значение для решения вопроса о необходимости обследования имеют тромботический семейный и собственный анамнез женщины, а также наличие репродуктивных потерь, особенно после 10 недель беременности. Что касается лечебно-профилактических мероприятий, то они уместны на этапе подго-

товки к беременности, во время беременности и в послеродовом периоде, а также в периоперационном периоде.

Вопросы выбора препаратов, режимы и дозы их применения решаются в первую очередь в зависимости от вида протромботического наследственного дефекта гемостаза и тромботического анамнеза женщины.

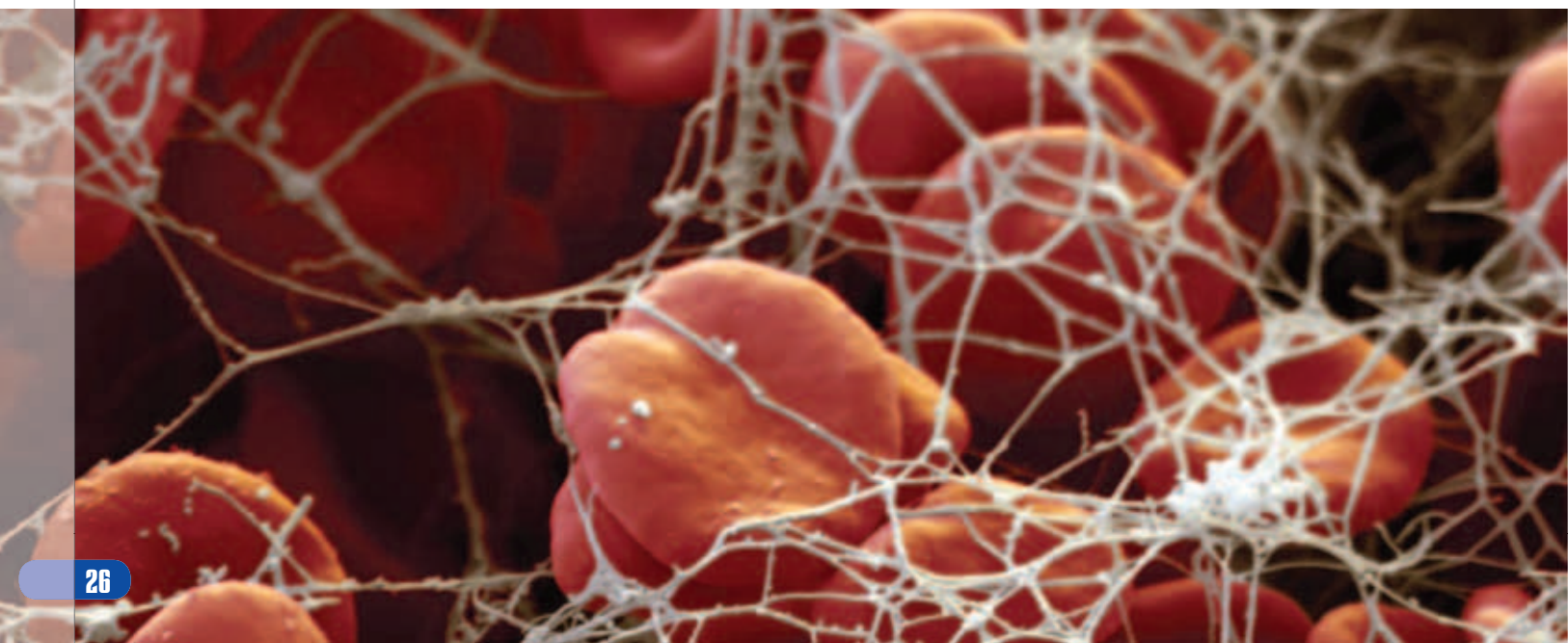
Многие исследователи пришли к единому мнению, что к тромбофилиям высокого риска относятся дефицит антитромбина III, гомозиготная мутация фактора V (Leiden), гомозиготная мутация гена протромбина, а также сочетание гетерозиготных мутаций фактора V (Leiden) и гена протромбина. У этих женщин целесообразно применение профилактических или промежуточных (средних) доз нефракционированного гепарина или НМГ. При наличии указаний в анамнезе на эпизод венозного тромбоза или тромбоэмболии у самой пациентки или ее родственников обоснованно применение терапевтических доз антикоагулянтов (нефракционированного гепарина или НМГ) во время беременности и в послеродовом периоде.

К тромбофилиям среднего риска относят гетерозиготные мутации фактора V (Leiden), гена протромбина, дефицит протеинов C и S.

Терапевтические мероприятия вне беременности определяются семейным тромботическим анамнезом, а также наличием провоцирующих факторов: ожирение, подготовка к операции, иммобилизация. Кроме того, общеизвестно влияние комбинированных оральных контрацептивных препаратов на возможное развитие тромбоэмболических осложнений даже у «бессимптомных» носителей тромбофилий среднего риска.

Женщины, имеющие в анамнезе эпизоды тромбозов или тромбоэмболий, имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений во время беременности. Им необходимо проводить антикоагулянтную терапию на протяжении беременности и в течение 4–6 недель после родов.

Важно отметить, что во всех случаях носительства протромботических мутаций, даже при отсутствии отягощенного тромботического анамнеза, вопросы



фармакологической профилактики должны решаться индивидуально (3,8,5,11) (категория 1С). Кроме того, не доказана обоснованность профилактического применения антикоагулянтов у женщин с привычным невынашиванием беременности в ранние сроки (до 10 недель беременности) (10,6).

Антикоагулянтная профилактика осложнений беременности у носительниц наследственных тромбофилий является вероятным фактором, благоприятно влияющим на течение и исход их будущей беременности.

Применительно к профилактике и лечению тромбозов, индуцированных генетически обусловленными дефектами, в настоящее время существует несколько классов препаратов, однако ведущая роль принадлежит антикоагулянтам, использование которых у женщин определяется наличием беременности и/или гестационным сроком.

К прямым антикоагулянтам относится нефракционированный гепарин (Na-Ca соли) (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Преимущество – возможность контроля дозы. Однако именно НФГ вызывает аутоиммунную гепарининдуцированную тромбоцитопению II типа при которой, несмотря на снижение количества тромбоцитов, повышается риск тромбозов. Это связано с тем, что аутоиммун-

ный комплекс гепарин-фактор 4 тромбоцитов (PF4) вызывает чрезмерную агрегацию и активацию тромбоцитов с высвобождением веществ с прокоагулянтной активностью, а также активацию эндотелия с образованием тканевого тромбопластина. Подобная стимуляция свертывающей системы крови значительно повышает риск тромбообразования, поэтому тромбоцитопения и наличие тромбозов определяют клиническую картину и исход заболевания. Обычно заболевание развивается через 5–20 дней после лечения. Кроме того, при длительном применении гепарин вызывает остеопению и даже остеопороз.

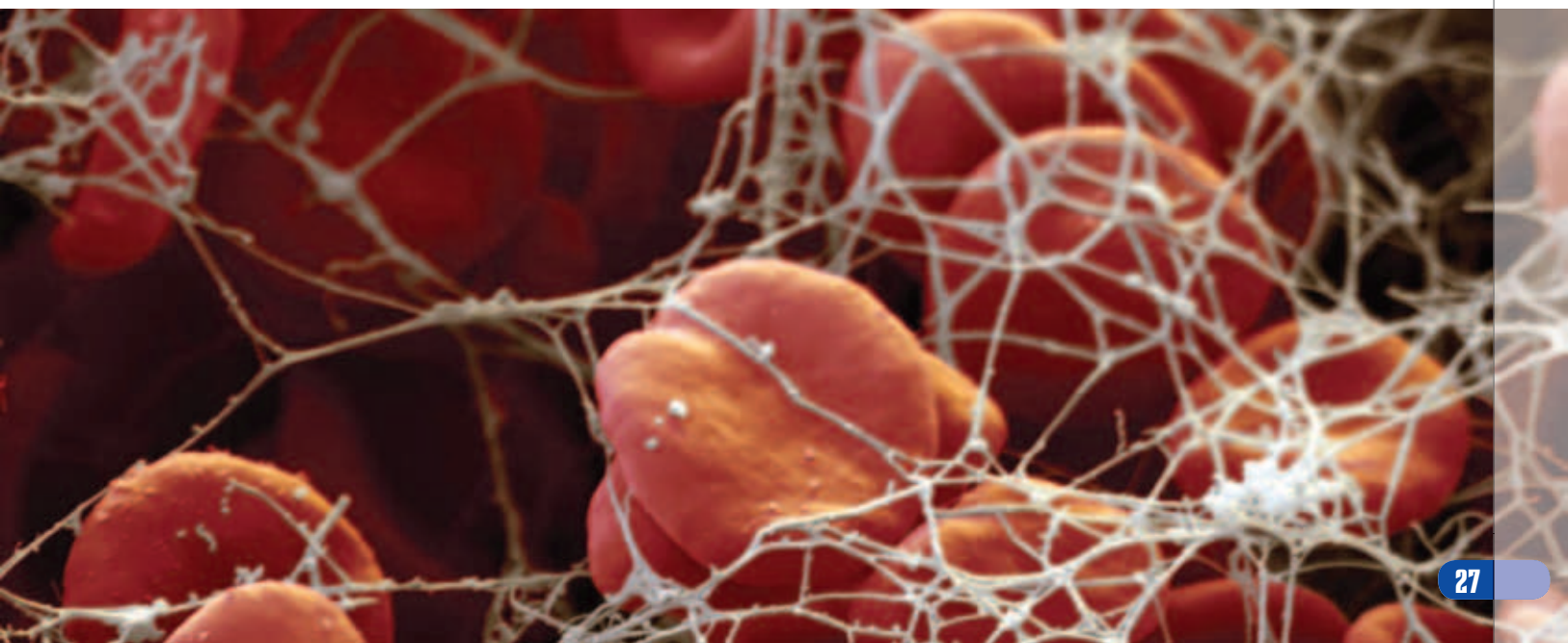
Доказанные рекомендации в отношении профилактики и лечения антикоагулянтами у носительниц тромбофилических мутаций заключаются в следующем (1,5):

1. Для беременных женщин предпочтительно применение НМГ, а не НФГ (категория 2С).
2. При неотягощенном тромбофлебическом анамнезе, но при наличии дефицита АТ-III показана профилактика во время беременности и в послеродовом периоде (категория 2С). При этом при снижении антитромбина до 50% гепаринотерапия проводится по строгим показаниям, а при уровне антитромбина, равном 30%, гепаринотерапия противопоказана (вследствие высоко-

го риска развития гепарининдуцированных тромбозов). При остальных тромбофилических дефектах гемостаза рекомендуются лабораторный мониторинг или профилактические дозы НМГ (или НФГ) плюс антикоагулянты в послеродовом периоде (категория 2С).

3. С целью профилактики гестационных осложнений при отсутствии отягощенного тромбофлебического осложнения в анамнезе рекомендуются профилактические или средние дозы НФГ или профилактические дозы НМГ в комбинации с аспирином (категория 1В).

- Профилактическая доза НФГ: 5000 Ед подкожно 2 раза в сутки.
- Умеренная доза НФГ: подкожно 2 раза в сутки, подобранная для достижения уровня Ха в пределах 0.1–0.3 ЕД/мл.
- Скорректированная доза НФГ: подкожно 2 раза в сутки, подобранная для значений АЧТВ в терапевтических пределах.
- Профилактическая доза НМГ: дальтепарин 5000 Ед 2 раза в сутки подкожно; Эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки подкожно; Надропарин 30 мг 2 раза в сутки подкожно (дозы могут быть скорректированы в зависимости от массы тела).
- Средняя доза НМГ: дальтепарин 5000 Ед 2 раза в сутки подкожно; Эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки подкожно; Надропарин 30 мг 2 раза в сутки подкожно.





- Скорректированная доза НМГ в зависимости от массы тела: лечебная доза НМГ, вводимая 1 или 2 раза в сутки: дальтепарин 200 Ед/кг; Эноксапарин 1 мг/кг.

- Антикоагулянтная терапия в послеродовом периоде: антагонисты витамина К (Варфарин) в дозе, соответствующей МНО в пределах 2.0–3.0 с первоначальным применением НМГ или НФГ до достижения МНО ≥ 2.0 , или профилактические дозы НМГ в течение 4–6 недель после родов.

Низкомолекулярные гепарины (средняя молекулярная масса 4000–7000 дальтон) – высокоэффективные противотромботические и слабые противосвертывающие средства прямого действия; компенсируют процессы гиперкоагуляции.

Низкомолекулярные гепарины различаются по способу производства, молекулярному весу и активности. Они оказывают немедленное, выраженное и пролонгированное противотромботическое действие, практически не влияя на первичный гемостаз, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Противосвертывающий эффект их обусловлен, в первую очередь, связыванием антитромбина плазмы и ингибированием фактора Ха и внешнего пути свертывания крови, поэтому НМГ не удлиняют АЧТВ и тромбиновое время (ТВ). Они обладают высоким отношением анти-Ха-факторной к анти-IIa-факторной активности и незначительно ингибируют образование тромбина. Вместе с тем, возможно, они влияют также на сосудистую стенку и систему фибринолиза. Являясь слабым антикоагулянтом, НМГ оказывают незначительное влияние на коагуляционные тесты, обладают минимальным геморрагическим эффектом.

В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, НМГ практически не влияют на время кровотечения, время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Активность НМГ выражается в единицах Европейской фармакопеи: в единицах анти-Ха (антифактор Ха) и единицах АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), которое отражает противосвертывающее действие (активность). Анти-Ха отражает антитромботическое действие (активность).

В отличие от нефракционированного стандартного гепарина, у которого соотношение анти-Ха к активности АЧТВ составляет 1:1, ингибирование Ха-фактора свертывания низкомолекулярными гепаринами значительно более выражено, чем его влияние на АЧТВ. Это оказывает более благоприятное влияние на эффективность и переносимость НМГ и, соответственно, на ожидаемую противотромботическую активность и уменьшение риска развития кровотечения.

В связи с этим НМГ имеют ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином, включая улучшенную биодоступность, большее время полужизни, легкость назначения, не требуют мониторинга и имеют мало побочных эффектов. Исследования на животных и людях показали, что НМГ не являются тератогенными, фетотоксичными и не проникают через плаценту.

Выраженная биоактивность НМГ продолжается в течение 24 часов при условии однократного подкожного применения.

Среди НМГ в нашей стране наиболее популярны Эноксапарин (Клексан), дальтепарин (Фрагмин), Надропарин (Фраксипарин).

В очищенной системе *in vitro* Эноксапарин (Клексан) обладает высокой анти-Ха-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa-активностью (примерно 28 МЕ/мл). При использовании в профилактических дозах препарат незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов. Анти-IIa активность его в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается через 3–4 часа, анти-Ха факторная активность – через 3–5 часов после подкожного введения препарата. При неблагоприятных исходах беременности в анамнезе в рандомизированных исследованиях было выявлено, что применение Эноксапарина у женщин с однократной потерей плода и тромбофилиями низкого риска увеличивало частоту рождения живых детей и массу при рождении (4).

Надропарин кальций (Фраксипарин) представляет собой низкомолекулярный гепарин (НМГ), в котором антитромботические и антикоагулянтные свойства стандартного гепарина разделены. Надропарин кальций харак-

теризуется более высокой анти-Ха факторной активностью по сравнению с анти-IIa факторной или антитромботической активностью. Отношение между этими видами активности для Надропарина кальция находится в пределах 2.5–4. В профилактических дозах Надропарин не вызывает выраженного снижения АЧТВ. Кроме того, противотромботический эффект препарата обеспечивается также активацией ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацией фибринолиза (в результате высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток) и модификацией реологических свойств крови (за счет снижения вязкости и повышения проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов). Именно поэтому при длительном применении Надропарин может влиять на функцию тромбоцитов вследствие более выраженного антитромботического эффекта, снижения уровня тромбина, который является агонистом тромбоцитов, а также усиления эффектов простаглицина.

Предпочтительно применение препарата со II триместра беременности, хотя сведения о его тератогенном эффекте отсутствуют.

Далтепарин (Фрагмин) вызывает антитромбин плазмы, вследствие чего ингибирует активность фактора Ха и тромбина. Противотромботический эффект Далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием Ха-фактора; на время свертывания крови влияет незначительно. По сравнению с гепарином оказывает слабовыраженное влияние на адгезию тромбоцитов и, таким образом, оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз. При применении у беременных не было выявлено неблагоприятного влияния на течение беременности, а также на здоровье плода и новорожденного. В последнее время получены данные об отсутствии биоаккумуляции Далтепарина натрия в профилак-

тической дозе у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (12), что свидетельствует о безопасном применении препарата у пациентов с нарушенной функцией почек. При использовании Фрагмина во время беременности риск неблагоприятного влияния на плод оценивается как низкий. Однако поскольку возможность неблагоприятного влияния нельзя полностью исключить, Фрагмин, так же как и другие НМГ, можно назначать только по строгим показаниям, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск.

Контроль эффективности НМГ – определение маркеров внутрисосудистого свертывания – комплекс ТАТ, фрагменты 1+2 протромбина.

Оральные антикоагулянты (Варфарин) редко используются при беременности из-за значительных побочных эффектов. Имеются данные о применении их во второй половине беременности, однако производные кумарина проникают через плаценту и связаны с эмбриопатиями. Оральные антикоагулянты остаются резервом для тех случаев, когда эффективность НМГ и гепарина ограничена. Это относится к ведению женщин с искусственными клапанами сердца и случаям, когда назначение препарата НМГ и гепарина противопоказано (кожная аллергия). НФГ, НМГ и производные кумарина не противопоказаны при грудном вскармливании (категория 1А).

Другим классом препаратов, с успехом применяемых с целью профилактики и лечения тромбозов у женщин – носительниц тромбофилических дефектов гемостаза, являются дезагреганты, в первую очередь аспирин и дипиридамол (Курантил) – ингибиторы циклооксигеназы. Аспирин ингибирует циклооксигеназу и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез простагландинов (A2, D2, F2альфа,

E2 и др.) и тромбосана. Уменьшение содержания тромбосана A2 в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации, несколько расширяет сосуды. Существенное ингибирование склеиваемости кровяных пластинок достигается при дозах до 30 мг. Аспирин также увеличивает фибринолитическую активность плазмы и снижает концентрацию витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). Стимулирует выведение мочевой кислоты, поскольку нарушается ее реабсорбция в канальцах почек. Кроме того аспирин влияет на IL-3, ответственный за рост и дифференцировку трофобласта.

Применение аспирина в больших дозах в I триместре беременности может оказывать тератогенное действие (в терапевтических дозах этот эффект не наблюдается). В связи с особенностями накопления аспирина в организме следует прекращать его прием за 6–10 дней до родов, так как он переходит через плаценту и может вызывать геморрагические осложнения у матери и плода. Кроме того, вследствие необратимого ингибирования простагландинсинтетазы аспирин при длительном применении вызывает эрозивно-язвенные поражения желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, бронхиальную обструкцию, тенденцию к перенашиванию в связи с торможением синтеза простагландинов E2 и F2a; возможно развитие тромбоцитопении.

Профилактические дозы аспирина составляют 60–80 мг/сут., лечебные – 375–500 мг через 36–48 ч внутрь (курсами по 14 дней).

При аспиринорезистентности, которая наблюдается в среднем в 38% случаев, вне беременности с успехом применяется Клопидогрел (Плавикс) – производное тиенопиридина, по механизму действия близкий к тиклопидину, но существенно эффективнее и безопаснее последнего.



Плавикс преимущественно подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и, вероятнее всего, влияет на их рецепторы GP Пб/Ша. Плавикс эффективнее, чем аспирин, предупреждает развитие ишемического инсульта, инфаркта миокарда и снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат назначают внутрь по 75 мг 1 раз в сутки (утром).

Дипиридамол (Курантил), согласно исследованиям, в том числе наших сотрудников, являясь противотромботическим препаратом, благотворно влияет на развитие ранней плаценты и, в отличие от аспирина, не влияет на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, тормозит тромбообразование, нормализует гемостаз, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Применяется внутрь в таблетках по 25 мг 3–4 раза в сутки. При этом рекомендуется исключить из рациона кофе, крепкий чай, ксантинсодержащие продукты.

Другим классом антикоагулянтных препаратов являются гепариноиды, к которым относятся Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) и Пиявит. Гепариноподобная фракция Сулодексида обладает сродством к антитромбину, а дерматановая фракция – к кофактору гепарина II, который инактивирует тромбин.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) прямой антикоагулянт с пролонгированным антитромботическим действием. Кроме того препарат обладает мягким антикоагулянтным, антиагрегантным, профибринолитическим эффектами, оказывает гиполипидемическое действие. Препарат способствует восстановлению функции эндотелия. Выраженный антитромботический эффект препарата обусловлен подавлением активированного фактора X; усилением синтеза и секреции простациклина простагладина I₂, а также снижением уровня фибриногена в крови.

Фибринолитическое действие Вессел Дуэ Ф реализуется посредством повышения уровня ткане-

вого активатора плазминогена (t-PA) в крови с соответствующим снижением содержания в крови ингибитора активатора плазминогена тканевого типа (PAI). Таким образом, Сулодексид эффективен как в целях профилактики тромбообразования в артериях и венах, так и в отношении лизиса уже сформировавшегося тромба.

Вессел Дуэ Ф обладает также ангиопротекторным действием путем восстановления структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов за счет восстановления плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Кроме того, этот препарат оказывает положительное влияние на реологические свойства крови за счет снижения содержания в крови триглицеридов (через механизм активации липопротеинлипаз) и уменьшения вязкости крови.

Применяется внутримышечно во II и III триместрах беременности по 2,0 мл в течение 15–20 дней с последующим переходом на пероральный прием по 1 капсуле два раза в день в течение 30 дней. Рекомендуется контроль коагулограммы в начале и конце лечения. Обязательно следует определять показатель АЧТВ (удлинится приблизительно в полтора раза по сравнению с нормой), анти-тромбин III, время кровотечения, время свертывания нестабилизированной крови.

Пиявит является антикоагулянтом прямого действия, блокирует временно плазменное и тромбоцитарное звено гемостаза. Обладает высоким сродством к коллагену, уменьшает адгезию тромбоцитов на субэндотелии. Оказывает защитное действие на эндотелий. Предотвращает рост внутрисосудистых тромбов и способствует их рассасыванию, снижает вязкость крови. Оказывает умеренное противовоспалительное и анальгезирующее действие. Пиявит принимают внутрь по 0,3 г (1 капсула по 0,3 г или 2 капсулы по 0,15 г) 3 раза в день. Курс лечения 10–20 дней. Повторный курс лечения – через 1–2 месяца. С профилактической целью принимают по 0,15 г 2 раза в день.

Важным компонентом лечебно-профилактических противотромботических мероприятий является применение Омега-3 жирных кислот (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая, альфа-линоленовая кислоты), среди многообразных свойств которых в контексте разбираемой проблемы заслуживают внимания эффекты воздействия на гемостаз за счет уменьшения продукции метаболитов простагландина E₂ (ПГЕ₂); снижения уровня тромбоксана A₂ (мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов); повышения концентрации тромбоксана A₃ (слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов); повышения уровня простациклина I₃ (ПГИ₃), что при отсутствии снижения простациклина I₂ (ПГИ₂) приводит к увеличению концентрации общего простациклина. ПГИ₂ и ПГИ₃ являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов. Тромболитическое действие связано с изменением под влиянием Омега-3 жирных кислот состава клеточных мембран, в т.ч. мембран тромбоцитов и эритроцитов, которое характеризуется уменьшением доли арахидоновой (АК) и увеличением уровня эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот.

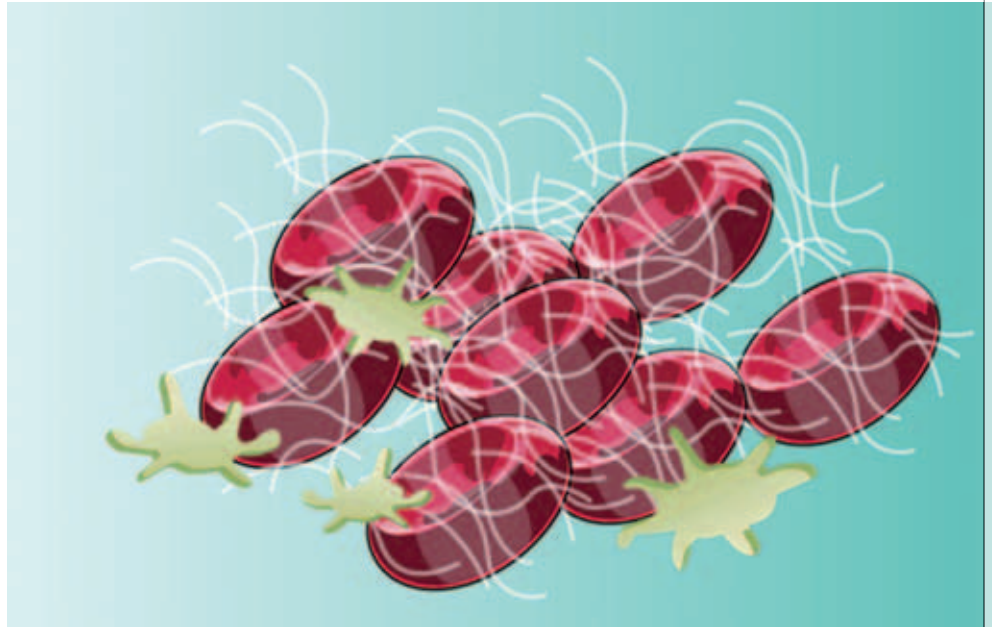
Среди тромбофилических эффектов гемостаза полиморфизм гена PAI-1, согласно нашим данным, может обусловить развитие как тромбозов (за счет подавления фибринолиза, усиления тромбообразования с повышением уровня PAI-1), так и геморрагических состояний во время беременности (образование ретрохориальных/ретроамниотических гематом (за счет усиления фибринолиза со снижением уровня PAI). В этих случаях применяются ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота) и ангиопротекторы (Этамзилат (Дицинон)).

К ингибиторам фибринолиза относится транексамовая кислота, которая блокирует связывание фибрина на плазминогене и плазмине. Режим применения

препарата индивидуальный, в зависимости от клинической ситуации. Разовая доза для приема внутрь составляет 1–1,5 г, кратность применения 2–4 раза/сут., длительность лечения 3–15 дней. Разовая доза для в/в введения составляет 10–15 мг/кг. При необходимости повторного применения интервал между каждым введением должен составлять 6–8 ч. Препарат разрешен к применению во время беременности. Категория действия на плод по FDA – В. Противопоказан при гематурии.

Этамзилат (Дицинон) активирует образование III фактора свертывания крови (тромбопластина) и увеличивает содержание мукополисахаридов с большой молекулярной массой в сосудистой стенке, нормализуя ее проницаемость. Не обладает гиперкоагуляционными свойствами и не повышает склонность к тромбообразованию. При кровотечении внутривенно вводят 0,5 г, а затем по 0,25 г каждые 4 ч. При внутривенном вливании действие начинается через 1–2 ч и продолжается до 4–6 ч. Профилактически назначают внутривенно или внутримышечно 0,25–0,5 г за 1 ч до хирургического вмешательства либо 0,75 г внутрь за 3 ч до операции. Не рекомендуется использовать Этамзилат в качестве монотерапии при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами.

В некоторых странах имеются официальные рекомендации для женщин, планирующих беременность, дополнительно получать фолиевую кислоту для предотвра-



щения дефекта нервной трубки. Женщинам, которые прежде не имели детей с пороками развития нервной трубки, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты от 400 до 500 мг ежедневно, по меньшей мере, за 4 недели до планируемой беременности и до 8-й недели беременности. Это объясняется тем, что эффективность натуральных пищевых фолатов может быть меньше.

При гомозиготной мутации гена MTHFR и гипергомоцистеинемии наряду с антитромботической терапией с успехом применяется препарат Ангиовит, который является комплексом витаминов B6, B12 с фолиевой кислотой. Состав компонентов данного комплекса в 1 таблетке (витамины B6 – 4 мг/сут., B12 – 6 мкг/сут., фолиевая кислота – 5 мг), восполняет дефи-

цит витаминов, являющихся донаторами ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Кроме того дозировка фолиевой кислоты является адекватной для профилактики пороков развития плода (дефектов нервной трубки).

Компрессионный трикотаж особенно эффективен у женщин с тромбозами глубоких вен, рекомендован как во время беременности, так и в послеродовом периоде всем беременным с наследственными тромбофилиями.

Таким образом, надлежащее проведение лечебно-профилактических мероприятий у носительниц тромбофилических генетически обусловленных дефектов гемостаза, способствует снижению риска тромботических осложнений, благоприятному исходу беременности и повышению качества жизни женщины.



Литература

- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer, Hirsh S.J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):844–886.
- Clark, P, Twaddle, S, Walker, ID, et al. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. Lancet 2002; 359:1919.
- Dizon-Townson, D, Miller, C, Sibai, B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Obstet Gynecol 2005; 106:517.
- Gris, JC, Mercier, E, Quere I, I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood 2004; 103:3695.
- Hirsh, J, Guyatt, G, Albers, GW, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:71.
- Hohlagshwandtner, M, Unfried, G, Heinze, G, et al. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril 2003; 79:1141.
- Lindh off-Last E, Luxembourg B Evidence-based indications for thrombophilia screening. Vasa. 2008 Feb; 37(1):19–30.
- Lockwood, CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002; 99:333.
- Merriman L and Greaves M Testing for thrombophilia: an evidence-based approach Postgrad Med J. 2006. November; 82(973): 699–704.
- Roque, H, Paidas, MJ, Funai, EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. Thromb Haemost 2004; 91:290.
- Warren, JE, Simonsen, SE, Branch, DW, et al. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:281.
- Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.

Роль иммуностропной терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин: опыт клинического применения препаратов интерферона

И.В. РЕПИН,
С.А. ХЛЫНОВА,
Е.В. ЧЕРНЯЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ; ЗАО «Биокад»

*В настоящее время известно более 20 различных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта, среди которых у больных практически с одинаковой частотой встречаются как облигатные патогены (*T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, вирус герпеса, вирус папилломы человека), так и представители условно-патогенной микрофлоры (*C. albicans*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и др.) и их ассоцианты (10).*

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется более 150 млн новых случаев урогенитальных инфекций (УГИ), что придает сложившейся ситуации характер эпидемии (6, 9, 10, 11). Столь высокая заболеваемость УГИ обусловлена рядом факторов, среди которых наиболее важную роль играет, с одной стороны, частое стертое или бессимптомное течение, а с другой – неэффективность проводимого лечения. Неудачи в терапии УГИ могут быть связаны с резистентностью возбудителей к стандартным противомикробным препаратам, несоблюдением врачебных рекомендаций (низкой комплаентностью), особенностями

жизненного цикла патогена, повторным реинфицированием от полового партнера и т.д. В части случаев несостоятельными оказываются иммунологические механизмы защиты организма от действия патогена, что может быть обусловлено транзитным иммунодефицитом или свойствами микроорганизма (способность к внутриклеточному существованию, латентному персистированию, размножению в иммунных клетках и т.п.). Перечисленные факторы служат причиной частой хронизации УГИ, что влечет за собой повышение числа бесплодных браков, патологическое течение беременности, внутриутробную гипотрофию и инфицирование плода и, в конечном итоге, реализацию инфекционного процесса в раннем постнатальном периоде и росту неонатальной смертности (6, 10). Согласно современным данным, смертность новорожденных вследствие внутриутробной инфекции занимает второе место по частоте после родовой травмы.

Таким образом, УГИ являются острой медицинской и социально-экономической проблемой, требующей от практической медицины активного поиска новых эффективных терапевтических схем.

Любой инфекционный процесс (вирусной, бактериальной, грибковой или протозойной этиологии)

является своего рода соревнованием между патогеном и защитными механизмами макроорганизма, определяющим исход инфекционного процесса (8). В условиях хронического течения заболевания, сопровождающегося общими нарушениями иммунного гомеостаза, истощением иммунокомпетентных клеток, снижением выработки гуморальных факторов, борьба с инфекцией зачастую оказывается неэффективной даже в случае использования современных этиотропных агентов (9).

Именно поэтому с целью повышения эффективности стандартной противомикробной терапии УГИ в современных условиях принято использовать различные иммуностропные препараты: интерферон и его индукторы, интерлейкины, различные иммуностимулирующие препараты, полученные путем химического синтеза или представляющие собой компоненты бактериальной стенки, и др. Наиболее широкое распространение в гинекологии получили препараты экзогенного интерферона, его индукторы, а также иммуностимуляторы (3, 4, 10, 15, 17, 25, 30). При назначении лекарственных средств указанных групп необходимо учитывать различия в механизмах действия и скорости наступления иммуномодулирующего/иммуностимулирующего эффекта.

Так, в процессе иммунокоррекции в настоящее время часто используют как препараты, стимулирующие выработку эндогенного интерферона, так и сами цитокины. Индукторы стимулируют в орга-

В комплексной терапии ВПЧ препараты интерферона используются уже не одно десятилетие и зарекомендовали себя как лекарственные средства, существенно повышающие эффективность стандартного лечения.

низме синтез цитокинов, но этот синтез, естественно, выше в здоровых и малоповрежденных клетках. В случаях непосредственного инфицирования клеток иммунной системы, при глубоком угнетении функциональной активности иммунных клеток у больных (что характерно для любой хронической инфекции) применение индукторов ведет к дополнительной стимуляции пораженных клеток и не позволяет добиться достаточного иммуностимулирующего и корригирующего эффекта. Кроме того, многие индукторы быстрее разрушаются в организме, чем цитокины.

Следует отметить, что на практике в реализации индукционного механизма обнаруживаются свои «подводные камни». Во-первых, выработка эндогенного интерферона происходит достаточно медленно, и зачастую инфекционный агент размножается опережающими темпами. Во-вторых, потенциал клеток к выработке интерферона быстро иссякает (это особенно касается пораженных клеток), что существенно ограничивает защитные возможности организма. В-третьих, не существует однозначных данных о таргетном воздействии индукторов на одну лишь систему интерферона, в связи с чем нельзя с полной уверенностью утверждать, что прием средств, относящихся к индукторам интерферона, безопасен (3–5, 9, 14, 17, 57).

При использовании иммуностимуляторов, представляющих собой фрагменты бактерий, необходимо учитывать их относительно ограниченное воздействие на иммунную систему, направленное, в основном, на элиминацию внеклеточных микроорганизмов. Иммуностимулирующие препараты химического или животного происхождения обладают плеотропными эффектами, направленными прежде всего на повышение киллерного потенциала и создающие тем самым риск аутоагрессии в отношении собственных тканей. Именно поэтому большинство лекарственных препаратов иммуностимулирующего ряда не назначаются в период беременности и грудного вскармливания.

ИНТЕРФЕРОН И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Одними из наиболее изученных и широко применяемых экзогенных цитокинов являются препараты интерферона альфа.

Интерферон альфа (ИФН α) обладает противовирусным, опосредованным антибактериальным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием.

Противовирусное действие интерферона обусловлено его действием на различные стадии жизненного цикла вируса. Данный цитокин активирует ряд генов, ответственных за прямой противовирусный эффект. Данный эффект реализуется путем вовлечения ds-РНК-зависимой протеинкиназы Р (PKR), которая блокирует трансляцию вирусной мРНК и запускает апоптоз вирусинфицированной клетки через Bcl-2 и каспаза-зависимые механизмы (8). Другим механизмом противовирусного действия ИФН α является активация латентной РНК-эндонуклеазы, разрушающей вирусную РНК, а также семейства Мх-белков, которые препятствуют сборке вирусов.

Иммуномодулирующее действие ИФН α выражается в индукции экспрессии молекул МНС I класса, модуляции и повышении продукции антител, усилении клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и NK-клеток, ингибировании пролиферативной активности Т-лимфоцитов (8, 14). ИФН α способствует преимущественной дифференцировке Т-хелперов в Th1-лимфоциты, что снижает предрасположенность организма к аллергическим реакциям немедленного типа. Помимо этого, ИФН α препятствует апоптозу Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти и повышает активность NK-клеток и антигенпрезентирующих клеток. Особенности иммуномодулирующего действия ИФН α позволяют считать его важнейшим связующим звеном между компонентами врожденного и адаптивного иммунитета (5).

За счет стимуляции процессов фагоцитоза и повышения активности макрофагов и NK-клеток ИФН α оказывает опосредованное антибактериальное действие в отношении как внутри-, так и внеклеточных возбудителей и способствует амплификации эффектов антибиотикотерапии. В российских исследованиях установлено, что ИФН α в зависимости от дозы способен оказывать бактериостатические и бактерицидные эффекты (9).

ИФН α ограничивает рост опухоли, препятствуя синтезу опухолевых белков и ингибируя активность онкогенов, а также останавливая рост новых сосудов. Благодаря иммуномодулирующему действию (активация цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и др.) ИФН α повышает эффективность противоопухолевого надзора (3, 5, 8, 14).

Наиболее современным российским препаратом ИФН α в лекарственной форме суппозитории для ректального и вагинального введения является комплексный препарат Генферон®, производимый отечественной биотехнологической компанией «Биокад». Помимо интерферона Генферон® содержит аминокислоту таурин, оказывающую выраженное антиоксидантное, репаративное и метаболическое действие, а также местный анестетик бензокаин, эффективно купирующий болевой синдром, весьма характерный для пациентов, страдающих хроническими урогенитальными инфекциями.

Применение препаратов ИФН α в терапии хронических УГИ является патогенетически оправданным еще и потому, что ряд возбудителей данных заболеваний обладает супрессирующим действием как на иммунную систему в целом, так и на выработку интерферона в частности. В случае лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин предпочтительным является местное лекарственное воздействие, чего удается добиться при использовании интерферонсодержащих суппозиторий для ректального или вагинального применения. ➡

В настоящее время в России с этой целью используются следующие лекарственные средства: Кипферон®, Виферон®, Гиаферон® и Генферон®. За рубежом также применяются топические препараты интерферона (в виде кремов, гелей), однако их использование несколько ограничено ввиду недостаточной стабильности лекарственной формы (56).

Наиболее современным российским препаратом ИФН α в лекарственной форме суппозитории для ректального и вагинального введения является комплексный препарат Генферон®, производимый отечественной биотехнологической компанией «Биокад». Помимо интерферона Генферон® содержит аминокислоту таурин, оказывающую выраженное антиоксидантное, репаративное и метаболическое действие, а также местный анестетик бензокаин, эффективно купирующий болевой синдром, весьма характерный для пациентов, страдающих хроническими УГИ.

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ

Как уже упоминалось выше, большинство хронических инфекционных процессов поддерживаются способностью возбудителей тем или иным образом избегать иммунологического контроля, а также вызывать нарушения иммунного гомеостаза.

Интересными с этой точки зрения представляются заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Известно, что в зависимости от серотипа, которых для ВПЧ выделено уже более 100, инфекция может протекать в виде различных клинических вариантов (вульгарные бородавки, аногенитальные кондиломы, дисплазия шейки матки, папилломатоз наружных гениталий и т.д.). Сложность в осуществлении полноценного и эффективного иммунологического ответа на ВПЧ-инфекцию связана с особенностями жизненного цикла вируса.

ВПЧ строго эпителиотропен и поражает клетки эпителия эктодермального происхождения. ВПЧ не обладает цитопатическим действием в отношении кератиноцитов, в которых происходит его размножение, и не инфицирует эпидермальные антигенпрезентирующие клетки. Поскольку в течении ВПЧ-инфекции отсутствует фаза виремии, т.е. выхода вирусных частиц в кровоток, невозможным становится развитие полноценного системного иммунного ответа (2, 3, 13, 17, 30, 33, 56).

ВПЧ синтезирует специфические белки, которые помимо прямого онкогенного действия (стимуляция пролиферации и опухолевой трансформации клеток) способны оказывать

супрессирующее влияние на определенные звенья иммунной системы. Так, вирусный белок E7 блокирует большинство генов, индуцируемых ИФН α , и таким образом нейтрализует его противовирусную и противоопухолевую активность. Этот же белок инактивирует фактор активности ИФН α IRF, ингибирует экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости, тормозит созревание антигенпрезентирующих клеток. Белок E5 закисляет pH в эндосомах и препятствует процессингу и презентированию антигена дендритными клетками. Белок E6 ингибирует действие лимфокина IL-18, играющего важную роль в формировании Т-киллерного иммунного ответа. Немаловажной способностью ВПЧ является его угнетающее влияние на уровень эндогенного интерферона.

В комплексной терапии ВПЧ препараты интерферона используются уже не одно десятилетие и зарекомендовали себя как лекарственные средства, существенно повышающие эффективность стандартного лечения. В исследовании Howard D. и соавт. (30) изучались терапевтические эффекты применения ИФН α у больных с папилломатозом гениталий после проведения деструктивного лечения. Пациентам основной группы интерферон вводился внутрь поражений в дозе 1 000 000 МЕ 1 раз в 3 дня в течение 3 недель, в то время как больным из группы сравнения было проведено только деструктивное лечение и назначено плацебо (изотонический раствор). В результате проведенных лечебных мероприятий проявления папилломатоза исчезли у 48,5% больных, получавших интерферон, и только у 14,3% пациентов группы сравнения. Эффективность включения ИФН α в стандартное лечение рефрактерных поражений аногенитальной области, вызванных ВПЧ, подтверждена и в исследовании Raavonen J., в котором интерферон вводился подкожно в дозе 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель (33).

С целью изучения эффективности и безопасности препарата Генферон® в 2004 г. на кафедре дерматовенерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (ГИУВ МО РФ) проведено клиническое исследование, в которое было включено 60 женщин с диагнозом рецидивирующего генитального герпеса и сопутствующей микстинфекцией уrogenитального тракта. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, согласуются как с отечественными, так и зарубежными литературными источниками и свидетельствуют об ощутимом положительном влиянии топической интерферонотерапии в сочетании со стандартным противовирусным лечением на течение различных по тяжести форм генитального герпеса.

Таблица 1. Результаты исследования в основной группе и группе сравнения

Показатели	Группы	Опытная группа (n = 38)		Контрольная группа (n = 34)		Уровень достоверности
		Абс	%	Абс	%	
Digene-тест отрицательный		13	68,5	26	38	p < 0,01
Кольпоскопически – возврат к норме		16	42	10	29	p > 0,05
Цитологически*						
LSIL		6	16	20	59	p < 0,001
ASCUS		9	24	2	6	p > 0,02
HSIL		0	0	0	0	–
Норма		22	58	12	35	p < 0,05

* Ввиду выявления у одной пациентки опытной группы цервицита, затрудняющего интерпретацию результатов цитологического исследования, она была исключена из анализа по данному параметру.

В 2006–2007 гг. на базе ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий» было проведено сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности препарата Генферон® для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированных с ВПЧ высокоонкогенного риска. 40 женщин репродуктивного возраста с подтвержденным диагнозом интраэпителиального поражения шейки матки низкой степени (LSIL) и наличием ВПЧ высокоонкогенного риска были рандомизированы в две группы: I из 23 человек получала Генферон®, II из 17 человек – плацебо. Введение препарата в дозировке 500 000 МЕ или плацебо осуществлялось вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим назначением 1 раз в сутки через день в течение 3 месяцев.

По окончании лечения Рар-тест выявил регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки в 90,5% случаев в группе, получавшей Генферон (группа плацебо – 40%). Отрицательный результат Digene-теста был достигнут в 71,4% случаев (группа плацебо – 26,6%), при этом снижение количества ВПЧ у пациенток, принимавших Генферон®, выявлялось в 100% случаев (13). Результаты исследования представлены в таблице 1.

Немаловажным фактором неудач в лечении УГИ является частое выявление микст-инфекций, в частности ВПЧ и вируса простого

герпеса. Так же, как и в случае ВПЧ, вирус герпеса вызывает разнообразные нарушения в функционировании иммунной системы. Иммунопатологические механизмы при герпетической инфекции включают и недостаточно напряженный ответ в отношении персистирующего возбудителя, и неэффективную регуляцию специфического иммунитета. Вирус герпеса не только персистирует в иммунокомпетентных клетках, но и репродуцируется в них, что вызывает снижение их функциональной активности и, в конечном итоге, гибель. Кроме этого, вирус герпеса способен продуцировать ложные рецепторы интерферона, что обуславливает его недостаточную активность в условиях сохранения физиологической концентрации. Вирус герпеса угнетает процессы презентации антигена путем экспрессии молекул псевдо-МНС I класса, ответственных за развитие цитотоксического иммунного ответа (4, 9, 34).

Иммунологический статус больных герпетической инфекцией имеет свои специфические черты: характерно снижение общего количества лейкоцитов, уровня ИФН и CD4+, тенденция к снижению CD8+, CD16+, CD56+, накоплению ЦИК. Все указанные изменения делают элиминацию вируса невозможной и создают благоприятные условия для распространения и рецидивирования инфекции (4).

Результаты сравнительного двойного-слепого рандомизированного исследования (25) свидетельствуют об эффективности

препаратов интерферона в лечении рецидивирующего генитального герпеса. Было включено 37 больных в периоде ремиссии, не получавших на момент включения противовирусной и иммуносупрессивной терапии, частота рецидивов генитального герпеса у которых составляла 8 и более в год. Пациенты были разделены на 2 группы: основную, в терапии которой использовался ИФН α (подкожно) в дозе 3 000 000 МЕ или плацебо трижды в неделю в течение 3 месяцев. Время до развития рецидива в основной группе составило 35 дней (плацебо – 28), при этом 16,6% пациентов основной группы были свободны от рецидива в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе сравнения подобных явлений не наблюдалось (25).

С целью изучения эффективности и безопасности препарата Генферон® в 2004 г. на кафедре дерматовенерологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ проведено клиническое исследование, в которое было включено 60 женщин с диагнозом рецидивирующего генитального герпеса и сопутствующей микст-инфекцией уrogenитального тракта.

При клинико-лабораторном обследовании было обнаружено частое сочетание генитального герпеса с папилломавирусной инфекцией (22%) и уrogenитальным кандидозом (16%), что согласуется с данными литературы (Губанова Е.И., 2000; Зудин А.Б., 2000; Гладько О.В., 2003; Катханова О.А., 2003).





Длительность рецидива герпетической инфекции до и после проведенного лечения

Методом случайной выборки были сформированы 2 группы из 30 женщин, равнозначные по возрасту, тяжести проявлений и частоте рецидивов генитального герпеса.

I группа (30 женщин) с целью лечения острой герпетической инфекции получала ацикловир по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней в сочетании с Генферон[®] по 500 000 МЕ 2 раза в день вагинально в течение 10 дней. В последующем пациентки получали Генферон[®] вагинально по 500 000 МЕ 2 раза в день через 1 день в течение 5 месяцев с целью профилактики рецидивов.

II группа (30 женщин) с целью лечения острой герпетической инфекции получала Ацикловир по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней. В последующем пациентки получали Ацикловир 400 мг 2 раза в день ежедневно в течение 5 месяцев.

Основным показателем тяжести течения генитального герпеса является количество возникающих рецидивов. Данные о количестве рецидивов в процессе лечения (5 месяцев) и после лечения (7 месяцев) пересчитывались на 1 год. До лечения у пациенток I группы (Ацикловир + Генферон) количество рецидивов снизилось в 4,8 раза ($p < 0,05$), тогда как у пациенток II группы (Ацикловир) снизилось в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Длительность рецидива на фоне проводимой профилактической терапии статистически достоверно уменьшилась в обеих группах, в I группе с $15,1 \pm 1,09$ дня до $2,9 \pm 0,14$ дня, т.е. в 5,1 раза ($p < 0,05$), во II группе – с $14,9 \pm 1,04$ дня до $6,1 \pm 0,77$, т.е. в 2,4 раза ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Снижение числа рецидивов и уменьшение их продолжительности было достоверно более выражено в группе больных, получавших препарат Генферон[®] ($p < 0,05$).

Данные, полученные в ходе проведенного исследования, согласуются как с отечественными, так и зарубежными литературными

источниками и свидетельствуют об ощутимом положительном влиянии топической интерферонотерапии в сочетании со стандартным противовирусным лечением на течение различных по тяжести форм генитального герпеса (15, 50).

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА

Другой не менее важной и трудоемкой задачей практикующего гинеколога является лечение дисбиотических заболеваний влагалища – бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. В связи с широким и зачастую бессистемным назначением противомикробных и антимикотических препаратов, а также высокой частотой самолечения возбудители данных заболеваний в настоящее время характеризуются резистентностью в отношении большого числа лекарственных средств. Кроме того, неудачи в лечении кандидоза и бактериального вагиноза обуславливаются имеющимися дисфункциональными изменениями врожденного и адаптивного иммунитета.

Являясь синантропом, *S. albicans* может избежать иммунологического надзора со стороны хозяина, что позволяет данному микроорганизму персистировать на поверхности слизистых. Важнейшим фактором вирулентности кандид является их способность к обратимому «переключению» с одноклеточных дрожжевых форм в различные нитевидные формы, которые могут быть найдены в любых тканях организма. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дрожжевая форма – это своеобразная стадия покоя кандид, и вопрос о вирулентности данной формы все еще остается открытым (45).

Многолетний опыт исследования патогенеза кандидной инфекции позволяет сделать вывод о способности данного микроорганизма вызывать разнообразные нарушения в функционировании иммунной системы. Известно, что развитие любого инфекци-

В настоящее время препараты интерферона заняли важную нишу в лечении урогенитальной инфекции (УГИ) различной этиологии. И если раньше их применение было ограничено в связи с низкой переносимостью и неудобством лекарственной формы, то разработки последних лет позволяют использовать их у широкого круга больных, в том числе и у беременных женщин, начиная с 13 недели беременности. Высокая концентрация действующих веществ непосредственно в очаге поражения, активность в отношении основных возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, потребность в проведении иммунокоррекции, достоверная безопасность и простота использования обуславливают целесообразность включения суппозиторий с интерфероном (Генферон) в состав большинства существующих схем терапии УГИ.

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга (M±m; P)

Показатели / Группы		IL-1β	IL-8	TNFα	IFNγ	IL-4	IL-10
		pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg /ml	pg/ml	pg/ml
Контрольная группа		24,3 ± 5,7	15,3 ± 3,9	11,2 ± 3,1	11,1 ± 2,1	11,4 ± 2,8	8,3 ± 2,6
До начала терапии	СТ	20,2 ± 4,3	9,9 ± 2,8	7,9 ± 2	5,7 ± 1,3	18,8 ± 4,6	10,4 ± 3,1
	КТ	19,6 ± 4,6	7,8 ± 2,7	9,8 ± 2,3	5,6 ± 1,5	17,9 ± 5,5	11,6 ± 4,0
7-е сутки терапии	СТ	19,5 ± 4,2	8,2 ± 2,1	10,1 ± 2,9	5,9 ± 1,6	17,7 ± 5,7	11,8 ± 3,9
	КТ	66,1 ± 15,8	39,7 ± 7,9	17,7 ± 4,6	41,4 ± 8,5	10,6 ± 4,9	9,1 ± 4,6
1 месяц мониторинга	СТ	22,7 ± 5,1	8,0 ± 2,1	11,3 ± 7,1	6,9 ± 1,9	15,9 ± 3,5	12,5 ± 3,7
	КТ	27,8 ± 6,6	11,0 ± 2,8	7,1 ± 2,1	10,7 ± 2,9	6,3 ± 2,9	8,8 ± 3,1

Примечания: СТ – стандартная терапия, КТ – комбинированная терапия.

онного процесса, ассоциированного с *C. albicans*, коррелирует с переключением адаптивного иммунного ответа на Th2-путь. Это обуславливает не только повышенную аллергическую настроенность макроорганизма, но и неэффективность осуществляемого фагоцитоза, активность которого напрямую зависит от уровня Th1-цитокинов и подавляется Th2-цитокинами. Концепция о реципрокной регуляции между фагоцитарной системой и Т-клеточным компартментом может служить объяснением неполноценности системного иммунного ответа при грибковом поражении слизистых (45). Бесспорно одно – эффективную защиту в отношении кандидоассоциированных инфекций может обеспечить только полноценная интеграция между врожденным и приобретенным иммунитетом.

Эффекты топической интерферонотерапии у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) изучены в исследовании Боровикова О.В. и соавт., проведенном на базе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики Кубанского ГМУ в 2007 году. Всего в исследовании приняло участие 70 женщин: 40 пациенток с установленным диагнозом РВВК и 30 здоровых женщин (группа иммунологического контроля). Больные были рандомизированы в 2 равнозначные группы: 20 пациенток

получали стандартную системную терапию (итраконазол 200 мг 1 раз в течение 3 дней), у других 20 пациенток в дополнение к стандартной терапии использовались суппозитории Генферон® ректально в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в сочетании с ежедневным однократным вагинальным применением Генферона® в дозе 500 000 МЕ. Курс иммунотерапии составлял 5 дней.

В результате данного исследования установлено, что применение препарата Генферон® способствует активации системного и, в большей степени, местного иммунитета, что выражается в повышении фагоцитарной активности лейкоцитов, нормализации НСТ-стимулированного теста, увеличении CD4+, CD16+, CD56+, CD25+, HLA-DR и соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов, снижении концентрации IgE, повышении IL-1β, IL-8, IL-10 как в периферической крови, так и в цервикально-вагинальной слизи (таблица 2).

Исследуемая схема иммунокоррекции позволила снизить число рецидивов в основной группе в 6,32 раза (при месячном наблюдении) и в 7,96 раза (при наблюдении в течении полугода). Немаловажно и то, что применение Генферона® достоверно снизило интенсивность клинических проявлений РВВК: в 2,1 раза на 7 сутки, в 2,4 раза через 1 месяц, в 2,9 раза через 6 месяцев (16).

Не менее интересными представляются иммунологические изменения, возникающие при бактериальном вагинозе. Известно, что развитие данного заболевания ассоциировано со снижением количества молочнокислых бактерий во влагалище и усиленным ростом разнообразных условно-патогенных облигатных анаэробов (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobilincus* и др.).

Установлено, что в процессе жизнедеятельности *G. vaginalis* синтезирует специфический токсин – цитотоксин, играющий важную роль в вагинальной экосистеме. Цитотоксин может оказывать негативные эффекты в отношении различных иммунокомпетентных клеток. Так, например, в опытах *in vitro* доказано, что данный токсин в высоких дозах повреждает эндотелиальные клетки пупочной вены и лейкоциты человека. Предполагается, что именно цитотоксин токсически воздействует на эпителиоциты влагалища, вызывая их десквамацию и превращение в ключевые клетки. Кроме того, данное вещество ингибирует процессы хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов и угнетает воспалительный ответ в сочетании с другими ингибиторами лейкоцитарных функций, такими как сукцинат, продуцируемый в процессе жизнедеятельности иных облигатных анаэробов.

Важную роль в обеспечении эффективного иммунного ответа в отношении возбудителей бактериального вагиноза играет достаточный уровень IgA цервикальной слизи. Действие этого иммуноглобулина в случае бактериального вагиноза направлено как на противодействие эффектам цитолизина, так и на сам токсин. Однако эффективность подобной гуморальной защиты при бактериальном вагинозе зачастую оказывается неэффективной ввиду того, что анаэробы способны к выработке специфических IgA-активных протеаз (19). Все это вкуче со склонностью к хроническому рецидивирующему течению бактериального вагиноза создают необходимость включения иммунотропной терапии в стандартные алгоритмы противомикробного лечения.

В 2006 году на базе кафедры акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ с курсом ФУВ было проведено исследование клинической эффективности препарата Генферон® в сочетании с комбинированным препаратом Нео-Пенотран® у пациенток, страдающих бактериальным вагинозом (БВ).

Всего было включено 120 женщин в возрасте 18–45 лет: I группу составили 40 здоровых женщин (группа иммунологического контроля), II группу – 80 пациенток с установленным диагнозом БВ. Больные II группы были рандомизированы в две равнозначные подгруппы: основную, пациентки которой получали Нео-Пенотран®

по стандартной схеме в сочетании с препаратом Генферон®, который применялся вагинально в дозе 500 000 МЕ дважды в сутки в течение 10 дней, и группу сравнения, в которой применялся только Нео-Пенотран®.

После завершения лечения микробиологическая картина влагалищного мазка нормализовалась у пациенток обеих групп, концентрация лактобактерий восстановилась до нормы, стабилизировались уровни IL-1 β и IL-8. Через 1 месяц после лечения лабораторно подтвержденные рецидивы БВ зарегистрированы у 1 пациентки основной группы и 3 пациенток группы сравнения, через 6 месяцев – в 3 и 9 случаях соответственно. Столь существенные различия в частоте рецидивирования прежде всего обусловлены нормализацией иммунологического гомеостаза (1, 12).

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА У БЕРЕМЕННЫХ

Отдельную проблему в акушерско-гинекологической практике составляет эффективное и безопасное лечение УГИ у беременных. Известно, что инфекционные процессы во время беременности обуславливают большинство случаев неблагоприятных исходов: самопроизвольное прерывание, внутриутробное инфицирование плода, гипотрофию, некоторые врожденные пороки развития, реализацию инфекционного процесса в раннем постнатальном периоде и т.п. Главной проблемой терапии УГИ у беременных явля-

ется невозможность использования широкого ряда препаратов в связи с их токсическим действием на плод. В то же время общепризнанным является и тот факт, что беременность сама по себе характеризуется своеобразной иммуносупрессией (как врожденного, так и приобретенного звена), а в сочетании с хроническим течением той или иной инфекции создает дополнительные трудности для эффективного этиологически и патогенетически обоснованного лечения, в равной степени безопасного как для матери, так и для плода.

Имеющиеся у врачей опасения по поводу проведения иммунотропной терапии у беременных нельзя считать беспочвенными. Действительно, некоторые иммуноактивные препараты способны оказывать эмбриотоксические и тератогенные эффекты, что ограничивает их применение у данной категории больных.

Обращаясь к зарубежному опыту применения препаратов интерферона у беременных, можно сделать вывод об их относительной безопасности: так, в большинстве описанных в литературе случаев интерферон применялся у беременных с целью терапии онкогематологических заболеваний или хронических вирусных болезней печени. При этом интерферон вводился ежедневно в виде подкожных инъекций в дозе от 1 до 8 млн МЕ, продолжительность лечения варьировала от 1 месяца до всего срока беременности. Ни в одном из описанных случаев использование интерферона не вызвало патологии в течении беременности, внутриутробного страдания плода или рождения детей с пороками развития (18, 20–24, 26–29, 31, 32, 35–44, 46, 48, 49, 51–55). До настоящего времени зарубежными исследователями не изучались эффекты малых доз интерферона в терапии инфекционных заболеваний у беременных, что и дало возможность российским ученым стать пионерами в этой области.

Безопасность и эффективность применения препарата Генферон® в терапии урогенитальных ин-

Применение препаратов ИФН α в терапии хронических урогенитальных инфекций является патогенетически оправданным еще и потому, что ряд возбудителей данных заболеваний обладает супрессирующим действием как на иммунную систему в целом, так и на выработку интерферона в частности. В случае лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин предпочтительным является местное лекарственное воздействие, чего удается добиться при использовании интерферонсодержащих суппозиториев для ректального или вагинального применения.

Таблица 3. Осложнения гестации до и после лечения ИПП

Осложнения беременности	I группа		II группа		III группа	
	Абс., % До лечения	Абс., % После лечения	Абс., % До лечения	Абс., % После лечения	Абс., % До лечения	Абс., % После лечения
Угроза прерывания беременности в I и II триместре	11 (34,3)	4 (12,5)	14 (46,6)	4 (13,3)	23 (76,6)	5 (16,6)
Диффузное утолщение плаценты	14 (43,75)	11 (34,4)	14 (46,6)	5 (16,6)	10 (33,3)	5 (16,6)
Раннее старение плаценты	6 (18,8)	5 (15,6)	2 (6,6)	1 (3,3)	7 (23,3)	5 (16,6)
Низкая плацентация	2 (6,25)	2 (6,25)	2 (6,6)	–	1 (3,3)	–
Многоводие	3 (9,3%)	–	3 (10)	–	2 (6,6)	–
Маловодие	1 (3,1)	1 (3,1)	3 (10)	1 (10)	1 (3,3)	2 (6,6)
ФПН	–	–	1 (3,3)	–	1 (3,2)	–
ВПР (Киста сосудистого сплетения. Вентрикуломегалия)	–	–	–	–	1 (3,3)	–
Расширение межворсинчатых пространств плаценты	–	–	2 (6,6)	–	–	–

фекций у беременных во II и III триместре была изучена в рамках клинического исследования, проведенного на базе Московского областного НИИ акушерства и гинекологии в 2007 г.

В исследовании участвовали 92 беременных, страдающих УГИ. Было сформировано 3 сопоставимые группы:

I – 32 пациентки, получавшие Вильпрафен® 500 мг дважды в сутки 10 дней в комбинации с препаратом Генферон®, вводившимся вагинально в дозе 250 000 МЕ дважды в сутки в течение 10 дней;

II – 30 пациенток, у которых использовался Вильпрафен® 500 мг дважды в сутки 10 дней, свечи Тержинан® вагинально 10 дней, затем – Генферон®, вводившийся вагинально в дозе 250 000 МЕ дважды в сутки в течение 10 дней;

III – 30 беременных, получавших Вильпрафен® и Тержинан® по указанной схеме. При первичном обследовании УГИ, вызванная одним инфекционным агентом, была выявлена у 31,5% пациенток, в остальных случаях у включенных больных диагностировалась микст-инфекция. При этом у большинства беременных наблюдались патологические изменения шейки матки (нормальная кольпоскопическая картина зарегистрирована лишь у 21,7% больных). До начала лечения клинические симптомы воспалительного процесса были диагностированы у всех 100% пациенток.

Через 7 дней после начала лечения жалобы отсутствовали у 84,3% пациенток I группы, 93,3%

во II группе и 90,0% больных III группы. Повторное исследование методом ПЦР выявило сохранение возбудителя у 3,3% пациенток I группы и 6,2% пациенток, не получавших иммунотропного лечения.

Установлено, что все исследуемые схемы терапии оказывали благотворное влияние на течение беременности и сокращали частоту гестационных осложнений (таблица 3).

По окончании курса терапии выявлены следующие важные закономерности: у пациенток I и II группы отмечено повышение уровня IgA, уменьшение уровня IgG, в то время как у женщин, не получавших иммунотропной терапии, подобных изменений не выявлено.

За все время исследования ни у одной больной не было диагностировано нарушений в течении беременности, не регистрировалось случаев внутриутробного страдания плода или рождения детей с врожденной патологией. Все исследуемые схемы переносились пациентками хорошо и не вызывали развития побочных явлений (6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное лечение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин до сих пор является актуальным вопросом современной гинекологии. Трудности терапии данной группы заболеваний обусловлены существованием своеобразного порочного

круга, который поддерживается, с одной стороны, способностью возбудителей УГИ к своеобразному избеганию иммунологического надзора со стороны макроорганизма, а с другой – вызываемым ими же иммунологическим дефицитом.

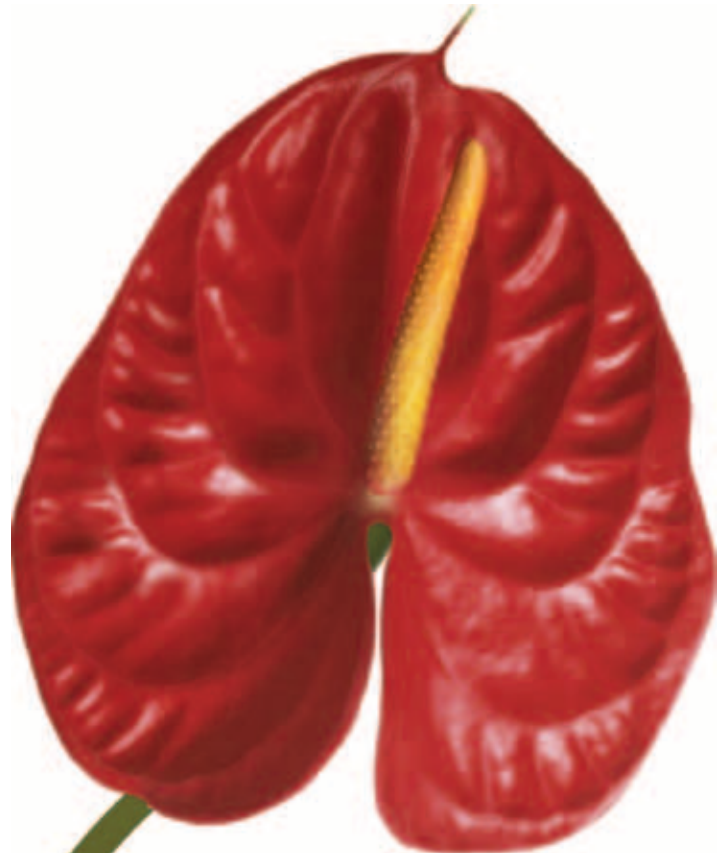
Проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии создает острую потребность в поиске новых эффективных лекарственных средств, позволяющих амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий.

В настоящее время препараты интерферона заняли важную нишу в лечении УГИ различной этиологии. И если раньше их применение было ограничено в связи с низкой переносимостью и неудобством лекарственной формы, то разработки последних лет позволяют использовать их у широкого круга больных, в том числе и у беременных женщин, начиная с 13 недели беременности. Высокая концентрация действующих веществ непосредственно в очаге поражения, активность в отношении основных возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, потребность в проведении иммунокоррекции, достоверная безопасность и простота использования обуславливают целесообразность включения суппозиториев с интерфероном в состав большинства существующих схем терапии УГИ.



Литература

- Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В. Комплексная терапия бактериального вагиноза с применением комбинированного препарата Генферон // АГ-инфо. 2006; №4.
- Доброхотова Э.Ю., Чернышенко Т.Д., Дорофеева Л.А. Особенности применения Генферона при проведении комплексного лечения фоновых и предракочных заболеваний шейки матки // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; №3.
- Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996.
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб, 2006.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Иммунотропная терапия урогенитальных инфекций у беременных // АГ-инфо. 2007; №2.
- Маринкин И.О., Трунов А.Н., Шаклеин А.В., Карпович Л.А., Хальзова Е.Я. Эффективность препарата Генферон в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска // АГ-инфо. 2006; №2.
- Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология. М.: Логосфера, 2007. 555 с.
- Петрунин Д.Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологической коррекции // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2009; №2.
- Серов В.Н., Кира Е.Ф. Гинекология. Руководство для врачей. М.: Литтера, 2008. 840 с.
- Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Флак Г.А. Современный метод лечения генитальных инфекций // АГ-инфо. 2006; №1.
- Серов В.Н., Гомберг М.А., Шаповаленко С.А. Современные возможности повышения эффективности лечения бактериального вагиноза // АГ-инфо. 2008; №1.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А. и соавт. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени препаратом Генферон // Эффективная терапия в акушерстве и гинекологии. 2008; №2.
- Фрейдлин И.С. От иммунорегуляции к иммунокоррекции // СПб., 1995. 28 с.
- Халдин А.А., Васильев А.Н., Баскакова Д.В. Виферон в комплексном лечении герпесвирусных поражений у ВИЧ-инфицированных пациентов // Cons. Med., Дерматология. 2007; №2.
- Ханферян Р.А., Боровиков О.В., Боровиков И.О., Закиева В.А. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным применением Генферона // Эффективная терапия в акушерстве и гинекологии. 2008; №3.
- Шперлинг Н.В., Венгерский А.И., Зуев А.В., Чукаева Л.М., Шперлинг И.А. Особенности применения индукторов интерферона у больных остроконечным кондиломатозом аногенитальной области // Казанский медицинский журнал. 2008; №8.
- Baer M.R., Ozer H., Foon K.A. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukemia. Br J Haematol 1992; 81: 167-9.
- Cauci S. Mucosal immune response and microbial factors in bacterial vaginosis // Old Herbon Un. Monography. 1999; V. 12: 23-27.
- Chard T., Craig P.H., Menabawey M. et al. Alpha interferon in human pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 93: 1145-9.
- Chard T. Interferon in pregnancy. J Dev Physiol. 1989; 11: 271.
- Crump M., Wang X.H., Sermer M. et al. Successful pregnancy and delivery during interferon therapy for chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 1992; 40: 238-9.
- Delage R., Demers C., Cantin G. et al. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon. Obstet Gynecol. 1996; 87: 814-7.
- Delmer A., Rio B., Bauduer F. et al. Pregnancy during myelosuppressive treatment of chronic myelogenous leukaemia. Br J Haematol. 1992; 82: 783-4.
- Eron L.J., Harvey L., Toy C., Santomauro D. Interferon in the prevention of genital herpes recurrence // Antimic.Ag. and Chemother. 1986; V. 30, 4.
- Evans A.T., Carandang G., Quilligan E.J. et al. Interferon responses in maternal and fetal mice. Am J Obstet Gyn. 1985; 152: 99-102.
- Ferrari V.D., Jirillo A., Lonardi F. et al. Pregnancy during alpha-interferon therapy in patients with advanced Hodgkin's disease. Eur J Cancer. 1995; 31: 2121-2.
- Haggstrom J., Adriansson M., Hybbinette T. et al. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the newborn immediately postpartum. Eur J Haematol. 1996; 57: 101-2.
- Hiratsuka M., Minakami H., Koshizuka S., Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. J Perinat Med. 2000; 28(5): 372-6.
- Howard D., Chaerles E., Kenneth A., Edwin A. Interferon alpha-2b for the treatment of genital warts // Am J of Obst. And Gyn., ISSN: 0002-9378, 1990.
- Iles R.K., Chard T. Enhancement of ectopic beta-human chorionic gonadotrophin expression by interferon-alpha. J Endocrinol. 1989; 123: 501-7.
- Imakawa K., Hansen T.R., Malathy P.V. et al. Molecular cloning and characterization of complementary deoxyribonucleic acids corresponding to bovine trophoblast protein-1: a comparison with ovine trophoblast protein-1 and bovine interferon alpha. Molec Endocrinol. 1989; 3: 127-9.
- Paavonen J. Subcutaneous interferon alpha in the treatment of refractory condylomata // Am Ven. Dis. Ass., ISSN: 0148-5717, 1990.
- Lawrence J., Harvey L., Toy C., Santomauro D. Interferon in the prevention of genital herpes recurrence // Antimic. Ag. and Chemother., Oct. 1986, p. 608-610.
- Lebon P., Girard S., Thepot F. et al. The presence of alpha-interferon in human amniotic fluid. J Gen Virol. 1982; 59: 393-6.
- Milano V., Gabrielli S., Rizzo N. et al. Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon. J Maternal-Fetal Med. 1996; 5: 74-8.
- Nephew K.P., McClure K.E., Day M.L. et al. Effects of intramuscular administration of recombinant bovine interferon-alpha during the period of maternal recognition of pregnancy. J Anim Sci. 1990; 68: 2766-70.
- Ozaslan E., Yilmaz R., Simsek H., Tatar G. Interferon therapy for acute hepatitis C during pregnancy. Ann Pharmacother. 2002 Nov; 36(11): 1715-8.
- Pardini S., Droë F., Murineddu M. et al. Interferon therapy and pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. Am J Hematol. 1993; 43:78-9.
- Perez-Encinas, Bello J.L., Perez-Crespo S. et al. Familial myeloproliferative syndrome. Am J Hematol. 1994; 46: 225-9.
- Petit J.J., Callis M., De Sevilla A.F. Normal pregnancy in a patient with essential thrombocythemia treated with interferon. Am J Hematol. 1992; 40: 80.
- Pons J.C., Lebon P., Frydman R. et al. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 7-10.
- Pulik M., Lionnet F., Genet P. et al. Platelet counts during pregnancy in essential thrombocythemia treated with recombinant interferon. Br J Haematol. 1996; 93: 495.
- Reichel R.P., Linkesch W., Schetitska D. Therapy with recombinant interferon alpha during unexpected pregnancy in a patient with chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1992; 82: 472-8.
- Romani L. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism // J. of Leukocyte Biol. 2000; 68: 175-179.
- Ruggiero G., Andrea A., Zampino R. Normal pregnancy under inadvertent alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatology. 1996; 24: 646.
- Sakata H., Karamitsos J., Kundaria B. et al. Case report of interferon alfa therapy for multiple myeloma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 217-9.
- Schalue-Francis T.K., Farin P.W., Cross J.C. et al. Effect of injected bovine interferon-alpha on estrous cycle length and pregnancy success in sheep. J Reprod Fertil 1991; 91: 347-56.
- Shpilberg O., Shimon I., Sofer O. et al. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythemia. Br J Haematol. 1996; 92: 491-3.
- Shupack J., Stiller M., Davis L., Kenny C., Jondreau L. Topical alpha-interferon with dimethyl sulfoxide in the treatment of recurrent genital herpes simplex // Pharmacol. and treatment, Dermatol. 1992; 184: 40-44.
- Thornley S., Manoharan A. Successful treatment of essential thrombocythemia with alpha interferon during pregnancy. Eur J Haematol. 1994; 52: 63-4.
- Trotter J.F., Zygmunt A.J. Conception and pregnancy during Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol. 2001; 32(1): 76-78.
- Vermani K., Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. PSIT. 2000; 3(10): 359-64.
- Vianelli N., Gugliotta L., Tura S. et al. Interferon treatment in a pregnant woman with essential thrombocythemia. Blood 1994; 83: 874-5.
- Williams J.M., Schlesinger P.E., Gray A.G. Successful treatment of essential thrombocythemia and recurrent abortion with alpha interferon. Br J Haematol. 1994; 88: 647-8.
- Yliskoski M., Cantell K., Syrjänen K., Syrjänen S. Topical treatment with human leukocyte interferon of HPV 16 infections associated with cervical and vaginal intraepithelial neoplasias // Gynecol Oncol. 1990 Mar; 36(3): 353-7.
- Zbinden G., Emch E. Effects of Tilorone HCL, an oral Interferon-Inducer, on Leukopoiesis in Rats // Acta Haematol. 1972; 47: 49-58.



генферон®

*№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

Уникальный состав: ➔ **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

➔ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

➔ **Анестезин***
устранение боли,
зуда, чувства жжения

* Содержится в дозировках 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ.



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**А. П. ЧЕРДАНЦЕВ,
А. И. КУСЕЛЬМАН,**

Ульяновский
государственный
университет

А. А. ГУЩИНА,

Областная детская
клиническая больница,
г. Ульяновск

М. Н. СИНИЦЫНА,

Городская больница №2,
г. Ульяновск

М. П. КОСТИНОВ,

НИИВС им. И.И. Мечникова
РАМН, г.Москва

Д. ТАРБАЕВА,

ЦПК и ППС ГОУ
ВПО Читинская
государственная
медицинская академия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ПРОТИВ ГРИППА

Высокая эпидемическая заболеваемость гриппом в 2009–2010 году с объявлением экспертным комитетом ВОЗ чрезвычайной ситуации с пандемической угрозой показала особую уязвимость определенных групп людей перед высокопатогенным возбудителем инфекции.

Ещё в 2004 году было сделано предположение о возможном возникновении пандемии гриппа и тогда подобное развитие событий связывали с мутацией либо реассортацией некоторых подтипов вирусов гриппа (1).

Грипп, который циркулировал с высокой частотой в 2009–2010 году, относится к типу А (H1N1) и характеризуется более высокой контагиозностью, чем сезонный вариант. Коэффициент инфицирования оценивается в пределах 22–33%. Относительно новый вирус, распространяясь по планете, легко обменивается генетической информацией с вирусами сезонного и птичьего гриппа. Мутация вируса может значительно повысить его агрессивные свойства (2).

ходится на подростков, молодых взрослых и беременных. От 1% до 10% пациентов с клиническим проявлением болезни требуется госпитализация. Из числа госпитализированных людей от 10% до 25% нуждаются в проведении интенсивной терапии, у 2–9% регистрируется летальный исход. В целом от 7% до 10% всех госпитализированных пациентов составляют беременные женщины на втором или третьем триместре беременности (4). По сравнению со всем населением вероятность того, что беременным потребуются медицинский уход в палате интенсивной терапии, в десять раз выше (3).

В настоящее время в России хорошо отработана и эффективно проводится прививочная кампания против пандемического и сезонного гриппа. Используются зарубежные и отечественные высокотехнологичные препараты, созданные по субъединичной технологии. Накопленный предшествующий опыт и данные клинических испытаний вакцин, проведенных в США, Великобритании и России, показывают их безопасность и иммунологическую эффективность.

Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин при анализе безопасности вакцинации беременных от сезонного гриппа сделал вывод, что высокий риск заболевания гриппом для будущей матери и плода

с учетом минимального риска нарушений состояния их здоровья после вакцинации позволяет, на усмотрение врача, проводить вакцинацию от пандемического и сезонного гриппа (4). Вакцинация беременных против гриппа уже планомерно выполняется в некоторых странах Европы и Америки. В специальных предварительных исследованиях было показано, что современные субъединичные инактивированные вакцины не опасны для плода и не вызывают каких-либо нежелательных побочных эффектов. Помимо этого, при вакцинации беременных у 63% детей первых месяцев жизни сохраняется протективный иммунитет против гриппа, полученный трансплацентарно от матери (5).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Минздравсоцразвития РФ (информационное письмо № 15-4/3108-07 от 11.12.2009) вакцинацию против гриппа беременным женщинам рекомендуется проводить во втором и третьем триместрах беременности в осенне-зимний период. Особого внимания заслуживают женщины, относящиеся к группе риска по развитию тяжелых форм заболеваний и летальности, вызванных осложнениями гриппа (6).

В настоящее время в мире наступил постпандемический период. В ближайшие годы вирус А/Н1N1 Калифорния продолжит циркулировать в качестве сезонного ви-

В сообщениях стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации (SAGE) от 30 октября 2009 г. дается информация о том, что во всем мире большинство случаев заболевания гриппом А/Н1N1 Калифорния/07/2009 по-прежнему при-

руса. Несмотря на значительное снижение уровня эпидемической опасности, по-прежнему важно, чтобы национальные органы здравоохранения сохраняли бдительность, поскольку поведение вируса А/Калифорния/07/2009 в качестве сезонного нельзя прогнозировать. Существует большая вероятность того, что вирус по-прежнему будет несоразмерно поражать беременных и молодую возрастную группу людей. В последних сообщениях ВОЗ призывает национальные органы здравоохранения помнить о том, что будут возникать отдельные случаи заболевания и местные вспышки инфекции, и что в некоторых регионах такие вспышки могут оказывать значительное влияние на эпидемическую ситуацию (7).

Иммунизация против гриппа беременных в нашей стране имеет много неизученных аспектов, недостаточно информации по клинической и иммунологической безопасности отечественных вакцин. В данной работе приводятся первые

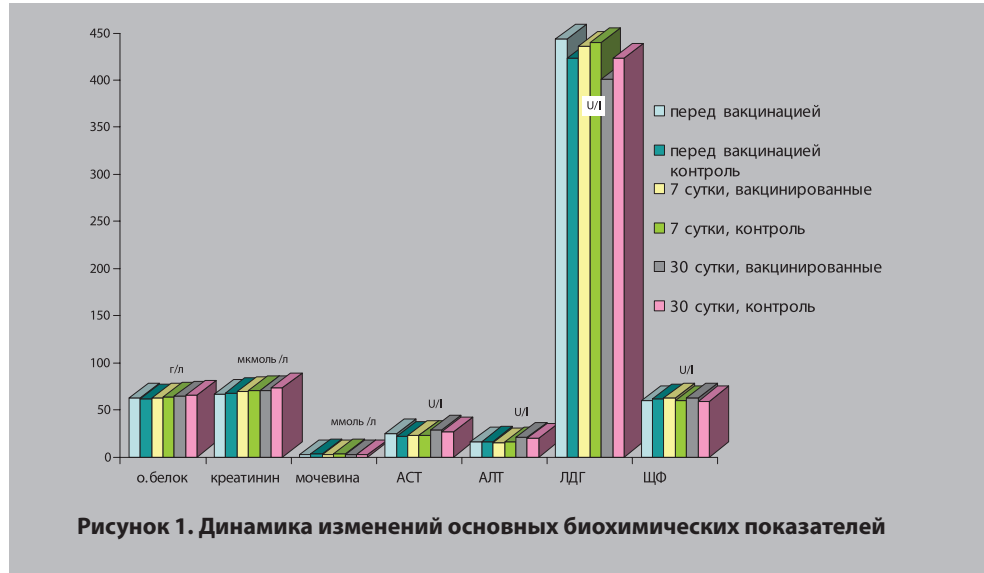


Рисунок 1. Динамика изменений основных биохимических показателей

результаты клинко-лабораторных особенностей вакцинации беременных отечественными препаратами против гриппа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 28 женщин в возрасте 19–35 лет на

втором триместре физиологически протекающей беременности. 1-я группа наблюдения – 16 женщин, которые вакцинированы современной отечественной субъединичной адьювантной вакциной МоноГриппол плюс (ООО ФК «Петровакс»); 2-ю группу наблюдения составили

Гриппол® Нео

Новый стандарт вакцинации

Первая в мире субъединичная адьювантная вакцина с клеточной технологией получения антигенов

Содержит только высокоочищенные антигены вирусов гриппа и иммуноадьювант Полиоксидоний

Не содержит консервантов

Производится по мировым стандартам GMP

Индивидуальная шприц-доза. Специальная атравматичная игла для безболезненной вакцинации

Новая технология позволяет:

- производить еще более безопасную вакцину
- прививаться лицам, страдающим аллергией на белок куриного яйца (ранее основное противопоказание к вакцинации)
- производить вакцину, не содержащую даже следов антибиотиков



Телефон горячей линии:
(495) 768-8150
www.petrovax.ru

Группа Компаний
ПЕТРОВАКС

Препараты будущего – сегодня

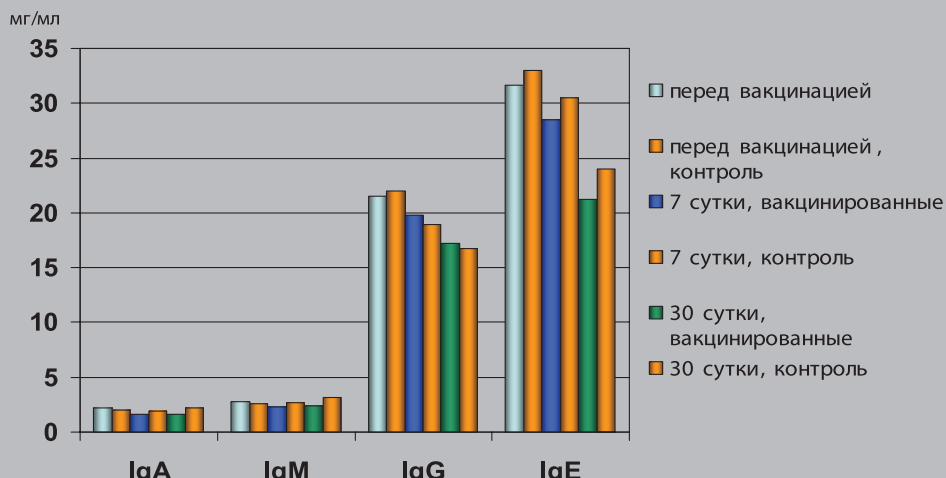


Рисунок 2. Динамика изменений уровня иммуноглобулинов

12 непривитых беременных такого же срока с аналогичным состоянием здоровья. Вакцина вводилась однократно в верхнюю треть плеча, подкожно, в дозе 0,5 мл.

Особенностью вакцины является технология получения очищенных протективных антигенов (H и N) из инактивированного вируса гриппа A/H1N1/Калифорния/07/2009, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуоадьювантом Полиоксидоний. Антигенный состав вакцины соответствует рекомендациям ВОЗ и ЕС для пандемической вакцины. Благодаря наличию в вакцине иммуоадьюванта,

содержание вирусных антигенов пандемического штамма снижено в 3 раза (до 5 мкг), что уменьшает потенциально возможные риски развития побочных реакций. Полиоксидоний обладает широким спектром иммуофармакологического действия, повышая иммуоогенность и стабильность вакцинных антигенов, модулирует иммуоологическую память.

Все женщины привиты с учётом добровольного принятия условий наблюдения и подписания информированного согласия. После вакцинации в дневнике самонаблюдения на протяжении 30 суток производилась оценка

возможных местных и системных реакций организма и последующий анализ субъективных и объективных изменений полученных результатов.

В комплексной оценке соматического здоровья использовались данные физикального обследования и лабораторного анализа. Для изучения возможного влияния вакцины на системы метаболического и иммуоологического гомеостаза в определённые сроки поствакцинального периода проводилось изучение основных биохимических маркеров крови и уровень ключевых цитокинов в спонтанном и стимулированном тестах. Кратность осмотров: до вакцинации, на 7 и 30-е сутки после вакцинации.

Статистический анализ достоверности полученных данных проводился с помощью непараметрического критерия Уайта (U).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Следует отметить, что 2/3 беременных имели риски течения беременности (угрозы прерывания, токсикозов, септических осложнений и внутриутробных инфекций). У 19 (из 28) выявлялись ДНК-маркеры хронических урогенитальных инфекций, что в целом характеризует низкий уровень исходного состояния здоровья женщин.

Анализ раннего и позднего поствакцинального периода показал, что ни у одной из наблюдаемых

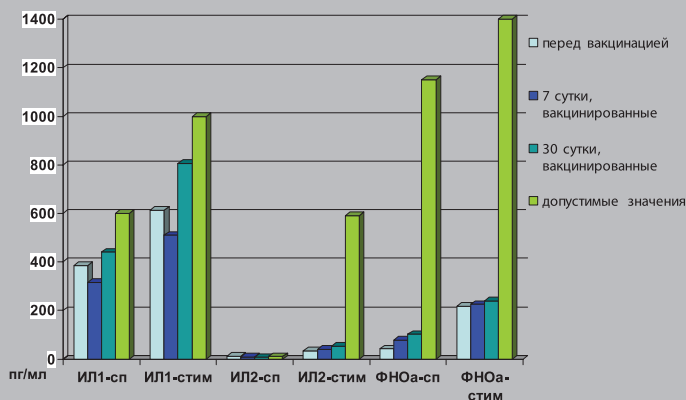


Рисунок 3. Динамика изменения уровня провоспалительных цитокинов

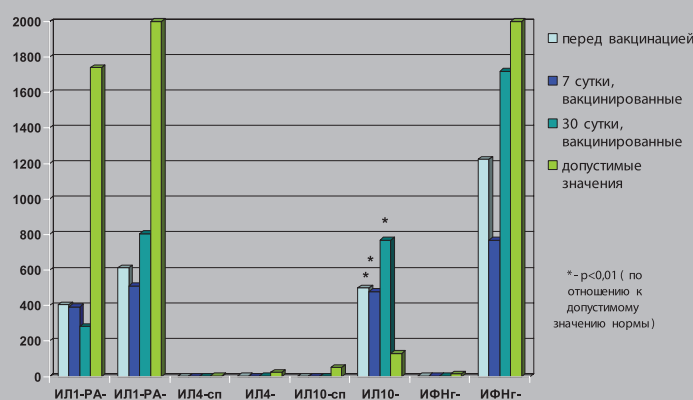


Рисунок 4. Динамика изменения уровня иммунорегуляторных цитокинов

женщин не отмечены местные реакции, что характеризует низкую аллергенность и высокую диффузионную способность препарата. Из системных реакций у вакцинированных беременных регистрировались: слабость, головокружение, головные боли (у 7 женщин в первые 5–7 дней после вакцинации). Аналогичная частота симптомов недомогания фиксировалась и во 2-й группе наблюдения (у 5 невакцинированных женщин).

В более отдаленные сроки (с 10 по 30 дни) отмечались боли в животе, неустойчивость стула, слабость и недомогание у половины наблюдаемых с одинаковой частотой в обеих группах сравнения. На 35–44 дни после вакцинации 6 беременных были госпитализированы в специализированные отделения по причине угрозы невынашивания с последующим сохранением беременности и дальнейшим наблюдением. Очевидно, что такое течение беременности невозможно связать с проведенной вакцинацией, поскольку при их предыдущей беременности также отмечалась угроза невынашивания.

Анализ лабораторных данных показал, что уровень основных биохимических маркеров (ЛДГ, ЩФ, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, общий белок) не имел каких-либо отличий от исходных значений в динамике на 7 и 30-е сутки после вакцинации ($p > 0,5$). Здесь хорошо просматривается высокая идентичность основных показателей метаболического гомеостаза (рисунок 1). Аналогично выглядели и значения лейкоформулы, без значимых различий у вакцинированных и невакцинированных беременных.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов у вакцинированных беременных не отличалось от аналогичных показателей в группе непривитых беременных (рисунок 2), что харак-

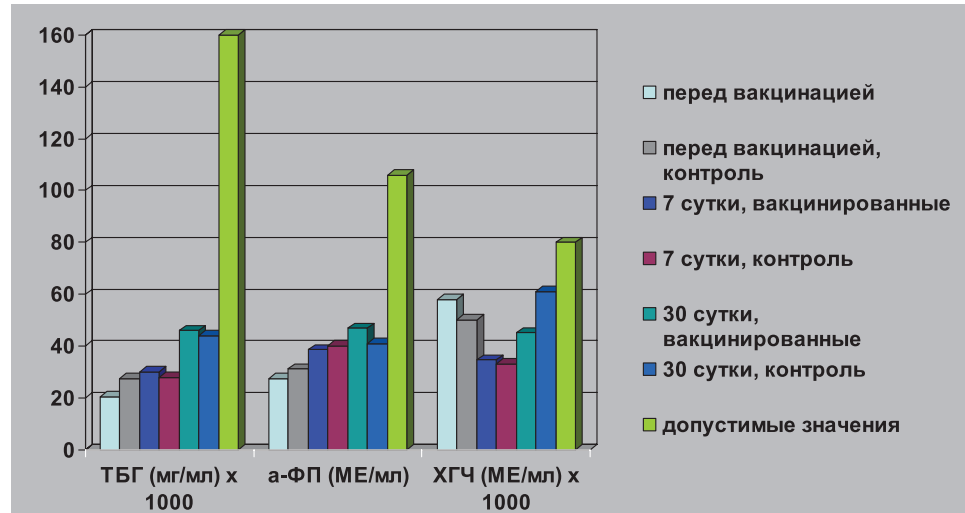


Рисунок 5. Динамика показателей пренатального скрининга развития плода

теризует отсутствие влияния вакцинации на напряженность общего гуморального иммунитета.

Изучение уровня цитокинов как в спонтанном, так и в стимулированном тестах также не показало существенных изменений у вакцинированных женщин по отношению к допустимым физиологическим параметрам. Не отмечено достоверных изменений в регуляции иммунного ответа, которые способны были бы вывести систему из стабильного состояния в провоспалительное или иммунодепрессивное направления (рисунки 3, 4).

Повышенный потенциал лейкоцитов к продукции ИЛ-10 в условиях митогенстимуляции ($p < 0,01$) оценивается как один из факторов физиологического ограничения иммунной активности на фоне нормально протекающей беременности.

Скрининг-мониторинг развития плода показал отсутствие прямого тератогенного влияния вакцины в поствакцинальном периоде на физиологическое течение беременности (рисунок 5).



Таким образом, предварительный анализ клинической переносимости вакцины против пандемического гриппа штамма А/Калифорния/07/2009(Н1N1)у МоноГриппол плюс у беременных по выраженности воздействия на общий метаболический и иммунологический гомеостаз женщин показывает сопоставимую с контрольной группой реактивность и демонстрирует высокую степень биологической и физиологической безопасности.

Литература

1. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики) / под редакцией О.И.Киселева, Ф.И.Ершова, В.П.Мальца, Т.В.Сологуб, М.Г.Поманцова. СПб. 2009. 44с. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/ru/index.html>
2. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/ru/index.html>
3. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091030/ru/index.html
4. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pregnancy/ru/index.html
5. K. Zaman, M.B., B.S., Ph.D., Eliza Roy, M.B., B.S., D.C.H., Shams E. Arifeen, M.B., B.S. etc./ Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants/ New England J. of Medicine. 2008; 359:1555–1564.
6. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/161>
7. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/ru/index.html

А.К. МЕЩЕРЯКОВА,
М.П. КОСТИНОВ,
О.В. КЫТЬКО,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ,
Е.Б. ФАЙЗУЛОВ,
А.А. ТАРБАЕВА,
Д.А. НИКОНОВА,
А.П. ЧЕРДАНЦЕВ

ГУ НИИВС
им. И.И. Мечникова РАМН,
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи
РАМН, Москва

Клинический эффект применения различных лекарственных форм ВИФЕРОНА у беременных с острой респираторной инфекцией

Актуальность проблемы острых респираторных заболеваний вирусной природы определяется их распространенностью, неуправляемостью, высокой контагиозностью, развитием транзиторных иммунодефицитных состояний после перенесенной болезни. При наличии транзиторных иммунодефицитов имеется тенденция к развитию рецидивирующих или хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Среди осложнений острых респираторных инфекций (ОРИ) у взрослых первое место занимают параназальные синуситы (1).

За последние 20 лет количество больных параназальными синуситами увеличилось в три раза, а удельный вес госпитализированных по поводу заболеваний околоносовых пазух возрастает ежегодно на 1,5–2% (2). Группу риска по заболеваемости ОРИ составляют дети, люди пожилого возраста и лица с нарушениями в состоянии здоровья, а также беременные женщины (3).

При беременности развивается перевес Th2 лимфоцитов, частично за счет индукции синтеза ИЛ-4 прогестероном. Клеточно-опосредованный иммунный ответ угнетен. Иммуносупрессия, как системная, так и локальная, реализуется за счет ряда гормонов и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР-бета). В процессе беременности активность естественных киллерных

клеток прогрессивно снижается и восстанавливается на 6–10 сутки после родов (4).

Таким образом, изменения, возникшие в различных звеньях иммунной системы, являются одним из основных факторов реализации вирусной инфекции у беременных, и, как следствие, приводят к развитию бактериальных осложнений, которые составляют немалую проблему из-за невозможности полноценной диагностики и медикаментозного лечения.

Цель работы – оценить клинические особенности течения острой респираторной инфекции у беременных на сроке гестации 14–26 недель, а также выявить частоту развития бактериальной инфекции ЛОР-органов на фоне перенесенного респираторного заболевания у данной категории пациентов. Определить клиническую эффективность препарата ВИФЕРОН, гель, содержащего 36 000 МЕ/мл интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного, при применении в ранние сроки развития острой респираторной инфекции у беременных женщин (в первые 24 часа заболевания) и при более позднем применении (через 48–72 часа) от момента заболевания препаратов ВИФЕРОН, гель и ВИФЕРОН, суппозитории ректальные, содержащие 500 000 МЕ интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2009 по март 2010 года было обследовано 49 беременных на сроке гестации 14–26 недель, пере-

несших острую респираторную инфекцию на этапе амбулаторного лечения под наблюдением отоларинголога, терапевта и акушера-гинеколога. В зависимости от давности начала заболевания все беременные были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 24 беременные, поступившие в первые сутки заболевания и получавшие при ОРИ базисную терапию в сочетании с интраназальным введением препарата ВИФЕРОН, гель, который назначался в первые 24 часа от начала заболевания 3 раза в сутки, в течение 10 дней. Предлагалось втягивать гель носом с поверхности шпателя в объеме 1 мл, содержащем 36 000 МЕ интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного. В течение 10 минут при положении пациентов лежа на спине гель распространялся на слизистую оболочку полости носа, носоглотки и задней стенки глотки.

Во 2 группу вошли 10 беременных, обратившихся через 48–72 часа от начала ОРИ. Они получали базисную терапию в сочетании с препаратом ВИФЕРОН, гель, интраназально (по схеме, указанной выше) и 3 раза в сутки в течение 10 дней ВИФЕРОН, суппозитории ректальные, по 500 000 МЕ, 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в сутки, через день, – 6 свечей.

Третью (контрольную) группу составили 15 женщин, получавших только базисную терапию:

1. Промывание полости натуральной стерильной изотонической морской водой 3–4 раза в день, 7–10 дней.

суппозитории мазь и гель **ВИФЕРОН**[®]

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

- **ВИФЕРОН**[®] вошел в список ЖНВЛС*
- **ВИФЕРОН**[®] отпускается по фиксированным ценам



ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D
ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ПИЕЛОНЕФРИТ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
ДИСБАКТЕРИОЗ
ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ
МЕНИНГИТЫ
КАНДИДОЗ
ГРИПП И ОРВИ

* жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами



ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Адрес: 125424 г. Москва, Волоколамское ш., Д. 73
Производство: 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, корп. А
ООО «ФЕРОН»
тел/факс (495/499) 193-3060, 646-1219 многоканальный
электронная почта: viferon@rol.ru
адрес web-сайта: <http://www.viferon.su>
информационный сайт: <http://www.interferon.su>





2. Обработка полости носа и зева раствором Мирамистина 3–4 раза в сутки, 7–10 дней.

3. 0,05%-ные сосудосуживающие капли в нос (по показаниям) 2–3 раза в день, 5 дней.

4. Полоскание глотки отваром ромашки, календулы, стерильной изотонической морской водой или Мирамистином 4–5 раз в день, 5–7 дней.

5. Системные антибактериальные препараты пенициллинового ряда, в случае развития бактериальных осложнений ЛОР-органов. У данных групп пациенток сравнивались степень выраженности интоксикационного и катарального синдромов с момента обращения до выздоровления по жалобам и данным инструментального осмотра отоларинголога. ЛОР-осмотр включал переднюю риноскопию, мезофарингоскопию, непрямую ларингоскопию. При обследовании регионарных лимфоузлов фиксировались размер, консистенция, болезненность, изменение цвета кожи над лимфатическими узлами. По данным объективного и субъек-

тивного осмотра степень тяжести течения ОРВИ оценивалась как легкая, средней тяжести и тяжелая.

Диагностика проводилась методом ПЦР в первые 72 часа с момента появления клинических симптомов. Забор клинических образцов со слизистой оболочки носоглотки осуществлялся гибким велюровым тампоном после предварительного освобождения полости носа от слизи с целью получения слущенных клеток эпителия слизистой оболочки носоглотки. Образцы замораживались и транспортировались для дальнейшего выявления и идентификации респираторных вирусов методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данная ПЦР-тест-система с детекцией в режиме реального времени позволяет одновременно выявить в клинических образцах основных возбудителей респираторных вирусных инфекций человека – вирусы гриппа А и В (ВГА и ВГВ), вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4-го типов (ВПГ 1, 2, 3, 4), аденовирусы (АДВ),

респираторно-синцитиальный вирус (РВС), риновирусы (РВ), энтеровирусы (ЭВ) и коронавирусы. Бактериальные осложнения со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, возникшие в результате перенесенной ОРВИ, диагностировались на основании объективного обследования и инструментального осмотра. В связи с невозможностью проведения во время беременности рентгенологического исследования околоносовых пазух, диагноз острый гнойный синусит ставился при наличии гнойного отделяемого в среднем носовом ходе и/или гнойного отделяемого, полученного в результате диагностической пункции верхнечелюстных пазух.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической картине течения ОРВИ у большинства беременных симптомы интоксикации проявлялись повышением температуры не выше 37,6 °С (у 87,7%), ознобом (у 12,2%), потливостью (у 57%), пульсирующей болью в височной области (у 18,4%), увеличением лимфоузлов (у 26,5%). У беременных всех групп со стороны ЛОР-органов отмечались жалобы: на ощущение сухости, жжения в носоглотке в 1 сутки заболевания – у 79,6%, на серьезные выделения из носа на 2–3 сутки заболевания – у 26,5% (из них у 22,4% – выраженная ринорея), на затруднение носового дыхания – у 81,6%, чувство першения, боль в глотке при глотании – у 79,6%, жалобы на сухой кашель в течение 1–2 суток заболевания – у 8,3% беременных. При передней риноскопии определялись: отек слизистой носовых раковин – у 81,6%, гиперемия слизистой полости носа – у 67,3%, слизистое отделяемое в среднем носовом ходе – у 26,5%; при фарингоскопии выявлялись инъекция сосудов мягкого неба – у 81,6%, гиперемия зева – у 100% беременных.

По данным ПЦР респираторная инфекция вирусной этиологии определялась в 40,8% наблюдаемых случаев. При этом определялись коронавирусы

в 35% положительных образцов, риновирусы составили 10%, РСВ – 10%, ВПГ – 2%, ВГА – 5%.

У пациенток 1-й группы установлена легкая степень течения острого респираторного заболевания, симптомы которого купировались к концу третьих суток. Параназальные синуситы диагностированы у 16,7% беременных с отрицательными ПЦР-тестами на вирусную этиологию ОРВИ.

У беременных 2-й группы отмечалось среднетяжелое течение острой респираторной инфекции, симптомы которой исчезли к концу 5 суток. У 40% беременных на 5 сутки от начала заболевания диагностирован острый гнойный синусит, в половине случаев сопровождавшийся острым гнойным средним отитом. В данной группе бактериальные осложнения встречались наиболее часто среди пациенток, перенесших ОРВИ с неподтвержденной вирусной этиологией, – у 75% (с выявленным возбудителем респираторной вирусной инфекции – у 25%).

В 3-й (контрольной) группе, получавшей только базисную терапию, без препаратов ВИФЕРОН, отмечалось среднетяжелое течение острой респираторной инфекции, симптомы которой также купировались к концу 5 суток. Однако осложнения в виде острого гнойного синусита были диагностированы на 5 сутки от начала заболевания у 53,3%. В данной группе бактериальные осложнения возникали в равной степени как у пациенток, перенесших ОРВИ вирусной этиологии, так и у пациенток с ОРВИ, вызванной другими возбудителями.

Выводы

На основании проведенных исследований можно установить, что применение препарата ВИФЕРОН,



гель, в первые 24 часа от начала ОРВИ способствует уменьшению развития бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей, а также более легкому клиническому течению заболевания. При обращении беременных позднее 48 часов от начала ОРВИ при назначении препаратов гель ВИФЕРОН и ректальные суппозитории ВИФЕРОН осложнения со стороны верхних дыха-

тельных путей зарегистрированы в пределах 30%, в то время как у беременных, получавших только базисную терапию, осложнения ОРВИ регистрировались в 46,7% случаев. Следовательно, перспективным является назначение препарата ВИФЕРОН в виде геля как на раннем этапе развития ОРВИ, так и с профилактической целью при контакте с больными респираторной инфекцией.



Литература

1. Волков А.Г., Трофименко С.Л. / Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР органов. Москва, 2007. 174 с.
2. Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Пискунов Г.З., Пискунов С.З. М., 2002. 309 с.
3. Ершов.Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. / Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? CONSILIUM MEDICUM Инфекция и антимикробная терапия, № 6, том 5. 2003. С. 129–134.
4. Алешкин В.А., Ложкина А.Н., Загородняя Э.Д. / Иммунология репродукции. Пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита, 2004. 79 с.

М.П. КОСТИНОВ,
О.В. КЫТЬКО,
В.П. АФИНОГЕНОВА

НИИВС им. И.И.Мечникова
РАМН, Москва

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВАКЦИНЫ АГРИППАЛ S1

14 здоровым беременным женщинам в возрасте 18–38 лет на сроке гестации 22–36 недель была проведена вакцинация против гриппа препаратом АГРИППАЛ S1, содержащим следующие штаммы: A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Florida/4/2006.

В поствакцинальном периоде общих и местных реакций не отмечено. Через 1 месяц после вакцинации уровень антител в защитных значениях ко всем трем штаммам вируса гриппа регистрировался у 13 из 14 беременных женщин.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Инфицирование вирусом гриппа во время беременности часто является причиной антенатальной гибели плода и новорожденного (5). В период, предшествующий эпидемии гриппа, увеличивается частота госпитализаций и снижение показателей здоровья беременных женщин (1, 4). Описано существенное увеличение госпитализаций, связанных с болезнями дыхательных путей среди женщин, которые были беременны в течение сезона гриппа в сравнении с годом до зачатия (1). Это свидетельствует о том, что беременность является независимым фактором риска для развития гриппозной инфекции. Перенесенный во время беременности грипп может привести к преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела. Недавно проведенное исследование установило также связь между гриппом у беременных женщин и частотой опухолей мозга или нейробластом у детей.

Физиологические изменения, происходящие при беременности, пред-

располагают к развитию серьезных осложнений при любой респираторной инфекции. В послеродовом периоде у женщин резервы легких снижены: потребление кислорода повышается на 15–25%, а функциональная остаточная емкость легких снижается. После 10 недель беременности объем сердечного выброса повышается на 1,5 л/мин, при этом увеличиваются частота сердечных сокращений и ударный объем у матери. Показано, что даже у женщин с неосложненной беременностью пневмония повышает риск преждевременных родов (4, 5).

Новорожденные и дети раннего возраста входят в группу повышенного риска по развитию осложнений и смерти от гриппа, но им противопоказана вакцинация против гриппа до 6 месяцев жизни в связи с тем, что они не могут выработать достаточный уровень защитных антител. Поэтому во время эпидемии гриппа примерно одна треть младенцев оказываются инфицированными вирусом гриппа в течение первых 6 месяцев жизни – в период, когда материнские антитела еще могут осуществлять защиту (1). Было установлено, что более высокие уровни антител против гриппа обнаруживаются в образцах пуповинной крови младенцев, рожденных матерями, которые были привиты в течение беременности, по сравнению с новорожденными от невакцинированных матерей (6).

В зарубежной литературе имеются многочисленные данные, свидетельствующие о передаче материнских антител плоду и новорожденному при вакцинации женщин во время беременности от управляемых инфекций, в том числе гриппа (1, 2). Вакцинация беременных обе-

спечивает появление у матери специфических антител, которые транспортируются через плаценту к плоду и новорожденному, что создает у ребенка защитный уровень антител к определенным инфекциям.

Однако единодушного мнения по вопросу необходимости плановой вакцинации беременных против гриппа нет. Совещательный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует проводить вакцинацию против гриппа здоровых беременных женщин (3). Взвесив все «за» и «против» вакцинации беременных, Американское агентство профилактики и контроля заболеваемости (CDC) и Американский институт акушеров и гинекологов (ACOG) выступают за проведение вакцинации в следующих случаях: 1) при высоком риске контакта с заболевшими; 2) когда инфекция представляет опасность для матери или плода; 3) если вакцинация не принесет вреда. Поскольку ежегодно гриппом болеют 10% взрослых и до 30% детей, избежать контакта с заболеванием практически невозможно. В связи с этим определение соотношения между риском, который несет грипп для беременной женщины и плода, и риском, связанным с применением вакцины, является ключевым моментом при принятии решения относительно иммунизации.

Безопасность инактивированной вакцины против гриппа была доказана при вакцинации беременных на разных сроках гестации (2). При введении в течение 7 лет 2291 дозы инактивированной вакцины против гриппа беременным пациенткам не наблюдалось никакого существенного увеличения неблагоприятных реакций среди матерей или младен-

цев (7). Проведенные исследования напряженности поствакцинального иммунитета при заборе крови беременных показывают, что иммунный ответ на введение противогриппозных вакцин у беременных не снижен и аналогичен таковому у небеременных женщин (8, 3).

В России проблеме вакцинации беременных против гриппа не уделяется должного внимания как со стороны органов здравоохранения, так и со стороны медицинского персонала. Только сложившаяся в 2009 г. сложная эпидситуация по гриппу А(H1N1)v и многочисленные случаи летального исхода заставили обратить серьезное внимание на проблему вакцинопрофилактики беременных в соответствии с давно существующими рекомендациями различных медицинских сообществ и ВОЗ. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка переносимости и иммуногенности субъединичной вакцины против гриппа АГРИППАЛ S1 у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2008 г. по декабрь 2009 г. было провакцинировано вакциной АГРИППАЛ S1 (вакцина противогриппозная трехвалентная субъединичная очищенная инактивированная, «Новартис вакцинс энд диагностика», Италия) 29 беременных во 2 и 3 триместре беременности в возрасте от 18 до 38 лет.

В 0,5 мл препарата содержатся культивированные на куриных эмбрионах расщепленные вирусы гриппа, представленные штаммами: A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2), B/Florida/4/2006. Вакцина вводилась внутримышечно в дельтовидную мышцу. Перед употреблением содержимое шприца доводилось до комнатной температуры. До вакцинации все женщины подписали информированное согласие. Перед вакцинацией беременную осматривал врач акушер-гинеколог, терапевт, оториноларинголог, иммунолог-аллерголог. Было проведено измерение температуры тела, артериального давления. У женщин, подлежащих вакцинации, беременность не была отягощена гинеколо-



гическим статусом и протекала без осложнений.

Уровень противогриппозных антител определяли до и спустя 1 месяц после вакцинации при помощи реакции торможения гемагглютинации (РТГА), как описано в МУ 3.3.2 1758-03. Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96), согласно которым должен выполняться по крайней мере один из трех критериев:

1. Сероконверсия (процент лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) не менее 40%;
2. Серопротекция (процент лиц с защитным титром антител до и через 21–28 дней после вакцинации) не менее 70%;
3. Кратность нарастания титров антител по сравнению с фоновой сывороткой не менее 2,5.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В поствакцинальном периоде не было отмечено ни местных, ни общих реакций. Беременность протекала физиологически, женщины чувствовали себя хорошо. В течение настоящей беременности до вакцинации у каждой женщины отмечалось от 2 до 4 острых респираторных вирусных инфекций. После вакцинации число эпизодов ОРВИ сократилось и наблюдалось всего у 20,6% беременных. Инфекция протекала в легкой форме, с однократным подъемом температуры от 37 до 37,4 °С, длительность заболевания не превышала 4 дней. Терапия ОРВИ включала орошение зева антисептическим раствором (Мирамистин), очищение полости носа и носоглотки изотоническим стерильным раствором морской воды (Маример, Аквалор, Физиомер, Отривин). С целью повышения местного иммунитета полости рта и зева этим женщинам назначался препарат Лизобакт согласно инструкции по применению. Серологическое обследование с целью оценки иммунологической эффективности вакцинации проводили, сравнивая уровень антител в парных сыворотках, взятых до прививки и

Таблица 1
Уровень серопротекции после вакцинации беременных препаратом Агриппал S1

Подтип вируса	Серии вакцинальных препаратов	Количество сывороток	Из них количество лиц с защитными титрами АТ	
			Абс. число	%
A/H1N1	Агриппал S1	14	10	71,4%
A/H3N2	Агриппал S1	14	8	57,1%
B/Florida	Агриппал S1	14	14	100%
Критерии СРМР				≥70

Таблица 2
Уровень серопротекции и кратность нарастания титра антител по группам

Подтип вируса	Препарат	Количество сывороток	Из них с 4-кратным приростом	Кратность прироста антител
A/H1N1	Агриппал S1	14	57,2%	8,85±4,4
A/H3N2	Агриппал S1	14	71,4%	3,14±1,05
B/Florida	Агриппал S1	14	71,4%	3,42±1,04
Критерии СРМР			>40%	>2,5

на 28-й день после вакцинации. Защитные титры антител ко всем трем штаммам вируса гриппа регистрировались у 13 из 14 вакцинированных (таблицы 1, 2).

Подсчеты числа лиц с защитными титрами антител (≥1:40) (серопротекция) показали, что у всех вакцинированных беременных уровень этих антител соответствует критерию СРМР. Наиболее иммуногенными оказались штаммы гриппа А/Н1N1 и В, где уровень серопротекции составил 71,4% и 100% соответственно. Кратность нарастания антител и доля лиц с 4-кратным и более приростом титра антител (уровень серопротекций) являются важными характеристиками иммунного ответа на вакцинацию. Из результатов следует, что для всех подтипов вируса гриппа наблюдалось увеличение титров антител значительно превышающее критерий СРМР. Число сероконвер-

сий к подтипу А/Н1N1 составило 57,2%; для подтипа А/Н3N2 – 71,4%; для типа В – 71,4%. Кратность прироста титра антител для всех штаммов вируса гриппа превышала критерий СРМР (таблица 2).

ВЫВОДЫ

Вакцинация беременных против гриппа субъединичной очищенной инактивированной вакциной АГРИППАЛ S1 не сопровождается развитием общих и местных реакций.

Вакцинация способствовала уменьшению частоты присоединения респираторных инфекций более чем у 70% беременных.

У 13 из 14 беременных в поствакцинальном периоде выработался защитный уровень антител, что может способствовать защите их младенцев от вируса гриппа в течение первых месяцев жизни.

В данной работе проведен анализ клинико-лабораторных особенностей вакцинации беременных женщин отечественной инактивированной пандемической субъединичной адъювантной моновакциной Гриппол плюс.

Для оценки возможного влияния вакцины на системы метаболического и иммунологического гомеостаза проводилось изучение основных биохимических маркеров крови и уровень ключевых цитокинов в спонтанном и стимулированном тестах в поствакцинальном периоде. Анализ клинической переносимости вакцины против пандемического гриппа штамма А/Калифорния/07/2009(Н1N1)v МоноГриппол плюс у беременных демонстрирует высокую степень биологической и физиологической безопасности при иммунизации беременных.



Список литературы

1. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 2007;176:463-8.
2. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. Vaccine 2003;21:3460-4.
3. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55 (No. RR-15): 32-33.
4. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. JAMA 1919;14:978-80.
5. Hartem T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K. et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189, N 6. – P. 1705–1712.
6. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother–infant pairs. Pediatr Infect Dis J 1987;6:398-403.
7. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. Immunizing agents. Littleton (MA): Publishing Sciences Group; 1977.
8. Yawn DH, Pyeatte JC, Joseph JM, et al. Transplacental transfer of influenza virus. JAMA 1971;216:1022-3.

МОЯ УВЕРЕННОСТЬ: АГРИППАЛ S1

НЕ СОДЕРЖАЩАЯ КОНСЕРВАНТОВ ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ
ВАКЦИНА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 6 МЕСЯЦЕВ

Высокая степень чистоты
Новые данные об эффективности
Хорошая переносимость



НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

 **NOVARTIS**
VACCINES

АГРИППАЛ S1
СУБЕДИННИЧНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВОАКУШЕРОВ-
ГИНЕКОЛОГОВ

Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Глубокоуважаемые коллеги!

Данный выпуск информационного письма РОАГ посвящен коррекции метаболизма эстрогенов, как профилактике пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы.

Гинекологи, маммологи, врачи общей практики сегодня придают особое значение ранней диагностике и профилактике пролиферативных процессов. Это связано с тем, что подобные заболевания в случаях их неукротимого процесса приводят женщин, с одной стороны, к необходимости использовать и постоянно менять гормональные препараты, обладающие большим количеством нежелательных побочных эффектов. С другой стороны, для лечения некоторых гиперпластических процессов показано оперативное вмешательство, что не гарантирует пациенток от рецидива.

И одна из самых тревожных ситуаций – это возможная трансформация пролиферации в онкологические заболевания.

Нарушениями, которые способствуют поддержанию пролиферации, являются дисбаланс ферментативных систем, отвечающих за метаболизм эстрогенов, иммунный дисбаланс, инфекционные агенты, снижение антиоксидантных свойств. Изучение этих проблем представляется особенно важным для решения органосберегающих методов лечения и профилактики пролиферативных процессов женской репродуктивной системы.

СУЩЕСТВУЮТ 3 ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ЭСТРОГЕНА:

- эстрон (E1),
- эстрадиол (E2),
- эстриол (E3).

У небеременной взрослой женщины эстрадиол является главным стероидом яичников. Эстрогена яичник секретирует в 2 раза больше, чем эстрадиола, причем активность первого составляет 10% от второго. Эстриол – наименее активный из 3 указанных эстрогенов и у небеременных женщин образуется лишь при метаболической деградации эстрогена и эстрадиола. Однако плацента производит значительные количества эстриола, и при беременности этот гормон играет важную роль. Непосредственными предшественниками эстрогена и эстрадиола являются андрогены (андростендион и тестостерон). Решающей стадией в синтезе эстрогена является ароматизация А-кольца с одновременным удалением метильной группы положения С-19. Это превращение катализируется ферментом ароматазой (P450CYP19), для него необходимы НАДФ и O₂, происходит оно в гладком эндоплазматическом ретикулюме. Основная

часть эстрогенов синтезируется гранулярными клетками из андрогенов, предоставляемых тканью оболочки. Малая часть эстрогенов вырабатывается клетками оболочки. Яичник – первичный источник циркулирующего эстрадиола, а эстрон поступает из ряда других источников. Кроме яичников кора надпочечников секретирует некоторое количество эстрогена, значительное количество этого эстрогена образуется в результате ароматизации андростендиона в других тканях. Жировая ткань является главной областью этого превращения и может стать клинически важным источником эстрогена.

После синтеза эстрогены поступают в системный кровоток. В системном кровотоке большая часть (95%) эстрогенов связывается с белком, который переносит гормоны (SHBG-sex hormone binding globulin – глобулин, связывающий половые гормоны). Связанные гормоны являются «оперативным» запасом организма и в случае возрастания потребности в них мобилизуются из связанного состояния, переходя в свободную форму. Лишь небольшая часть эстрогенов находится в свободном состоянии. Биологической активностью обладает только свободная форма гормона. Свободная фракция эстрогенов, благодаря липофильности легко проникает в клетку.

Но необходимо учитывать наличие в клетке 2 видов рецепторов к эстрогену, а именно альфа (ER α) и бета (ER β) изоформ. Взаимодействие эстрогенов с рецептором альфа приводит к активной стимуляции экспрессии эстроген-зависимых генов, в то время как взаимодействие с бета – к относительно более слабому пролиферативному сигналу.

Ранние этапы реализации гормонального эффекта – это изменение уровней метаболических процессов, протекающих в клетке через 1–24 часа или более после начала взаимодействия ее с гормоном. Наиболее значимыми являются ранние гормональные эффекты, сопряженные с увеличением общего количества структурных и функциональных белков в клетке и обуславливающее увеличение ее массы и размеров.

Поздние этапы реализации гормонального эффекта – это процессы, развивающиеся в клетках-мишенях после 24–48 часов от начала введения гормона. Наиболее ярко поздние события проявляются лишь при длительном и многократном введении гормональных веществ.

Существует спектр ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, – цитохромы P450 (CYP 450) и гидроксистероиддегидрогеназы (HSD).

(HSD)-ферменты, вовлеченные в конверсию стероидных гормонов посредством образования их гидроксипроизводных в положениях углерода 3, 5, 11, 17 и 20. Класс ферментов, осуществляющих присоединение гидроксильной группы в положении 17 эстрогена (E1), называются 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы (17 β -HSD). Биохимическая роль изоформы 17 β -HSD1 – конверсия E1 в более активный E2, тогда как 17 β -HSD2 преобразует E2 в E1 посредством элиминации гидроксильной группы. Наиболее активным стимулятором 17 β -HSD2 является прогестерон и его производные.

Метаболическая активность эстрогенов модулируется посредством особых ферментных

систем – цитохромов P450. Эти ферменты составляют основу монооксигеназной системы печени и катализируют образование гидроксипроизводных эстрогенов. Как субстрат, процесс может катализироваться разными цитохромами P450, и в зависимости от этого образуются разные, зачастую противоположные по своим свойствам метаболиты. Среди цитохромов в конверсию эстрогенов вовлечены изоформы CYP1A1 и CYP1B1. Первая форма катализирует присоединение гидроксильной группы в положении 2 углерода в молекуле эстрогена (E1) и образуется 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), тогда как вторая – в положениях 4 и 16 с образованием 16 α -гидрокси- и 4-гидроксипроизводных (16 α -OHE1 и 4-OHE1), причем 4-OHE1 образуется меньше, чем 16 α -OHE1. Вторая изоформа CYP1B1 является конститутивной, ее экспрессия все время стимулируется эстрогенами, которые фермент в свою очередь конвертирует в более активные метаболиты. Что касается первой изоформы, то она появляется при наличии «соответствующего» субстрата.

В процессах, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, важную роль играют не только сами эстрогены, но и их метаболиты. Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные).

2-гидроксиэстрон (2-OHE1) является антиэстрогеном: связываясь с эстрогеновыми рецепторами, он оказывает блокирующее действие и способен индуцировать апоптоз в клетках.

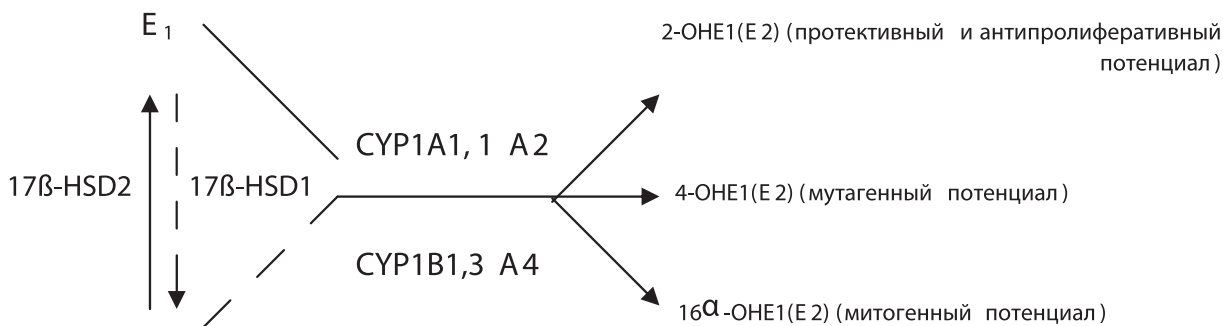
16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1) является мощным агонистом эстрогенов: необратимо и длительно связывается с эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает их постоянную стимуляцию, усиливает пролиферацию клеток, по своей активности он значительно превосходит 2-OHE1.

4-гидроксиэстрон (4-OHE1) является агонистом эстрогенов, так же как и 16 α -OHE1, но еще обладает способностью повреждать ДНК клеток через фермент тирозинкиназу.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА:

- **Гормон**
- **Комплекс гормон-рецептор**
- **Транспорт комплекса гормон-рецептор в ядро**
- **Взаимодействие с ДНК (энхансер, сайленсер)**
- **Индукция или репрессия синтеза белков**
- **Изменение количества белков (ферментов)**
- **Изменение скорости метаболизма (изменение функции клетки)**
- **Физиологический эффект эстрогенов.**

МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ:



Исследования уровней метаболитов 2-OHE1/16α-OHE1 (ИМЕ) проводилось при различных пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы, в частности раке тела матки, раке молочной железы. Во многих странах, включая США, с 2001 года проводится определение ИМЕ по моче с целью определения групп риска по развитию эстрогензависимых пролиферативных заболеваний и оценки эффективности коррекции эстрогенового баланса.

ДАННЫЕ УРОВНЯ МЕТАБОЛИТОВ

**Уровень 16α-гидроксиэстраона у здоровых женщин:
2–40 ng/ml (пременопауза), 0.6–10 ng/ml
(постменопауза).**

**Уровень 2-гидроксиэстраона у здоровых женщин:
4–100 ng/ml (пременопауза) 1 - 20 ng/ml
(постменопауза).**

**Индекс метаболитов эстрогена:
0.6–6 (у здоровых женщин в пре- и постменопаузе).**

**Средний уровень индекса метаболитов эстрогена
(2OHE1/16αOHE1):
2.3 (пременопауза), 2.0 (постменопауза).**

Однако нельзя не учитывать и неблагоприятные факторы внешней среды, способные также повлиять на пути превращения эстрогенов, такие как курение, контакт с инсектицидами и фталатами, потребление гормонов (в том числе и с продуктами питания), ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, стрессы, дефицит нутриен-

тов. В сочетании эти факторы способны запускать механизм пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы.

Учитывая огромные компенсаторные возможности организма, дисбаланс метаболитов эстрогенов может существовать длительное время без клинических проявлений, и выявить подобные нарушения можно толь-

ко с учетом специфических тестов. Клиническая значимость выявления нарушений баланса метаболитов эстрогенов крайне актуальна.

При неблагоприятном соотношении метаболитов 2/16α-OHE1 (ИМЕ) менее 2 и отсутствии пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы необходимо корректировать уровень ИМЕ выше 2, тем самым снизить риск возникновения этих заболеваний.

ОАО «ДИОД» представил новый парафармацевтический препарат Стелла. Он разработан на основе рекомендаций РОАГ под руководством президента, академика РАМН В.Н. Серова по использованию активных фитосоединений для регуляции и коррекции метаболизма эстрогенов. Основой являлся отчет Всемирного фонда исследования рака «Продукты питания и предупреждение рака: глобальная перспектива» (1995 г.), где рекомендованы вещества вторичного биосинтеза, полученные из лекарственных и пищевых растений, обладающие антипролиферативным, антимутагенным действием. В основе препарата лежит использование сразу потенциала 3 активных соединений, таких как индол-3-карбинол, 100 мг, эпигаллокатехин-3-галлат, 60 мг, изофлавоны сои, 60 мг.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ:

1. Стимулирование предпочтительного (2-гидрокси-) пути детоксикации эстрогенов:

- индол-3-карбинол;
- соевые изофлавоны (генистеин и дзадзеин).

2. Ингибирование нежелательных (16-гидрокси- и 4-гидрокси-) путей метаболизма эстрогенов:

- соевые изофлавоны.

3. Модулирование функции рецепторов женских половых гормонов:

- индол-3-карбинол;

- соевые изофлавоны;

- эпигаллокатехин-3-галлат.

4. Снижение активности ароматазы:

- эпигаллокатехин-3-галлат.

5. Уменьшение выработки белка, связывающего эстрогены:

- изофлавоны сои.

6. Предупреждение тонкокишечно-печеночной рециркуляции эстрогенов:

- изофлавоны сои.

7. Борьба с оксидативным стрессом:

- эпигаллокатехин-3-галлат.

Данный препарат прошел добровольную сертификацию на основе клинических испытаний и доказал эффективность как комплекс, способствующий нормализации обмена эстрогенов.

Распределение пациенток с патологией репродуктивной системы	
Диагноз	% пациенток
Фиброзно-кистозная мастопатия	20%
Миома матки, аднексит	13,3%
Аденомиоз, полип цервикального канала	16,6%
Миома матки и аденомиоз	26,6%
Миома матки, аденомиоз и мастопатия	23,3%

Все пациентки в течение 1 месяца принимали БАД Стелла, по 1 капсуле желтого цвета утром, по 1 капсуле зеленого цвета днем, по 1 капсуле красного цвета вечером во время еды в течение 1 месяца. Через 1 месяц после проведения исследования уровня метаболитов было решено продолжить прием БАД Стелла у пациенток с патологией репродуктивной системы еще в течение 2 месяцев.

Исследование уровня метаболитов эстрогенов у пациенток с патологией и относительно здоровых женщин							
Метаболиты	Исход	Ч/з 1 мес.	Ч/з 3 мес.	P*	Исход	Ч/з 1 мес.	P*
	патология	патология	патология	здоровые	здоровые		
16α-OHE	14,24± 2,0	9,09± 1,11	5,17 0,53	0,05	4,3± 1,39	3,04± 1,10	-
2-OHE	10,25± 1,3	17,5± 2,15	22,93 2,79	0,05	11,71± 1,6	19,5± 1,2	0,05
ИМЕ	1,43± 0,10	2,56± 0,12	4,43 0,9	0,05	2,35± 0,4	5,09± 0,5	0,05

Через 1,3 месяца на фоне приема БАД было выявлено статистически достоверное изменение значений метаболитов: увеличение значений 2-OHE и снижение 16α-OHE, также ИМЕ достоверно увеличилось. Не было выявлено зависимости значений уровней метаболитов от установленного диагноза.



Динамика оценки масталгии до и после использования БАД Стелла

Степень выраженности масталгии	Исход (% пациенток)	Через 3 месяца (% пациенток)
Выраженная боль	46,15	0
Умеренная боль	23,07	23,07
Слабая боль	0	15,3

Контрольное УЗИ молочных желез проводилось в те же сроки менструального цикла, что и исходное исследование. Через 3 месяца после приема БАД Стелла отмечалось по УЗИ уменьшение плотности тканей, исчезновение отека и изменения в кистах в сторону их уменьшения в размерах на 2–3мм (с 1,2–1,5 до 0,9–1,2 см в диаметре).

Исследование размера матки и узлов миом в исходе и после использования БАД Стелла

Данные УЗИ	Исход	Через 3 месяца	p
Объем матки, см ³	184 ± 4,1	168 ± 3,5	–
Объем миоматозных узлов, см ³	80,1 ± 3,6	72,4 ± 2,4	–
Передне-задний размер матки, мм	40,1 ± 2,7	37,2 ± 1,8	–

Большинство пациенток (87,5%) с миомой и аденомиозом предъявляли жалобы, у 3 пациенток с миомой диагноз поставлен после проведения УЗИ. При оценке клинических проявлений было выявлено уменьшение болей при менструации, объема кровопотери, сокращение дней менструаций, нормализация менструального цикла.

Клинические проявления до и после использования БАД Стелла

	Исход (% пациенток)	Через 3 месяца (% пациенток)	p
Боль, связанная с менструациями	70,83%	20,8%	–
Гиперполименорея	29,16%	12,5%	–
Дисменорея	62,5%	16,6%	–
Выделения до и после менструации	66,6%	37,5%	–

У 6 пациенток было выявлено повышение эстрадиола до использования БАД, при этом эти значения колебались от 458 000 пг/мл до 370 000 пг/мл (N в 1 фазу цикла 57.000–227.000 пг/мл), при повторном исследовании эстрадиола через 3 месяца после приема БАД отметилась тенденция к снижению эстрадиола – от 380 000 пг/мл до 343 000 пг/мл.

За весь период исследования не было выявлено нежелательных явлений: все пациентки отметили хорошую переносимость БАД.

Таким образом, через 1 месяц после приема БАД Стелла отмечалось увеличение уровня 2-ОНЕ и соотношение 2-ОНЕ/16α-ОНЕ у всех участ-

ников исследования: как у пациенток с патологией репродуктивной системы, так и у относительно здоровых женщин, что подтверждает эффективность и безопасность.


Рекомендации по употреблению БАД Стелла.

- Для профилактики гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы по 1 капсуле из каждого блистера курсом 1 месяц 1–2 раза в год всем практическим здоровым женщинам с целью коррекции возможных нарушений метаболизма эстрогенов на этапе клинического здоровья (компенсаторной и дезадапционной стадиях) и предболезни.

- В качестве вспомогательного (неосновного) средства в составе ком-

плексной терапии (гормональной, нейротропной, метаболической) гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы курсом по 2 капсуле из каждого блистера в течение 1–3 месяцев с целью нормализации метаболизма эстрогенов, что практически не превышает верхние допустимые уровни потребления активных веществ.

Используя потенциал активных фитосоединений, полученных вторичным синтезом можно проводить коррекцию, профилактику многих заболеваний репродуктивной сферы и включать в комплекс лечебных мероприятий, без побочных эффектов и осложнений, присущих гормональному лечению.

Российское общество акушеров-гинекологов
 Президент РОАГ – Академик РАМН проф. Серов В.Н. 

Материалы для РОАГ представлены ОАО «ДИОД», АНО «СанПитКонтроль», март 2009 г.



СТЕЛЛА



РАЗРАБОТАНО ПРИ УЧАСТИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ - ГИНЕКОЛОГОВ

Негормональный препарат СТЕЛЛА реализует комплексный подход, воздействуя сразу на все пути метаболизма эстрогенов.

Индол-3-карбинол

- способствует образованию "хороших" метаболитов эстрогенов 2-OHE1 вместо "плохих" 16 альфа-OHE1;
- уменьшает проявление дисплазии шейки матки, в том числе, ассоциированные с вирусом папилломы человека.
- тормозит процессы злокачественного перерождения в клетках, инфицированных вирусом папилломы человека;
- способствует апоптозу (гибели) предраковых и раковых клеток;
- повышает защиту клеток от канцерогенов.

Эпигаллокатехин-3-галлат

- усиливает действие индол-3-карбинола;
- блокирует рецепторы к эстрогену в тканях-мишенях, снижая риск развития гормонозависимых опухолей;
- избирательно уменьшает скорость роста сосудов новообразованиях, препятствуя их дальнейшему развитию;
- обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Изофлавоны сои (генистеин и даидзеин)

- способствуют образованию "хороших" метаболитов эстрогенов 2-OHE1 вместо "опасных" 4-OHE1 и "плохих" 16 альфа-OHE1;
- стимулируют синтез белка, связывающего половые гормоны, тем самым способствуя стабилизации гормонального фона в организме.

СТЕЛЛА разработана для*:

- улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы;
- нормализации обмена эстрогенов;
- уменьшения риска возникновения гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы: мастопатии, миомы матки, эндометриоза.

*Сертификат соответствия №АА01.01.RU.Ф.000209.07.10 от 07.07.2010 г.

Не является лекарством. СГР №77.99.23.3.У.7553.8.0

Производитель: Открытое акционерное общество Завод экологической техники и экопитания "ДИОД"



План научно - практических мероприятий Государственного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова на второе полугодие 2010 года

- 
- | | |
|-----------------------|---|
| 1 октября 2010 г. | Межвузовская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения С.В. Курашова «Проблемы реформы здравоохранения» |
| 05-07 октября 2010 г. | IV Съезд научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России. Научно-практическая конференция «Лабораторная наука – практике: первое десятилетие XXI века» |
| 13 октября 2010 г. | II Всероссийская научная школа для молодежи «Современные достижения в онкологии» |
| 14-15 октября 2010 г. | VI научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Лучевая диагностика и научно-технический прогресс» |
| 14-15 октября 2010 г. | I Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора А.И. Иванова «Ивановские чтения» |
| 19-22 октября 2010 г. | VII Съезд Научного общества нефрологов России «Нефрология сегодня» |
| 20-21 октября 2010 г. | II Конгресс международного общества фундаментальных и клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ
1. Научно-практическая конференция «Генерики в странах СНГ: проблемы и перспективы»
2. Международный семинар «Персонализированная медицина в клинической фармакологии» |
| 28 октября 2010 г. | Научно-практическая конференция и специализированная выставка «Междисциплинарные аспекты взаимодействия акушеров-гинекологов, урологов и венерологов» |
| 02-03 ноября 2010 г. | Научно-практическая конференция и специализированная выставка «Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней» |
| 18-19 ноября 2010 г. | V Научно-практическая конференция и специализированная выставка «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» |
| 24-25 ноября 2010 г. | Научно-практическая конференция, посвященная 90-летию ИМПитМ «Актуальные проблемы паразитарных болезней» |
| 09 декабря 2010 г. | Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка «Новое в гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии «Василенковские чтения» |
| 17-18 декабря 2010 г. | Научно-практическая конференция, посвященная 120-летию Клиники нервных болезней и специализированная выставка «120 лет Московской школе неврологии: прошлое и будущее» |



Группа компаний «Медфорум»



Группа компаний «Медфорум» работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года и является экспертом в области образовательных программ (конференций, лекций, тренингов), освещения сателлитных симпозиумов на конгрессах, консалтинга и промоакций для врачей основных специализаций.

В рамках национального проекта «Здоровье» группой компаний «Медфорум» совместно с министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами России создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.

К сфере реализации данного проекта относятся организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России, и издание серии журналов для практикующих врачей «Эффективная фармакотерапия», «Вестник семейной медицины», «Аптечный бизнес».

Линия журналов «Эффективная фармакотерапия» выходит с 2005 года по следующим направлениям:

- урология,
- эндокринология,
- акушерство и гинекология,
- неврология и психиатрия,
- кардиология и ангиология,
- педиатрия,
- онкология, гематология и радиология,
- гастроэнтерология,
- дерматовенерология,
- пульмонология и оториноларингология

Тиражи от 12 тыс. до 20 тыс. экземпляров.

Бесплатное распространение на всех ведущих медицинских мероприятиях, по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, прямая адресная рассылка лечащим врачам по всей стране.

Группа компаний
«Медфорум»
+ 7 (495) 234-07-34

СОХРАНИ

КРАСОТУ

ЗРЕЛОСТИ



ЛЕЧЕНИЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- ~ Быстро купирует невроvegetативные и психоэмоциональные симптомы
- ~ Нормализует гормональный статус
- ~ Не оказывает пролиферативного действия на матку и молочные железы

Схема применения:

По 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи. Курс приема непрерывный, длительный

