

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

23
2014

*акушерство и
гинекология №2*



Лекции для врачей

Преимущества и недостатки методов скрининга
рака шейки матки

Препараты гиалуронидазы в акушерстве
и гинекологии

Клинические исследования

Поведенческая терапия у беременных
с нарушениями мочеиспускания

Недостаток магния как причина развития
соматических заболеваний у женщин
репродуктивного возраста

Диеногест в комплексном лечении эндометриоза

Медицинский форум

Антибактериальная терапия инфекций,
передаваемых половым путем: международные
и отечественные рекомендации



АКЦИЯ!

Уважаемые коллеги!

ЗАО «Пенткрофт Фарма» спешит предложить Вам

антикризисные цены

на комплекты для проведения
медикаментозного аборта.



КОМПЛЕКТ

425**

рублей/комплект от 500 шт.

450**

рублей/комплект от 100 шт.

550**

рублей/комплект от 50 шт.

650**

рублей/комплект до 50 шт.

**Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости

Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы можете у менеджеров ЗАО «Пенткрофт Фарма» по многоканальному телефону

(495) 788-77-46

а также получить предварительную информацию на сайте:

www.ru486.ru, www.misoprostol.ru

DISCOVERYMED

VII Междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

с симпозиумами: «Мужское здоровье»
и «Заболевания шейки матки»



28-29 мая 2014 г.

с 9.30 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

МАСТЕР-КЛАССЫ

«Кольпоскопия и патология шейки матки»
с демонстрацией деструктивных методов лечения
на муляжах и разбором клинических ситуаций
и «Лазерное омоложение влагалища:
косметологическая процедура или лечение?»
с демонстрацией клинических случаев

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 18 апреля 2014 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте urgyn@yandex.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).
Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.



Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»,
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>





**Комитет по здравоохранению г. Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Европейское общество по сексуальной медицине
Европейское общество по урогенитальной и реконструктивной хирургии**

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ И СЕКСУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

«ВСТРЕЧА НА НЕБЕ»

21–22 августа 2014 г.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

В рамках симпозиума приглашаем вас принять участие в:

- VII Профессиональном практикуме по урогенитальной хирургии;
- IV Научно-практической конференции «Репродуктивная и сексуальная медицина – медицина качества жизни»;
- IV Специализированной выставке медицинского оборудования, технологий и фармпрепаратов «Репродуктивная и сексуальная медицина – 2014»;
- II Эксперт-митинге «Лидер мнения» по эндоскопической и лапароскопической урологии, актуальным проблемам урогенитальной хирургии, урогинекологии;
- I Мультидисциплинарном форуме «Репродуктивная и сексуальная медицина – взгляд со всех сторон».

Основные научно-практические проблемы: эректильная дисфункция; мужское бесплодие; преждевременная эякуляция; болезнь Пейрони; ГАМП; заболевания предстательной железы и придаточных половых желёз; гормоны в сексуальной медицине; факторы риска сексуальной дисфункции; диагностика, лечение и профилактика сексуальных расстройств; фармакология и фармакотерапия сексуальных расстройств; психодинамика и сексуальная мотивация; хирургия полового члена и женских наружных половых органов; хирургия уретры; инновации и компьютерные технологии в урологии, репродуктивной и сексуальной медицине; актуальные вопросы лапароскопической и эндоскопической урологии.

Формат мероприятия: посвящен обсуждению широкого спектра вопросов профилактики, диагностики и консервативной терапии заболеваний половой сферы, а также планируются выставка, презентации и показательные операции по современным методам хирургического лечения заболеваний генитоуринарной области и тазового дна с прямыми видеотрансляциями из операционной, а также в рамках форума – II Эксперт-митинг «Лидер мнения» по урогенитальной хирургии, эндоскопической и лапароскопической урологии.

Впервые в рамках симпозиума: проводится I Мультидисциплинарный форум «Репродуктивная и сексуальная медицина – взгляд со всех сторон». Задачами форума являются сближение позиций общероссийского медицинского подхода и международного опыта в комплексном решении социально значимых вопросов качества жизни мужчин и женщин, поставленных государством и обществом перед мультидисциплинарным общеврачебным сообществом. Реализация общероссийских государственных программ «Демография России» и «Активное долголетие с высоким качеством жизни населения России» с целью совершенствования медицинской помощи населению репродуктивного возраста и людей старшей возрастной группы для урологов, гинекологов, эндокринологов, онкологов, терапевтов, кардиологов, геронтологов, сексологов, психотерапевтов и неврологов.

По вопросам организации симпозиума, оргвзноса, туризма, рекламы и участия медицинских компаний в выставке обращаться к Екатерине Кундик, +7 (383) 249-40-25, e-mail: kundik@nicko.ru

Председатель оргкомитета: главный врач СПб ГБУЗ «МСЧ №18» («Клиническая больница имени Святителя Луки») Попов Сергей Валерьевич, +7 (812) 576-11-00, факс: +7 (812) 576-11-55, +7 (921) 946-29-32, e-mail: doc.popov@gmail.com

По вопросам тематики докладов, организации видеопрезентации и показательных операций обращаться к координатору проекта: Алиев Роман Тофикович, +7 (903) 948-48-48, e-mail: romanaliev@yandex.ru

Эффективная
фармакотерапия. 23/2014.
Акушерство
и гинекология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»:

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 20 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Лекции для врачей

П.Р. АБАКАРОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА
Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки 6

Клинические исследования

О.А. ГРОМОВА, О.А. ЛИМАНОВА, И.В. ГОГОЛЕВА, Т.Р. ГРИШИНА,
А.Н. ГРОМОВ, Е.Ю. ЕГОРОВА, А.Г. КАЛАЧЕВА, Н.В. ПРОЗОРОВА,
И.Ю. ТОРШИН, И.С. САРДАРЯН, В.А. СЕМЕНОВ, Н.В. ЮДИНА
Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском
соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами
интеллектуального анализа данных 10

M.W. KIM, S.-C. HONG, J.S. CHOI, J.-Y. HAN, M.-J. OH, H.J. KIM,
A. NAVA-CAMPO, G. KOREN
Гомоцистеин, фолаты и исходы беременности 24

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА
Нарушение мочеиспускания у женщин во время беременности:
факторы риска 32

М.М. СОНОВА, А.В. ЛАСКЕВИЧ, Н.М. ШАМУГИЯ
Эволюция гормональной терапии эндометриоза 38

А.В. МИРОНОВА, Г.Ф. КУТУШЕВА
Использование препарата Мирамистин® в лечении неспецифических
вульвовагинитов у девочек 44

Клиническая эффективность

В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ
Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту,
в гинекологии 50

Медицинский форум

Всемирный конгресс по вопросам ИППП и СПИДа – 2013
Сателлитный симпозиум компании Astellas Pharma Europe B.V.
Новое в терапии бактериальных ИППП: международные
и отечественные данные 56

Научно-практическая конференция «Охрана здоровья женщины»
Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»
Мифепристон в алгоритмах медикаментозного прерывания беременности
и подготовки шейки матки к родам 60

VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине
Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»
Применение пессариев Арабин в акушерско-гинекологической практике 66

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

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

Editorial Council

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

O.A. GROMOVA, S.A. LEVAKOV,

I.O. MAKAROV, I.B. MANUKHIN,

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

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

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

Ye.V. UVAROVA, N.V. VARTAPETOVA

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

Ye. KONEVA

kakoneva@yandex.ru

Contents

Clinical lectures

- P.R. ABAKAROVA, E.R. DOVLETKHANOVA, Ye.A. MEZHEVITINOVA
The role of screening tests in the diagnosis of cervical pre-cancer and cancer 6

Clinical studies

- O.A. GROMOVA, O.A. LIMANOVA, I.V. GOGOLEVA, T.R. GRISHINA,
A.N. GROMOV, Ye.Yu. YEGOROVA, A.G. KALACHEVA, N.V. PROZOROVA,
I.Yu. TORSHIN, I.S. SARDARYAN, V.A. SEMYONOV, N.V. YUDINA
Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged
18–45 years old in Russia: the method of database mining 10
- M.W. KIM, S.-C. HONG, J.S. CHOI, J.-Y. HAN, M.-J. OH, H.J. KIM,
A. NAVA-CAMPO, G. KOREN
Homocysteine, folate and pregnancy outcomes 24
- V.Ye. BALAN, L.A. KOVALYOVA
Urination disorder in pregnancy: risk factors 32
- M.M. SONOVA, A.V. LASKEVICH, N.M. SHAMUGIYA
Evolution of hormone therapy of endometriosis 38
- A.V. MIRONOVA, G.F. KUTUSHEVA
Administration of Miramistin® in treatment of nonspecific vulvovaginitis in girls 44

Clinical efficacy

- V.Ye. BALAN, A.S. ZHURAVEL
Opportunities for using hyaluronic acid-containing drugs in gynecology 50

Medical forum

- STI & AIDS World Congress 2013*
Satellite Symposim sponsored by Astellas Pharma Europe B.V.
New approaches to the treatment of bacterial STI: internation and national data 56
- Scientific and Practical Conference 'Women's Health Services'*
Satellite Symposim sponsored by Pentcroft Pharma
Mifepristone in clinical algorithms for medical abortion and cervical ripening 60
- VIII International congress on Reproductive Medicine*
Satellite Symposim sponsored by Pentcroft Pharma
Dr. Arabin pessary in the practice of obstetrician and gynecologist 66



ВСЕМ
ЧИТАТЕЛЯМ
**СКИДКА
10%***
VIP-код:
AS2259HMT

2^{ой} МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ – ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА

31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2014

Центр Международной Торговли
Москва, Россия

Информация и регистрация:
www.amwc-russia.com



СИНХРОННЫЙ
ПЕРЕВОД

*условия и ограничения

VIP СКИДКА - 10%
 Код скидки: AS2259HMT*

2^{ой} МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ – ВОСТОЧНАЯ ЕВРОПА

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ХИРУРГИЯ, ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА

МОСКВА, РОССИЯ
 31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2014 г.,
 ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

WWW.EUROMEDICOM.COM
WWW.AMWC-RUSSIA.COM

НОВАЯ ПРОГРАММА

Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки

П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, Е.А. Межевитинова

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

В статье обсуждаются преимущества и недостатки таких методов скрининга рака шейки матки, как мазок Папаниколау, жидкостная цитология, тест на вирус папилломы человека, визуальный метод с взятием проб, кольпоскопия, гистологический метод. Подчеркивается, что раннее выявление изменений эпителия, обусловленных вирусом папилломы человека, позволяет предотвратить развитие предрака и рака шейки матки, а значит, снизить заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей репродуктивной системы.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, вирус папилломы человека

Эпидемиология рака шейки матки

Одной из актуальных задач современного здравоохранения является своевременная диагностика предраковых заболеваний и рака шейки матки. Рак шейки матки занимает третье место в мире среди самых распространенных злокачественных новообразований у женщин и является причиной преждевременной смерти сотен тысяч женщин. Ежегодно в мире диагностируют 530 тыс. новых случаев рака шейки матки и более 270 тыс. женщин умирают от данного заболевания. Более 85% смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В развивающихся странах смертность от рака шейки матки выше из-за отсутствия эффективных программ скрининга и ограниченного доступа к медицинской помощи [1].

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин

преобладают злокачественные новообразования репродуктивной системы (38,8%), при этом 18,1% приходится на опухоли половых органов. В 2012 г. показатель заболеваемости раком шейки матки в нашей стране составил 13,9 на 100 тыс. женского населения. С 2002 по 2012 г. заболеваемость раком шейки матки увеличилась на 26,62%. Рак шейки матки в структуре смертности от злокачественных новообразований в нашей стране является причиной смерти 24% женщин в возрасте от 30 до 39 лет и 13,7% женщин в возрасте от 40 до 49 лет [2].

Рост заболеваемости раком шейки матки обусловлен отсутствием эффективных скрининговых программ, программ профилактики и стандартизованных методов диагностики, недостаточным использованием современных методов диагностики (жидкостная цитология, онкомаркеры) и поздней

обращаемостью пациенток к врачам.

Доказано, что заболевания шейки матки, в том числе рак шейки матки, ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Именно длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов шейки матки [3]. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки встречаются у 50–80% населения и в 99,7% случаев подтвержденного рака шейки матки диагностируют в возрасте от 20 до 34 лет, что требует поиска новых скрининговых методов исследования для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) и рака шейки матки в этой возрастной группе [1].

В мире около 630 млн человек инфицировано ВПЧ [4]. Большинство женщин инфицируются ВПЧ вскоре после начала половой жизни. Уже через два года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными ВПЧ [5], при этом даже при одном партнере 20% женщин инфицированы ВПЧ [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения, три четверти сексуально активных женщин поражается этим вирусом хотя бы один раз в своей жизни. Пик инфицирования ВПЧ приходится на наиболее сексуально активную часть населения – подростков и молодых женщин в возрасте 16–25 лет. Факторами риска инфици-



цирования ВПЧ и развития предрака и рака шейки матки являются:

- раннее начало половой жизни;
- три и более половых партнеров в течение года и более шести половых партнеров в течение жизни;
- курение;
- употребление алкоголя;
- воспалительные заболевания шейки матки;
- частые роды и аборты;
- авитаминозы;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- иммунодефицитные состояния (ВИЧ);
- трансплантация органов и др.

Профилактика рака шейки матки

Профилактика и ранняя диагностика предрака и рака шейки матки направлены на снижение заболеваемости и смертности. Выделяют первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика – это система мер по выявлению факторов риска развития рака шейки матки и их устранению. Прежде всего это пропаганда здорового образа жизни, повышение медицинской грамотности населения, борьба с курением, использование барьерных методов контрацепции, выявление факторов риска распространения ВПЧ и других инфекций, передающихся половым путем, разработка и внедрение профилактических вакцин. Вторичная профилактика – раннее выявление изменений эпителия, обусловленных ВПЧ, для предотвращения развития предрака и рака шейки матки – осуществляется с помощью скрининга.

Методы скрининга рака шейки матки

Скрининг – метод, который используется с целью выявления определенного заболевания или факторов, способствующих развитию данного заболевания, и носит одномоментный или поэтапный характер. Необходимо отличать скрининг от ранней диагностики – выявления заболевания у лиц, которые сами обратились за ме-

дицинской помощью после появления у них жалоб и симптомов заболевания.

Цель скрининга рака шейки матки – активное выявление признаков рака шейки матки в преclinical фазе и его лечение органо- и тканесберегающими методами, что позволяет сократить сроки лечения, уменьшить риск инвалидизации и смертности.

Скрининг предрака и рака шейки матки может быть организованным и оппортунистическим. Организованный скрининг более эффективен и экономичен, поскольку разрабатывается на государственном уровне, осуществляется по утвержденной программе и позволяет широко охватить население. Оппортунистический скрининг – обследование женщин, пришедших на прием к гинекологу, – имеет низкую эффективность. Критериями оценки эффективности скрининга рака шейки матки являются снижение показателей заболеваемости раком шейки матки, показателей смертности от рака шейки матки, а также изменение структуры заболеваемости.

Преимущества цитологического скрининга

Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для проведения в масштабах национальных программ.

Впервые цитологический скрининг рака шейки матки был проведен в канадской провинции Британская Колумбия (1949). Затем программы скрининга стали внедрять в других странах мира: в 1950-х гг. – в США и Китае, с начала 1960-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, СССР, с начала 1970-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах. В Канаде в результате проведения цитологического скрининга заболеваемость раком шейки матки снизилась с 28,4 случая на 100 тыс. женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 случая на 100 тыс. женщин в 1980 г.; смертность уменьшилась на 72%. В Китае с 1958 по 1977 г. частота ра-

ка шейки матки снизилась в 10 раз (с 195,3 до 14,8 случая на 100 тыс. женщин). В нашей стране хорошие результаты получены в организованном скрининге, проводимом в медицинских учреждениях Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) количество заболеваний инвазивным раком шейки матки снизилось с 31,61 до 8,13 на 100 тыс. женщин (на 74,3%); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности [7].

Во многих развитых странах широкое внедрение скрининговых программ позволило своевременно выявить и назначить адекватное лечение предопухолевых состояний шейки матки, а в результате снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки. При правильно организованном цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока. Так, например, в Исландии, где скрининговые программы охватывали почти все возрастные группы (29–59 лет, 90% женского населения), смертность от рака шейки матки за 20 лет уменьшилась на 80%, в Финляндии и Швеции – на 50 и 34% соответственно. В Дании скрининг охватил приблизительно 40% населения, что позволило снизить смертность на 25%. В Норвегии, где только 5% населения принимали участие в скрининге, смертность от рака шейки матки снизилась на 10% [4, 7].

В России в настоящее время организованный скрининг не проводится. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки осуществляется только при диспансеризации, которая вновь стала обязательной с 2013 г. (приказ Минздравсоцразвития России от 04.02.2010 № 55н «О порядке проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан» и Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»). Для детей, студентов и ветеранов ВОВ предусмотрена ежегодная диспансеризация, с 21 года рекомендуется обследоваться один раз в три года. Согласно российским рекомендациям скрининг на рак шейки мат-

ки рекомендуется проводить с 25 до 65 лет с интервалами каждые три года у женщин моложе 50 лет и каждые пять лет у женщин 50–65 лет. Вакцинация не является причиной отказа от регулярного скрининга. В обязательном порядке его должны проходить женщины с тотальной гистерэктомией по поводу доброкачественных заболеваний матки, с субтотальной гистерэктомией, с гистерэктомией по поводу инвазивного цервикального рака, с указанием на цервикальные интраэпителиальные неоплазии второй и третьей степени в анамнезе.

В настоящее время для проведения скрининга рака шейки матки используются следующие скрининговые тесты: мазок (тест) Папаниколау (Papnicolaou test, Pap test, Pap-smear test) и жидкостная цитология, ВПЧ-тест (методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, Digene test), визуальный метод с взятием проб (альтернатива для развивающихся стран).

Мазок Папаниколау – основа цитологического скрининга

Широкое применение в клинической практике мазка Папаниколау обусловлено рядом причин. Метод хорошо изучен, давно и широко используется, что позволило разработать программы обучения персонала и контроля качества. Тест обладает 85%-ной специфичностью и 66%-ной чувствительностью. К недостаткам метода можно отнести отсроченность результатов и возможность получения ложноотрицательных результатов (причины: 70–90% – плохой забор материала для цитологического исследования, 10–30% – ошибочная интерпретация данных).

Для эффективной цитологической диагностики очень важно получить полноценный мазок, так как неправильное взятие материала и неправильное приготовление препарата могут привести к ошибочному цитологическому диагнозу. Напомним основные правила взятия мазка: его необходимо

брать с поверхности экзоцервикса, переходной зоны и из эндоцервикса. Мазок не следует брать ранее 48 часов после полового контакта, а также использования лубрикантов, раствора уксуса или Люголя, тампонов или спермицидов, во время менструации, в период лечения другой генитальной инфекции, после вагинального исследования, спринцевания, ультразвукового исследования. Правильно и качественно взять материал помогают специальные инструменты – шпатели или специальные щеточки для забора цитологического материала.

Жидкостная цитология

В настоящее время все большее распространение получает метод жидкостной цитологии, который обладает такими преимуществами:

- размещение материала не на стекле, а в транспортной жидкости;
- сохранение морфологических, иммуноцитохимических и генетических свойств клеток;
- тонкослойный мазок (он не загрязнен воспалительными и кровяными элементами);
- более высокая чувствительность по сравнению с мазком Папаниколау;
- возможность компьютерной интерпретации большого числа мазков;
- возможность одновременного исследования клеточного материала из одного флакона на ВПЧ (ВПЧ-тест) и цитологию (мазок Папаниколау);
- возможность проведения дополнительных, уточняющих исследований, например выявления иммуноцитохимических биомаркеров p16 и Ki-67.

Для интерпретации результатов цитологического исследования мазков с шейки матки используют классификацию по Папаниколау и терминологическую систему Бетесда (2001).

В классификации по Папаниколау описано пять цитологических картин:

- первая – нормальная цитологическая картина;

- вторая – изменение морфологии клеток (небольшое увеличение ядра и появление клеток метаплазированного эпителия), обусловленное воспалительным процессом во влагалище и (или) шейке матки;
- третья – единичные клетки с аномалией ядер и цитоплазмы (дискариоз) – подозрение на злокачественное новообразование;
- четвертая – отдельные клетки с явными признаками озлокачествления;
- пятая – большое число типично раковых клеток – диагноз злокачественного новообразования не вызывает сомнений.

Недостатком данной классификации является то, что в ней не учитываются цитологические изменения, обусловленные ВПЧ. Терминологическая система Бетесда была предложена, когда была изучена роль ВПЧ в генезе рака шейки матки. Согласно системе Бетесда начальным компонентом интерпретации цервикальных мазков является оценка адекватности образца, так как его качество влияет на чувствительность цитологического метода. Система предполагает два вида образцов: удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/зоны трансформации) и неудовлетворительный.

В системе выделено три категории мазков: норма, мазки неопределенного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и с внутриэпителиальными поражениями (предраковые) низкой (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и высокой (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) степени.

ВПЧ-тест

В результате подтверждения этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки тестирование на ВПЧ стало обязательным элементом скрининга этого заболевания. Во многих клинических исследованиях было показано, что ВПЧ-тест на выявление ДНК-содержащих вирусов дает возможность количественного определения ДНК



ВПЧ, вирусной нагрузки, обладает высокой чувствительностью при поражениях высокой степени (80–100%). В США он является обязательным скрининговым методом для женщин после 30 лет.

ВПЧ-тест как метод первичного скрининга может быть рекомендован только в случае первичного обследования, случайного мониторинга, его следует проводить параллельно с жидкостной цитологией или другими скрининг-тестами. Данный метод нельзя использовать при диагностике женщин до 30 лет.

Визуальный метод оценки

Визуальный метод оценки основан на осмотре шейки матки после применения 3%-ного раствора уксусной кислоты и пробы Шиллера. К достоинствам данного метода относятся его простота и доступность, низкая цена, возможность немедленной оценки результатов, а к минусам – субъективность в оценке результатов, чувствитель-

ность 67–79%, специфичность 49%. Методы визуального скрининга рекомендованы к применению только при первичном исследовании или случайном мониторинге. Данный метод малоэффективен у пациенток в постменопаузе [8].

Кольпоскопия

Кольпоскопия – высокоинформативный и недорогой метод ранней диагностики заболеваний шейки матки, с его помощью можно обнаружить аномальный эпителий на шейке матки, стенках влагалища и вульве. Его чувствительность составляет 45–65%, специфичность – 10–48%. Точность кольпоскопического заключения зависит от опыта врача, но даже грамотные специалисты ошибаются в 26–42% случаев при наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии второй степени.

Гистологический метод

«Золотым стандартом» диагностики предрака и рака шейки матки

считается гистологический метод, но его широкое использование ограничено высокой стоимостью, невозможностью использовать многократно и тем, что он не является скрининговым (используется в клинической практике только на этапе окончательной постановки диагноза).

Скрининг: перспективы и задачи

Скрининг играет важную роль в снижении смертности от злокачественных опухолей, а в некоторых случаях, когда речь идет о выявлении предрака, и заболеваемости раком шейки матки. Именно поэтому, по нашему мнению, в перспективе необходимо разработать единую для страны скрининговую программу, обратить особое внимание на подготовку цитологов, кольпоскопистов в соответствии с международными стандартами, привлекать СМИ для пропаганды здорового образа жизни и популяризации скрининговой диагностики. ♡

Литература

1. Информационная записка ВОЗ: комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин. ВОЗ, 2013 // www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/1/9789244505144_rus.pdf?ua=1.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014.
3. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин // Акушерство и гинекология 2011. № 5. С. 123–128.
4. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
5. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 191. № 2. P. 182–192.
6. Ley C., Bauer H.M., Reingold A. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women // J. Natl. Cancer Inst. 1991. Vol. 83. № 14. P. 997–1003.
7. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 156–165.
8. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a crossroads // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. № 2. P. 349–353.

The role of screening tests in the diagnosis of cervical pre-cancer and cancer

P.R. Abakarova, E.R. Dovletkhanova, Ye.A. Mezhevitinova
Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

The article addresses advantages and disadvantages of several screening tests for cervical cancer including Papanicolaou smear, liquid-based cytology, human papilloma virus (HPV) test, visual method with sampling and colposcopy. Early detection of HPV-induced endothelial lesions is effective in the prevention of cervical pre-cancer and cancer as well as in the reduction of incidence and mortality due to reproductive system malignancies.

Key words: cervical cancer, screening, human papilloma virus

¹ Ивановская
государственная
медицинская
академия

² Российский центр
Института
микроэлементов
ЮНЕСКО при
Российском
национальном
исследовательском
медицинском
университете
им. Н.И. Пирогова

³ Санкт-
Петербургская
государственная
педиатрическая
академия

⁴ Кемеровская
государственная
медицинская
академия

Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных

О.А. Громова^{1, 2}, О.А. Лиманова^{1, 2}, И.В. Гоголева¹, Т.Р. Гришина^{1, 2},
А.Н. Громов², Е.Ю. Егорова¹, А.Г. Калачева¹, Н.В. Прозорова³,
И.Ю. Торшин², И.С. Сардарян³, В.А. Семенов⁴, Н.В. Юдина¹

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

Хронический дефицит магния способствует развитию разнообразных хронических заболеваний, в том числе нарушает сердечно-сосудистое и репродуктивное здоровье женщин. В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных Института микроэлементов ЮНЕСКО для группы россиянок репродуктивного возраста (18–45 лет, n = 689). Целью исследования являлось установление взаимосвязей между сниженными уровнями магния в крови и риском различных заболеваний. Использование современных методов интеллектуального анализа данных позволило не только установить факторы риска этих заболеваний, но и использовать полученные факторы риска для выявления информативных предикторов заболеваний/состояний и затем формирования наборов диагностических правил. Анализ был проведен для заболеваний, связанных с «быстрыми» эффектами дефицита магния: «R56.8 Другие и неуточненные судороги» (магний в плазме крови < 0,64 ммоль/л, в эритроцитах < 1,39 ммоль/л), «F43.0 Острая реакция на стресс» (магний в плазме крови < 0,71 ммоль/л, в эритроцитах < 1,92 ммоль/л), «G47.8 Другие нарушения сна» (магний в плазме крови < 0,75 ммоль/л, в эритроцитах < 1,68 ммоль/л) и др. Кроме того, установлена взаимосвязь между дефицитом магния и риском заболеваний, связанных с нарушениями структуры соединительной ткани: «I34.1 Проллапс митрального клапана» (магний в плазме крови < 0,71 ммоль/л, в эритроцитах < 1,65 ммоль/л), «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей» (магний в плазме крови < 0,60 ммоль/л) и др. Течение этих и других хронических заболеваний может существенно ухудшаться в случае наступления беременности и, в свою очередь, осложнять ее течение. Полученные диагностические правила позволяют выявлять женщин репродуктивного возраста, для которых восполнение дефицита магния является жизненно необходимым.

Ключевые слова: дефицит магния, судороги, пролапс митрального клапана, нормы магния в плазме крови и в эритроцитах, оценка риска магнидефицитных заболеваний



Введение

Весь период жизни женщины до наступления беременности можно рассматривать как прекоцепцию. Действительно, наличие у женщины любого заболевания, не только инфекционного, но и соматического, может стать причиной осложнений беременности. Подострое течение заболеваний при беременности может переходить в активную фазу, предрасположенность к тому или иному заболеванию – реализоваться в соответствующую нозологическую форму (артериальная гипертензия, сахарный диабет). Вступая в период беременности, женщина должна не только позаботиться о санации всех возможных очагов инфекции, но и иметь некоторый «запас» адаптационных резервов. Низкая обеспеченность магнием ассоциирована с низким резервом адаптации. Последствия дефицита магния разнообразны и могут затронуть и саму женщину, и ребенка (например, замедление роста плода [1]). Выделяют непосредственные («быстрые») и долговременные последствия магниевых дефицита. К наиболее распространенным непосредственным проявлениям дефицита магния при беременности относятся судороги икроножных мышц, повышенный тонус матки, аритмия беременных [2], артериальная гипертензия [3]. Среди долговременных последствий можно выделить обменные нарушения: гестационный диабет, избыточную прибавку массы тела, тромбофилию [4, 5], дисплазию соединительной ткани [6], остеопению беременных и такие общеизвестные патологии беременности, как гестозы, выкидыши, преждевременные роды и др. [1, 7, 8].

Соматические патологии, связанные с дефицитом магния, осложняют течение и исход беременности. Например, пациентки со специфической формой дисплазии соединительной ткани, известной как синдром Элерса – Данло, нуждаются в особом внимании акушера-гинеколога [9]. Такая форма дисплазии соединительной ткани,

как пролапс митрального клапана, серьезно осложняет течение беременности. Наблюдения за когортой 3104 беременных с пролапсом митрального клапана и сравнения с исходом беременности в контрольной группе ($n = 12\,245$) показали, что наличие диагноза «пролапс митрального клапана» повышало риск преждевременных родов в среднем на 27%, а риск кесарева сечения – в среднем на 34%. Наибольшее увеличение риска преждевременных родов (на 54%) было отмечено среди женщин с диагнозом «пролапс митрального клапана», впервые установленным именно во время беременности ($p = 0,001$) [10].

Для практического акушерства важно, что риск соматической патологии может быть достоверно снижен при компенсации дефицита магния. В ряде работ было установлено положительное воздействие оротата магния на фенотипическую картину пролапса митрального клапана [11–20], сердечной недостаточности [12], гипертензии [17–19]. Исследование с участием 144 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана показало снижение максимального систолического и диастолического, а также среднего диастолического артериального давления, уменьшение числа эпизодов тахикардии на фоне приема оротата магния. Шесть месяцев терапии полностью устраняют или частично сокращают симптомы, связанные с пролапсом, более чем у половины пациентов [13].

Облегчение симптоматики пролапса митрального клапана оказывает существенное воздействие на исходы беременности. Так, в одном из исследований беременные, страдающие гипертонической болезнью, получали гипотензивную терапию блокаторами кальциевых каналов и другими медикаментозными средствами. Основная группа женщин принимала дополнительно оротат магния ($n = 32$), вторая группа ($n = 30$) выступала в качестве контроля. В первой группе гестоз развился в 25% случаев; во второй – в 57% случаев.

Преждевременное родоразрешение отмечалось у 30% женщин второй группы и полностью отсутствовало в первой [18, 19].

Компенсация дефицита магния у беременных с дисплазией соединительной ткани способствует устранению синдромов астении и улучшает самочувствие беременной. Обследование 50 беременных (средний возраст $29 \pm 0,5$ года) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани со сроком гестации от семи до 38 недель показало, что симптоматика астении (слабость, вялость, общее недомогание, низкая толерантность к физическим и психическим нагрузкам) относилась к числу характерных проявлений заболевания у 39 (78%) обследованных. У пациенток был нарушен сон: сонливость испытывали 34 (68%) женщины, бессоницу – 16 (32%). При приеме препарата Магнерот у всех участниц снизилась выраженность чувства нехватки воздуха, потребность в глубоких вдохах, уменьшилась одышка при физической или эмоциональной нагрузке [20].

В группе 149 беременных (средний возраст 25 ± 4 года) с пролапсом митрального клапана наблюдались ранний токсикоз (46%), угроза прерывания беременности (40%), нарушения ритма сердца (33%), анемия беременных в первом триместре (24%), астения (22%) и преэклампсия (13%). Прием оротата магния способствовал улучшению функций сердечно-сосудистой системы ($p = 0,038$), маточно-плацентарного кровотока, готовности родовых путей к родам, обеспечивая лучшее состояние фетоплацентарной системы, улучшая сам родовой акт и состояние новорожденного [21].

Таким образом, восполнение дефицита магния при наличии у пациентки определенных магниевых дефицитных заболеваний облегчает протекание беременности и улучшает ее исходы. Возникает вопрос, какие это заболевания и как своевременно выявлять пациенток, подверженных повышенному риску осложнений беременности.

акушерство

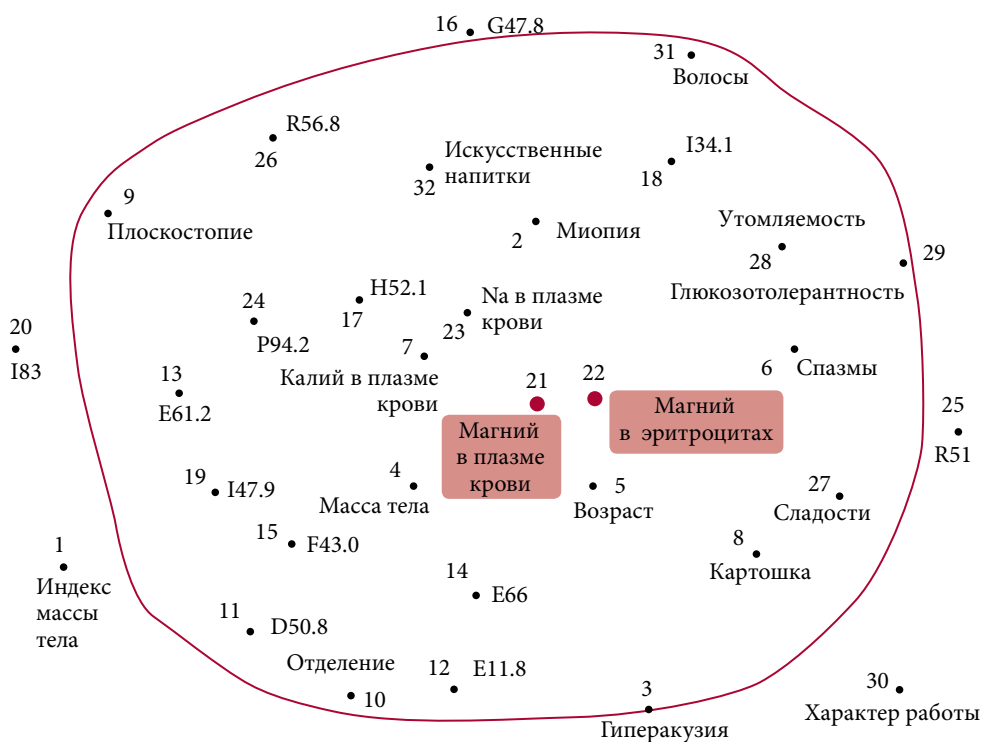


Рис. 1. Сгущение статистически достоверных ассоциаций между показателями состояния соматического здоровья женщин репродуктивного возраста. Красная линия показывает границы сгущения. Каждая точка на диаграмме соответствует одному из исследованных показателей, включая диагнозы по МКБ-10, а расстояние между парой точек – величину статистической достоверности взаимодействия между соответствующими параметрами

Материалы и методы

База данных

В настоящем исследовании представлены результаты анализа данных, отбираемых в Базе данных Института микроэлементов (ИМБД) при ЮНЕСКО начиная с 1994 г. ИМБД содержит медицинскую информацию о более чем 10 тыс. пациентов различных возрастных групп, обследованных в рамках исследовательских программ. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет проведения собственных исследований, но и из таких баз данных, как EUROCAT, GPRD, NBDPN, NCBI. Каждый пациент описывается набором из нескольких сотен параметров: демографические характеристики, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе уровень глюкозы, инсулина,

С-пептида, гликированного гемоглобина, витаминов, электролитов), медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический), текущие оценки состояния здоровья по различным шкалам, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты. Биомедицинские данные о россиянках поступают в ИМБД из медицинских учреждений ряда регионов Центральной России. Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ» от 1993 г.

Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования исполь-

зовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат (Пирсона), Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт, позволяющие исследовать весь массив корреляций биомедицинского исследования и наглядно представлять все установленные корреляции на простой диаграмме. Эти методы были разработаны в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы академика РАН Ю.И. Журавлева [6, 22–25].

Результаты

Результаты проведенного анализа указали на ярко выраженную взаимосвязь между уровнями магния в крови (плазме, эритроцитах) и повышением риска соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Использование современных методов интеллектуального анализа данных позволило не только установить факторы риска этих заболеваний, но и использовать полученные факторы риска для нахождения информативных предикторов и затем наборов логических правил. Полученные правила позволяют выявлять пациенток репродуктивного возраста, для которых восполнение дефицита



магния является жизненно необходимым.

Для нахождения факторов риска и предикторов соматических заболеваний методом метрических сгущений был проведен анализ корреляций между всеми 320 параметрами исследования, информация по которым была собрана для каждой из пациенток. Наглядное представление всех возможных взаимодействий между изученными параметрами, невозможное при использовании стандартных статистических подходов, может быть осуществимо с помощью метода метрических сгущений и метрических карт.

На метрической карте все исследованные параметры представлены точками на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами, а кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между параметрами. Проведенный анализ метрической карты показал наличие единственного сгущения (далее – основного сгущения) параметров (рис. 1). Это сгущение представляет комплекс взаимодействий между 30 параметрами настоящего исследования (прежде всего различными соматическими заболеваниями) и уровнями магния в крови в группе пациенток репродуктивного возраста.

Принципиально важно отметить, что уровни магния в плазме и в эритроцитах являются параметрами исследования, расположенными в центре сгущения метрической карты (рис. 1). Расположение параметров содержания магния в крови в центре сгустка корреляций означает, что данные параметры расположены достаточно близко от исследованных показателей соматического здоровья женщин. Соответственно статистическая значимость корреляций параметров внутри кластера имеет центральное значение для анализа вклада дефицита магния в повышение риска рассматриваемых соматических заболе-

Таблица 1. Достоверные ассоциации между уровнем магния в плазме крови и различными заболеваниями среди женщин 18–45 лет

Код по МКБ	Заболевание	Случай	Контроль	p
D50.8	Железодефицитная анемия	0,75 ± 0,14	0,82 ± 0,24	0,041
F43.0	Острая реакция на стресс	0,73 ± 0,20	0,82 ± 0,22	0,005
G47.8	Другие нарушения сна	0,63 ± 0,10	0,84 ± 0,23	10 ⁻¹²
H52.1	Миопия	0,72 ± 0,19	0,82 ± 0,23	0,002
I34.1	Пролапс митрального клапана	0,59 ± 0,10	0,82 ± 0,22	10 ⁻¹⁰
I47.9	Пароксизмальная тахикардия	0,53 ± 0,13	0,81 ± 0,22	0,002
I83	Варикоз вен нижних конечностей	0,41 ± 0,12	0,81 ± 0,22	0,001
R56.8	Другие и неуточненные судороги	0,47 ± 0,10	0,83 ± 0,23	10 ⁻¹⁶
Среднее		0,75 ± 0,20	0,84 ± 0,23	0,005

Таблица 2. Достоверные ассоциации между уровнем магния в эритроцитах и различными заболеваниями среди женщин 18–45 лет

Код по МКБ	Заболевание	Случай	Контроль	p
D50.8	Железодефицитная анемия	1,38 ± 0,37	1,73 ± 0,69	0,00001
E11.8	Инсулиннезависимый сахарный диабет	1,28 ± 0,89	1,66 ± 0,64	0,0081
G47.8	Другие нарушения сна	1,46 ± 0,19	1,70 ± 0,70	0,0005
I34.1	Пролапс митрального клапана	1,39 ± 0,22	1,68 ± 0,67	0,0162
I47.9	Пароксизмальная тахикардия	0,49 ± 0,14	1,67 ± 0,65	5 × 10 ⁻¹¹
K58	Синдром раздраженного кишечника	0,95 ± 0,57	1,66 ± 0,65	0,0427
R56.8	Другие и неуточненные судороги	1,27 ± 0,40	1,70 ± 0,66	0,00005
Среднее		1,46 ± 0,19	1,73 ± 0,69	0,025

ваний. Расположение параметров содержания магния в крови в центре кластера подтверждает полученные ранее результаты, свидетельствующие о том, что дефицит магния является патофизиологическим ядром разнообразных соматических заболеваний [25]. Далее последовательно рассматриваются взаимосвязи между уровнями магния в крови и риском соматического заболевания; заболевания, связанные с «быстрыми» эффектами дефицита магния; ассоциации между дефицитом магния, нарушениями структуры соединительной ткани и сердечно-сосудистыми заболеваниями и также заболевания, связанные с «медленными», или метаболическими, эффектами дефицита магния.

Уровни магния в крови и риск соматического заболевания у женщин 18–45 лет

Анализ взаимодействий параметров, входящих в основное сгуще-

ние (рис. 1), показал, что пониженные уровни магния в плазме крови (табл. 1) и в эритроцитах (табл. 2) были достоверно ассоциированы с рядом заболеваний. Результаты, полученные при анализе группы женщин репродуктивного возраста, подтверждают сделанный ранее общий вывод о том, что концентрации магния в плазме менее 0,8 ммоль/л соответствуют повышенному риску соматического заболевания [25]. При этом средние уровни магния в крови существенно разнятся для различных заболеваний. В качестве контроля была использована выборка данных из ИМБД для здоровых пациенток 18–45 лет.

Был проведен анализ возможности использования уровней магния как предикторов риска ряда заболеваний. Были определены пороговые значения уровней магния, которые образуют наиболее информативные предикторы, то есть предикторы с максимальной точ-

Таблица 3. Пороговые значения уровней магния у женщин 18–45 лет, полученные при анализе предикторов наибольшей информативности

Код по МКБ	Заболевание	Магний в плазме крови, ммоль/л	ОР	Магний в эритроцитах, ммоль/л	ОР
D50.8	Другие железодефицитные анемии	< 0,86	1,38	< 1,49	2,17
E11.8	Сахарный диабет 2 типа с неуточненными осложнениями	–	–	< 0,90	9,61
E61.2	Недостаточность магния	< 0,74	4,18	< 1,51	2,71
F43.0	Острая реакция на стресс	< 0,71	2,07	< 1,92	1,21
G47.8	Другие нарушения сна	< 0,75	3,25	< 1,68	1,58
H52.1	Миопия	< 0,71	1,90	–	–
I34.1	Пролапс митрального клапана	< 0,71	3,10	< 1,65	1,52
I47.9	Пароксизмальная тахикардия неуточненная	< 0,69	3,56	< 0,89	35,0
I83	Варикоз вен нижних конечностей	< 0,62	5,00	–	–
K58	Синдром раздраженного кишечника	–	–	< 1,15	4,7
M35.7	Гипермобильный синдром	< 0,71	1,83	–	–
N94.3	Предменструальный синдром	–	–	< 1,11	2,60
P94.2	Гипотония	–	–	< 1,11	3,64
R56.8	Другие и неуточненные судороги	< 0,64	11,0	< 1,39	2,32
R53	Астения, утомляемость	–	–	< 1,00	2,47

ОР – отношение рисков (относительно риска соответствующего заболевания при уровнях магния выше пороговых значений).

ностью различия «здоровый» – «больной» (табл. 3). Эти предикторы были использованы при дальнейшем анализе наиболее характерных сочетаний симптомов («логические правила») или «диагностические правила», которые характерны для того или иного заболевания. Результаты анализа информативных предикторов указывают на крайнюю необходимость определения уровней магния и в плазме, и в эритроцитах. Информативным предиктором рассматриваемых заболеваний несколько чаще (12 из 15) является уровень магния в эритроцитах по сравнению с уровнем магния в плазме крови (10 из 15). Использование обоих показателей позволяет получить информативные предикторы для всех рассматриваемых заболеваний (15 из 15). Каждый из «магниевых» предикторов, приведенный в таблице 3, является «наиболее информативным», то есть позволяющим с максимальной точностью различать пациентов из групп «здоровых» и «больных» (и следовательно, предположить, что у данной паци-

ентки риск заболевания максимален). В то же время во врачебной практике важно не только установить максимальный риск заболевания у пациентки, но и сделать все возможное, чтобы снизить этот риск до того, как пациентка буквально перейдет из группы «здоровых» в группу «больных». С этой целью интересно рассмотреть зависимость повышения риска заболеваний у женщин от порогового значения уровней магния. На рисунках 2 и 3 риск оценивался как отношение частоты встречаемости низких уровней магния (ниже некоторого заданного порогового) в группе «больные» к частоте встречаемости низких уровней магния в группе «здоровые» (или «контроль»). Очевидно: риск рассматриваемых заболеваний возрастает прогрессивно при снижении уровней магния как в плазме крови, так и в эритроцитах. Наиболее интенсивно возрастал риск варикозного расширения вен нижних конечностей (диагноз I83 (здесь и далее заболевания кодируются по Международной классификации болезней 10-го пе-

ресмотра – МКБ-10), рис. 2) и неуточненной пароксизмальной тахикардии (I47.9, рис. 3).

С падением уровней магния в плазме крови и в эритроцитах риск возрастал для всех исследуемых магниезависимых заболеваний, связанных как с «быстрыми» эффектами дефицита магния, так и с долговременными последствиями дефицита магния (нарушения структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения). Достоверное возрастание риска заболеваний у женщин 18–45 лет отмечалось при снижении уровней магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л (заметим, что нижняя граница принятой нормы гораздо ниже – 0,66 ммоль/л) и при снижении уровней магния в эритроцитах менее 1,70 ммоль/л (норма 1,65–2,65 ммоль/л).

Патологии, связанные с непосредственными («быстрыми») эффектами дефицита магния

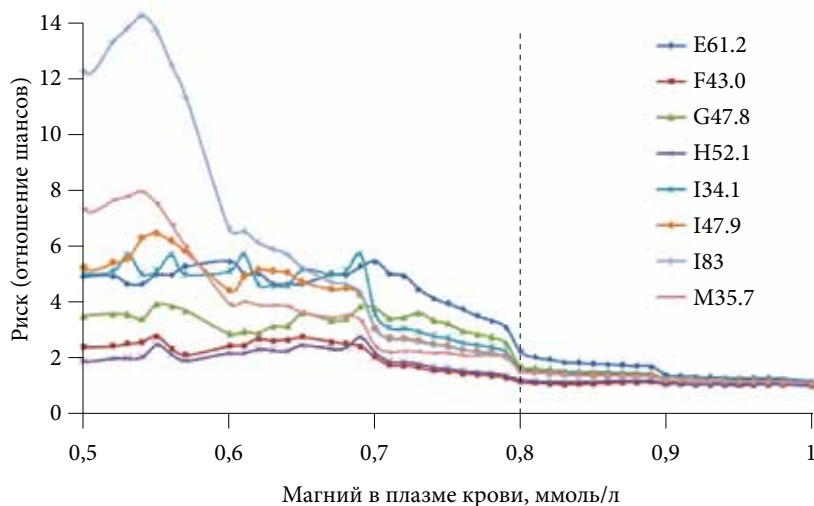
Выделяют непосредственные («быстрые», развивающиеся



в течение дней или даже часов) и долговременные последствия дефицита магния (развивающиеся в течение нескольких месяцев, лет). Непосредственные последствия дефицита магния чаще всего связаны с состоянием повышенной нервной возбудимости клетки вследствие гиперактивности рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы, глутаматные рецепторы) и повышения уровней катехоламинов. При дефиците ионов Mg^{2+} , нарушении их обмена на мембране клеток электрическая возбудимость клеток повышается, и клетка становится сверхвозбудимой. Непосредственные последствия дефицита магния также обусловлены ролью магния в осуществлении эффектов аденозиновых и ацетилхолиновых рецепторов, а также участием Mg^{2+} в метаболизме таких нейромедиаторов, как дофамин, норадреналин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота [26, 27].

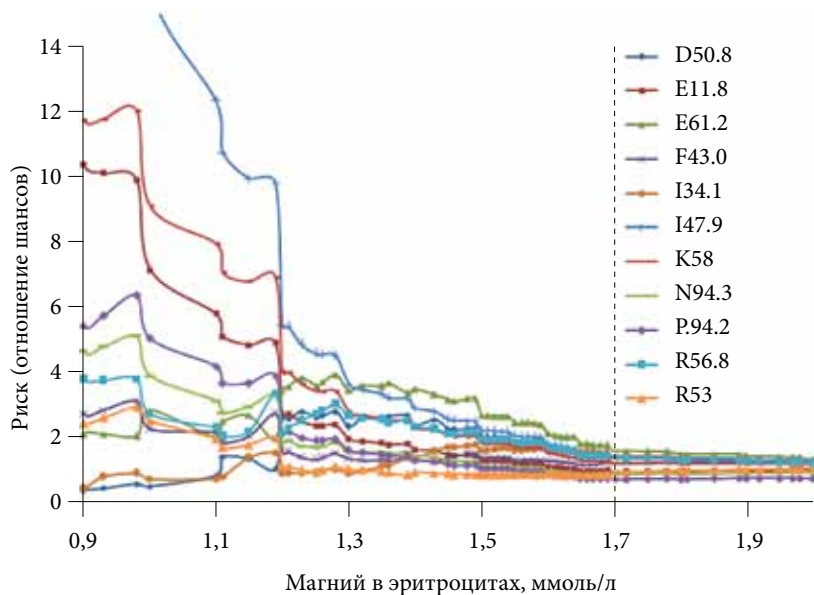
Сверхвозбудимость нервных клеток проявляется тем, что женщина становится эмоциональной, плаксивой, раздражительной, тревожной, подавленной, плохо спит. При повышении возбудимости клеток скелетной мускулатуры у женщин появляются судороги, мышечные подергивания, тики, дрожь, боли в икроножных и шейных мышцах, писчий спазм. Гипервозбудимость клеток гладкой мускулатуры сосудов проявляется повышенным артериальным давлением и головной болью. Диагностическими критериями дефицита магния (E61.2 Недостаточность магния) являются упоминаемые выше клинические признаки дефицита магния, а также специфические изменения зубцов и интервалов сердечного ритма по электрокардиограмме [27–30].

Многие из клинических признаков дефицита магния были отмечены при анализе данных в настоящем исследовании. Особого внимания заслуживает рассуждение симптомокомплекса «F43.0 Острая реакция на стресс» («острая кризисная реакция», «психический шок»). Симптомы острой реакции



E61.2 – недостаточность магния; F43.0 – острая реакция на стресс; G47.8 – другие нарушения сна; H52.1 – миопия; I34.1 – пролапс митрального клапана; I47.9 – пароксизмальная тахикардия неуточненная; I83 – варикозное расширение вен нижних конечностей; M35.7 – гипертонический синдром.

Рис. 2. Возрастание риска различных заболеваний у женщин 18–45 лет при снижении уровней магния в плазме крови. Для каждого порогового значения риск оценивался как отношение частот встречаемости низких уровней магния в группах «случай» и «контроль»



D50.8 – другие железодефицитные анемии; E11.8 – инсулиннезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями; E61.2 – недостаточность магния; F43.0 – острая реакция на стресс; I34.1 – пролапс митрального клапана; I47.9 – пароксизмальная тахикардия неуточненная; K58 – синдром раздраженного кишечника; N94.3 – предменструальный синдром; P.94.2 – гипотония; R56.8 – другие и неуточненные судороги; R53 – астения, утомляемость.

Рис. 3. Возрастание риска различных заболеваний у женщин 18–45 лет при снижении уровней магния в эритроцитах

на стресс возникают немедленно (в течение одного часа) вслед за воздействием стрессорного фактора. При постановке данно-

го диагноза должны присутствовать (а) по меньшей мере четыре из 22 симптомов тревоги (причем один из них вегетативный) и (б)

акушерство

Таблица 4. Предикторы состояния «F43.0 Острая реакция на стресс» у женщин 18–45 лет (n = 152, 22%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Возраст, лет	25 ± 8	19 ± 2	0,013
Масса тела, кг	63 ± 10	59 ± 9	0,009
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,82 ± 0,22	0,73 ± 0,19	0,005
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,71 ± 0,66	1,46 ± 0,54	0,091
Миопия (H52.1)	3%	70%	0,055

Таблица 5. Предикторы состояния «G47.8 Другие нарушения сна» у женщин 18–45 лет (n = 103, 15%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,84 ± 0,23	0,62 ± 0,09	2 × 10 ⁻¹²
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,69 ± 0,70	1,45 ± 0,18	0,00047

Таблица 6. Предикторы состояния «R56.8 Судороги другие и неуточненные» у женщин 18–45 лет (n = 69, 10%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,82 ± 0,22	0,47 ± 0,10	10 ⁻¹⁸
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,69 ± 0,66	1,27 ± 0,40	0,00005
Калий в плазме крови, ммоль/л	5,34 ± 1,39	4,09 ± 0,74	0,040
Натрий в плазме крови, ммоль/л	126 ± 8	132 ± 12	0,053
Недостаточность магния (E61.2)	27%	100%	0,041

Таблица 7. Предикторы состояния «R51 Головная боль» у женщин 18–45 лет (n = 8, 1%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,66 ± 0,64	1,20 ± 0,84	0,09
Физический характер работы	35%	88%	0,08

Таблица 8. Предикторы состояния «I34.1 Проплап митрального клапана» у женщин 18–45 лет (n = 48, 7%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,82 ± 0,22	0,58 ± 0,10	4 × 10 ⁻¹¹
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,67 ± 0,67	1,39 ± 0,21	0,015
Недостаточность магния (E61.2)	29%	100%	0,051
Острая реакция на стресс (F43.0)	17%	83%	0,052
Другие нарушения сна (G47.8)	9%	93%	0,007
Миопия (H52.1)	11%	93%	0,010

симптоматика ранней депрессии (уход от предстоящих социальных взаимодействий, проявления дезориентации, агрессия, отчаяние или безнадежность, бесцельная гиперактивность). Заметим: симптомы тревоги вегетативные (учащенное сердцебиение, потливость, тремор, сухость во рту) и прочие (затруднения в дыхании,

головокружение, мышечное напряжение, чувство нервозности, ощущение комка в горле, нарушения сна и др.) хорошо известны как симптомы дефицита магния. Анализ корреляций в основном сгущении (рис. 1) показал, что предикторами острой реакции на стресс у обследованных женщин являются такие признаки,

как возраст, масса тела, уровни магния в крови и наличие у пациентки диагноза «H52.1 Миопия» (табл. 4). Полученный набор предикторов позволяет распознавать до 70% пациенток с острой реакцией на стресс с аккуратностью 96% (рис. 4).

Проведем анализ набора диагностических правил, полученного с учетом наличия у пациенток миопии в молодом возрасте (до 21 года) и уровня магния в эритроцитах ниже середины интервала нормы (< 1,92 ммоль/л, принятый интервал нормы 1,65–2,65 ммоль/л, середина интервала – 2,15 ммоль/л). С одной стороны, 60% пациенток с острой реакцией на стресс (F43.0) страдают миопией в молодом возрасте, и у них уровень магния в эритроцитах составляет менее 1,92 ммоль/л. С другой стороны, согласно анализу логических правил среди женщин моложе 21 года с миопией при выполнении условия «уровень магния в эритроцитах < 1,92 ммоль/л» 96% пациенток будут обязательно иметь диагноз «Острая реакция на стресс» (F43.0). В то же время среди пациенток с миопией в любом возрасте уровень магния в эритроцитах выше 1,92 ммоль/л встречается только у 5% (8 из 153). Очевидно, что данная группа пациенток конституционально нуждается в приеме препаратов органического магния с целью профилактики острой реакции на стресс и связанных с данным диагнозом «быстрых» проявлений дефицита магния. Заметим: установленный в ходе анализа предикторов возрастной порог в 21 год отражает взаимосвязь между особенностями этого периода жизни (экзаменационные сессии, большая нагрузка на зрение, работа на компьютере и др.), миопией и стрессом.

Пониженные уровни магния в крови также являлись предикторами таких «быстрых» последствий магниевых дефицита, как «G47.8 Другие нарушения сна» (магний в плазме крови < 0,75 ммоль/л, в эритроцитах < 1,68 ммоль/л, табл. 5), «R56.8 Судороги другие и неуточненные» (магний в плаз-



ме крови $< 0,64$ ммоль/л, в эритроцитах $< 1,39$ ммоль/л, табл. 6) и «R51 Головная боль» (магний в эритроцитах $< 1,35$ ммоль/л, табл. 7). Интересно отметить: в случае судорог предикторами являлись уровни трех основных электролитов: магния, натрия и калия (табл. 6). Риск головной боли был выше при сочетании низких уровней магния в эритроцитах с повышенной физической нагрузкой при профессиональной деятельности (табл. 7).

Дефицит магния, нарушения структуры соединительной ткани и сердечно-сосудистые заболевания

К нарушениям структуры соединительной ткани относятся дифференцированные и недифференцированные дисплазии соединительной ткани, нарушения скелета, мальформации органов и т.д. У пациенток, имевших дефицит соединительной ткани в подростковом периоде, длительный дефицит магния при беременности может провоцировать развитие растяжек в области груди, бедер и живота в период быстрого роста груди, увеличения матки и/или избыточного набора массы тела. Молекулярные механизмы воздействия дефицита магния на структуру соединительной ткани включают нарушения метаболизма всех основных компонентов соединительной ткани: гелевой среды, коллагеновых и эластиновых волокон, активности фибробластов [29].

Одним из наиболее известных воздействий дефицита магния на соединительную ткань является пролапс митрального клапана (I34.1) – наиболее часто встречающаяся (5–10% россиян) аномалия строения сердца. При пролапсе митрального клапана отмечены нарушения структуры коллагена, избыточность хорд и створок митрального клапана, так что измененные створки пролабируют (отклоняются в противоположную кровотоку сторону) и менее эффективно предотвращают обратный ток крови из желудочка

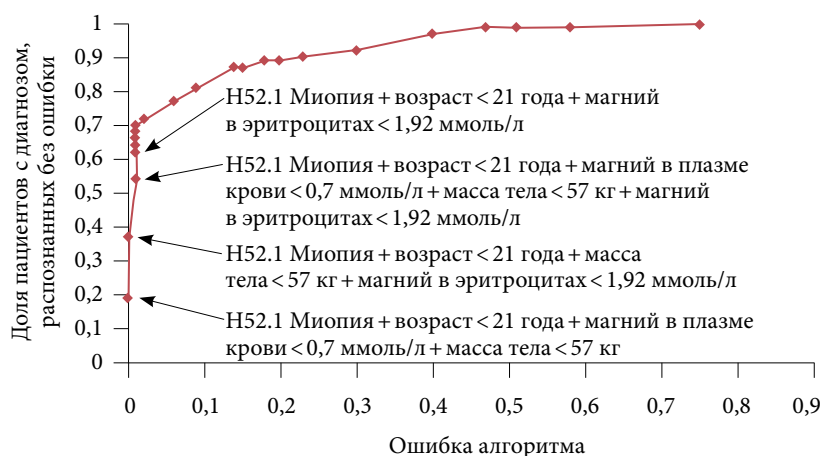
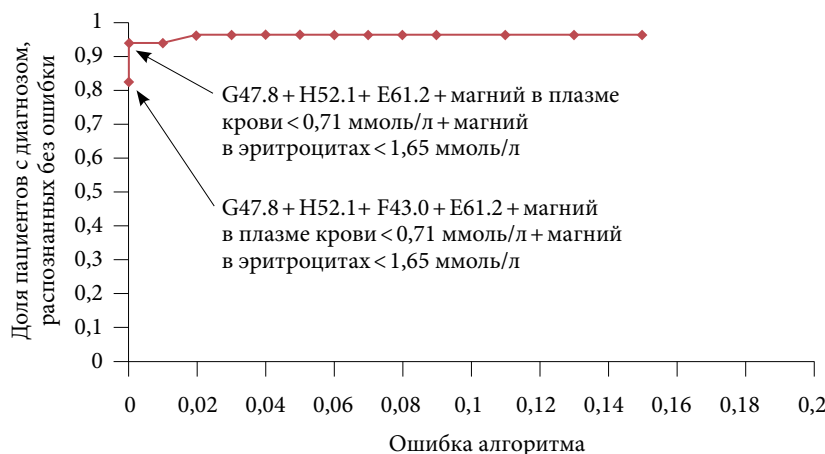


Рис. 4. Наиболее информативные логические правила для распознавания диагноза «F43.0 Острая реакция на стресс» у женщин 18–45 лет и аккуратность распознавания полученным набором логических правил



E61.2 – недостаточность магния (клинические признаки дефицита); F43.0 – острая реакция на стресс; G47.8 – другие нарушения сна; H52.1 – миопия.

Рис. 5. Наиболее информативные логические правила для распознавания диагноза «I34.1 Проплап митрального клапана» у женщин 18–45 лет и аккуратность распознавания полученным набором логических правил

в предсердие. У беременной с дефицитом магния и пролапсом митрального клапана риск пролапса митрального клапана у плода очень высок (поскольку пролапс митрального клапана у плода формируется на фоне микронутриентных дефицитов). Впоследствии клиническое течение пролапса митрального клапана существенно усугубляется на фоне дефицита магния в растущем организме [30]. Анализ предикторов пролапса митрального клапана (табл. 8) показал, что таковыми являются уровни магния в крови, наличие упоминаемой ранее клинической

симптоматики дефицита магния. У 95% пациенток с пролапсом митрального клапана было установлено обязательное сочетание нарушений сна (G47.8), миопии (H52.1), собственно клинической симптоматики дефицита магния (E61.2) и пониженных уровней магния в крови (магний в плазме крови $< 0,71$ ммоль/л, в эритроцитах $< 1,65$ ммоль/л, рис. 5). При этом у 83% пациенток с пролапсом митрального клапана также была отмечена острая реакция на стресс; 93% женщин с пролапсом митрального клапана страдали миопией.

акушерство

Таблица 9. Предикторы состояния «H52.1 Миопия» у женщин 18–45 лет (n = 116, 17%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Возраст, лет	24 ± 8	19 ± 3	0,0688
Масса тела, кг	63 ± 10	57 ± 8	0,00624
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,82 ± 0,22	0,72 ± 0,18	0,00164
Острая реакция на стресс (F43.0)	8%	93%	0,00615

Таблица 10. Предикторы состояния «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная» у женщин 18–45 лет (n = 10, 1,5%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Индекс массы тела, кг/м ²	22 ± 2	25 ± 4	0,05638
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,80 ± 0,22	0,53 ± 0,12	0,0019
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,66 ± 0,64	0,3984 ± 0,1411	5 × 10 ⁻¹¹
Инсулиннезависимый сахарный диабет (E11.8)	1%	100%	4 × 10 ⁻⁶
Недостаточность магния (E61.2)	33%	100%	0,05
Предожирение (E66)	12%	83%	0,0517
Острая реакция на стресс (F43.0)	21%	100%	0,02002
Другие и неуточненные судороги (R56.8)	9%	83%	0,03417

Таблица 11. Предикторы состояния «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей» у женщин 18–45 лет (n = 7, 1%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в плазме крови, ммоль/л	0,81 ± 0,22	0,41 ± 0,12	0,00134
Отделение*	2–9	1	0,0179
Недостаточность магния (E61.2)	34%	100%	0,057
Гипотония (P94.2)	6%	67%	0,06
Другие и неуточненные судороги (R56.8)	9%	100%	0,002

* Отделение: 1 – кардиологическое, 2 – гастроэнтерологии, 3 – гематологии, 4 – неврологии, 5 – урологии, 6 – пульмонологии, 7 – гепатологии, 8 – дерматологии, 9 – гинекологии, 10 – эндокринологии.

Следует подчеркнуть: наличие у пациентки пролапса митрального клапана, который является одним из проявлений дисплазии соединительной ткани, достоверно коррелирует с существенно повышенным числом коморбидных заболеваний. Так, среднее число диагнозов МКБ-10 на пациентку в группе без пролапса митрального клапана составило 1,73 ± 0,93, а в группе с пролапсом митрального клапана – 5,45 ± 0,93

(p = 10⁻⁶). Как было отмечено выше, типичными для пролапса митрального клапана коморбидными заболеваниями являются острая реакция на стресс (F43.0), нарушения сна (G47.8) и миопия (H52.1). Ранее говорилось, что с миопией были ассоциированы молодой возраст (моложе 21 года), масса тела менее 57 кг, магний в плазме крови < 0,71 ммоль/л и острая реакция на стресс (табл. 9).

Формально тахикардию можно было бы отнести к «быстрым» последствиям дефицита магния, но анализ предикторов диагноза «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная» показал, что в исследуемой группе пациенток данный диагноз был коморбиден с инсулиннезависимым сахарным диабетом (E11.8) – долговременным метаболическим последствием дефицита магния (табл. 10). Кроме того, диагноз I47.9 был также ассоциирован с предожирением, судорогами и гипомagneзием.

Анализ предикторов пароксизмальной тахикардии (рис. 6) позволил установить, что у 100% пациенток с данным диагнозом обязательно наблюдались инсулиннезависимый сахарный диабет (E11.8), острая реакция на стресс (F43.0), клиническая симптоматика дефицита магния (E61.2) и существенное истощение уровней магния в эритроцитах (< 0,89 ммоль/л при нижней границе нормы 1,65 ммоль/л). При этом уровни магния в плазме крови предиктором не являлись (то есть находились в интервале установленной нормы у значительной части пациентов с тахикардией). Возникающие вследствие дефицита магния нарушения механической структуры соединительной ткани приводят к деформации соединительнотканной основы сосудистой стенки. В настоящем исследовании установлена четкая корреляция между низкими уровнями магния в крови и существенным повышением риска варикозного расширения вен (I83) и гипотонии (табл. 11). Наиболее информативными предикторами варикозного расширения вен являлись наличие у пациенток крайне низких уровней магния в плазме крови (< 0,6 ммоль/л, в среднем 0,41 ± 0,12 ммоль/л), подтвержденная симптоматика дефицита магния (E61.2), включая судороги (R56.8). Заметим, что все пациентки с диагнозом I83 наблюдались в кардиологическом отделении. Данный набор предикторов позволяет идентифицировать

акушерство



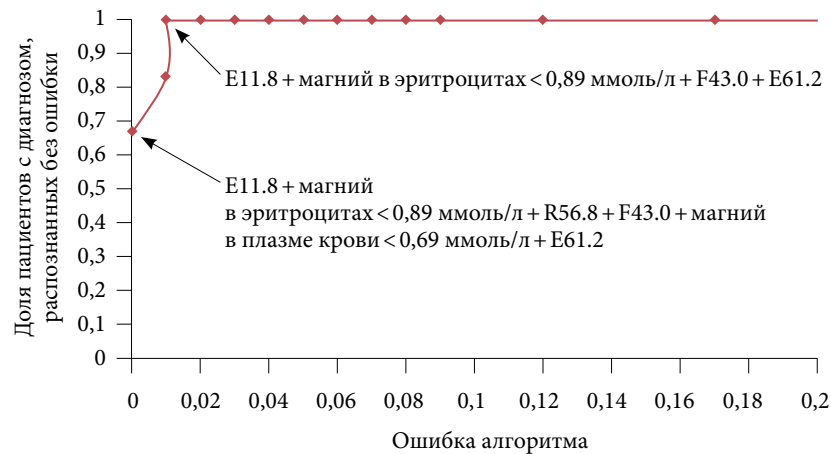
пациенток с повышенным риском варикозного расширения вен с акkuratностью 95% (рис. 7).

Другие заболевания, связанные с последствиями долговременного дефицита магния

К долговременным последствиям дефицита магния относятся нарушения метаболизма различных тканей и прежде всего рассмотренные выше нарушения структуры соединительной ткани, нарушение метаболизма углеводов и биосинтеза аденозинтрифосфата. Нарушение синтеза аденозинтрифосфата проявляется повышенной утомляемостью (умственной и физической) при обычных нагрузках, неадекватным теплообменом (быстрая истощаемость энергоресурсов, зябкость, астения), сочетается с формированием глюкозотолерантности клеток и, как следствие, ассоциировано с избыточной массой тела. Все эти последствия дефицита магния приводят к тому, что наряду с возрастом и индексом массы тела уровни магния в крови являются весьма информативными предикторами метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста.

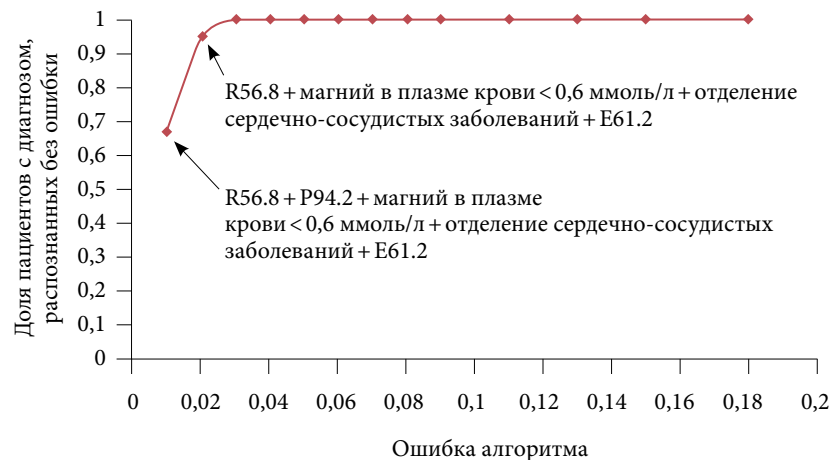
В частности, набор предикторов: возраст, масса тела, индекс массы тела и крайне низкие уровни магния в эритроцитах ($< 0,90$ ммоль/л, табл. 12) – позволяет распознавать пациенток с диагнозом «E11.8 Инсулиннезависимый сахарный диабет» с акkuratностью 87%; ошибка алгоритма (процент постановки ложного диагноза на основе алгоритма логических правил) не превышает 14%.

Интересно отметить, что гипер-акузия, по всей видимости, один из признаков формирующейся инсулинорезистентности. Анализ пациенток с гипер-акузией показал, что наиболее информативными предикторами гипер-акузии являлось наличие у пациенток глюкозотолерантности (72% в исследуемой группе и 11% в группе контроля, $p = 0,053$), спазмов/парестезий (82% в исследуемой



E11.8 – инсулиннезависимый сахарный диабет с неутонченными осложнениями, E61.2 – недостаточность магния, F43.0 – острая реакция на стресс, R56.8 – другие и неутонченные судороги.

Рис. 6. Наиболее информативные логические правила для распознавания диагноза «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неутонченная» у женщин 18–45 лет и акkuratность распознавания полученным набором логических правил



E61.2 – недостаточность магния, P94.2 – гипотония, R56.8 – другие и неутонченные судороги.

Рис. 7. Наиболее информативные логические правила для распознавания диагноза «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей» у женщин 18–45 лет и акkuratность распознавания полученным набором логических правил

группе, 19% в группе контроля, $p = 0,059$) и астении (96% в исследуемой группе, 24% в группе контроля, $p = 0,039$). Данный набор предикторов позволяет идентифицировать 97% пациенток с гипер-акузией при уровне «ложных диагнозов» алгоритма не более 23%. Инсулиннезависимый сахарный диабет является результатом долговременных нарушений метаболизма, неразрывно связанных

с хроническим дефицитом магния. На более ранних этапах формирования этих нарушений у пациенток зачастую формируется астения (R53), усугубляющая уже имеющиеся метаболические нарушения.

Основными предикторами астении являлись сниженные уровни магния в эритроцитах ($< 1,65$ ммоль/л), симптоматика дефицита магния (спаз-

акшерство

Таблица 12. Предикторы состояния «E11.8 Инсулиннезависимый сахарный диабет с неутонченными осложнениями» у женщин 18–45 лет (n = 21, 3%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Возраст, лет	23 ± 7	25 ± 5	0,014
Масса тела, кг	62 ± 9	70 ± 12	0,018
Индекс массы тела, кг/м ²	22 ± 3	26 ± 2,8	0,001
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,66 ± 0,64	1,28 ± 0,88	0,008

Таблица 13. Предикторы состояния «R53 Астения» у женщин 18–45 лет (n = 186, 27%)

Предиктор	Норма	Болезнь	p
Магний в эритроцитах, ммоль/л	1,63 ± 0,59	1,69 ± 0,78	0,062
Натрий в плазме крови, ммоль/л	127 ± 10	129 ± 9	0,056
Спазмы, парестезии	0,05 ± 0,21	0,68 ± 0,46	0,059
Повышенное регулярное потребление высококалорийных углеводных продуктов (конфет, пирожных, печенья и других сладостей)	5%	64%	0,065
Состояние волос (0 – норма, 1 – секутся или ломкие, 2 – выпадают)	0,10 ± 0,08	1,00 ± 0,79	0,062

мы, парестезии) и сниженные уровни натрия в плазме крови (< 127 ммоль/л, интервал нормы 135–152 ммоль/л). Известно, что дефицит магния и окислительный стресс – факторы риска астении. Исследование 93% пациентов с астенией (75% женщин, средний возраст 38 лет) указало на наличие у пациентов достоверно более низкого антиоксидантного ресурса плазмы (уровни глутатиона, p = 0,007) и низкие уровни магния в плазме крови [28].

Следует подчеркнуть: среди найденных в настоящей работе предикторов астении были также существенно повышенное потребление высококалорийных углеводных продуктов диеты (сладости) и нездоровое состояние волос (табл. 13). Можно предположить, что повышенное потребление сладостей при астении (то есть попытки «стимулировать» организм простыми углеводами) может усугублять магниевый дефицит и приводить к формированию ин-

сулинорезистентности, глюкозотолерантности и, следовательно, нарушенной фертильности.

Не менее важно отметить, что астения также была достоверно ассоциирована с регулярным употреблением «искусственных» напитков (колы, фанты и т.п.), содержащих значительное количество простых сахаров и магнийвыводящих пищевых красителей. В контрольной группе (без астении) регулярное употребление «искусственных» напитков отмечено только у 24% участниц, а в группе с астенией – у 91% участниц (p = 0,058). Потребление искусственных напитков также коррелировало с нарушениями структуры волос: в группе не употребляющих «искусственных» напитков 32% пациенток имели ломкие или выпадающие волосы, а в группе регулярно употребляющих – 85% (p = 0,056).

Заключение

Возраст женщины от 18 до 45 лет – это расцвет репродук-

тивной функции. Женщины этой возрастной группы, как правило, не считают себя «большими» и, соответственно, не уделяют должного внимания прекоцепционной подготовке. Те немногие женщины, которые готовятся к беременности, ассоциируют прекоцепционную подготовку в основном с санацией очагов инфекции и приемом фолиевой кислоты. Между тем Всемирная организация здравоохранения выделяет по меньшей мере 15 микронутриентов (А, D, Е, С, В₁, В₂, РР, В₆, В₁₂, фолаты, железо, цинк, медь, селен, йод) [31], а также кальций и магний [32], которые принципиально необходимы для репродуктивного здоровья женщины.

В настоящем исследовании установлены четкие взаимосвязи между сниженными уровнями магния в крови и риском соматического заболевания, которые могут существенно осложнить течение и исходы беременности в группе женщин репродуктивного возраста (n = 689, 18–45 лет). Со снижением уровней магния в крови риск таких заболеваний, как «R56.8 Другие и неутонченные судороги», «F43.0 Острая реакция на стресс», «I34.1 Пропалс митрального клапана», «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей», достоверно возрастает. Патологии различаются по степени возрастания риска. Наиболее интенсивно возрастал риск варикозного расширения вен нижних конечностей (I83) и неутонченной пароксизмальной тахикардии (I47.9). Достоверно увеличился риск заболеваний у женщин 18–45 лет при снижении уровней магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л (заметьте, что нижняя граница принятой нормы гораздо ниже – 0,66 ммоль/л) и при снижении уровней магния в эритроцитах менее 1,70 ммоль/л (норма 1,65–2,65 ммоль/л).

Анализ предикторов этих и других заболеваний позволил выделить группы женщин с наибольшим риском дефицита магния

НОСИТЕ НА ЗДОРОВЬЕ!



Реклама



Магнерот рекомендован*:

- ✓ при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах
- ✓ для профилактики и лечения гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии
- ✓ для лечения мышечных судорог ног у беременных

Сделано в Германии

* Кулаков В.И. «Применение Магнерота в акушерской практике». Инструктивное письмо №97 от 09.06.2006 Российского общества акушеров-гинекологов.

и, следовательно, осложнений беременности. Например, среди женщин моложе 21 года с миопией при выполнении условия «магний в эритроцитах < 1,92 ммоль/л» 96% пациенток будут обязательно иметь диагноз «F43.0 Острая реакция на стресс» (что существенно утяжелит состояние беременной). Несомненно, данная группа пациенток конституционально нуждается в приеме препаратов

органического магния с целью профилактики острой реакции на стресс.

Анализ предикторов пролапса митрального клапана показал, что у 95% пациенток с пролапсом митрального клапана было установлено обязательное сочетание нарушений сна (G47.8), миопии (H52.1), собственно клинической симптоматики дефицита магния (E61.2) и пониженных уровней

магния в крови (в плазме крови < 0,71 ммоль/л, в эритроцитах < 1,65 ммоль/л); у 83% пациенток с пролапсом митрального клапана отмечена острая реакция на стресс (F43.0). Очевидно, что в этой группе беременных компенсация дефицита магния (желательно начиная с прекоцепции) является принципиальным условием для поддержания физиологической беременности. ❧

Литература

1. Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю. и др. За рубежом и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. № 4. С. 62–72.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е. и др. Дефицит магния и судороги мышц: возможности профилактики и терапии Магнеротом // Фарматека. 2012. № 14. С. 34–38.
3. Li Y., Ma A., Sun Y. et al. Magnesium status and dietary intake of mid-old people in a rural area of China // Magnes. Res. 2009. Vol. 22. № 2. P. 66–71.
4. Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Тетраушвили Н.К. и др. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С. 67–71.
5. Тетраушвили Н.К., Сидельникова В.М. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 2. С. 20–23.
6. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С. и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Земский врач. 2013. № 2. С. 34–38.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 12. С. 90–101.
8. Громова О.А., Лисицына Е.Ю., Торшин И.Ю. и др. Магниеые тайны библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 2011. Т. 11. № 5. С. 20–27.
9. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Синдром Элерса-Данло в акушерстве // Акушерство и гинекология. 2010. № 4. С. 17–22.
10. Chen C.H., Huang M.C., Liu H.C. et al. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study // Ann. Epidemiol. 2011. Vol. 21. № 6. P. 391–398.
11. Куприянова О.О., Домницкая Т.М., Домницкий М.В. и др. Клиническое значение применения магния орота у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани // Кардиология. 2005. № 3. С. 76–81.
12. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 131. № 2. P. 293–295.
13. Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О. и др. Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии магнеротом и алпрозоламом // Клиническая медицина. 2008. № 3. С. 55–58.
14. Мишина И.Е. Клиническое и прогностическое значение нейровегетативных и метаболических нарушений при артериальной гипертензии у беременных: дис. ... д-ра мед. наук. Иваново, 2007.
15. Новикова И.М., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В. Сердечно-сосудистые катастрофы при беременности // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 15–20.
16. Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Лечение пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Терапевтический архив. 2000. № 9. С. 67–70.
17. Гайсин И.Р., Лецинский Л.А. Артериальная гипертензия у беременных – фактор сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4. № 4. (Приложение «Перспективы российской кардиологии»: Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 18–20 октября 2005 г., Москва). С. 74.
18. Лецинский Л.А., Гайсин И.Р., Максимов Н.И. Базисная и метаболическая терапия гипертонической болезни у беременных // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 9. С. 25–28.
19. Лецинский Л.А., Гайсин И.Р., Максимов Н.И. Метаболические средства – компонент рациональной фармакотерапии хронической артериальной гипертензии у беременных // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 2. Приложение № 1 (Материалы второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». 18–19 сентября 2008 г., Санкт-Петербург). С. 52.
20. Ищенко А., Федорова Е., Козина О. и др. Комплексное лечение беременных с недифференцированной



- дисплазией соединительной ткани // Врач. 2008. № 10. С. 92–94.
21. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Михсин С.В. и др. Опыт применения препарата оротата магния (Магнерот) у беременных с пролапсом митрального клапана в гестационный период // Проблемы репродукции. 2006. № 3. С. 80–84.
 22. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М.: Магистр, 1998.
 23. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ. 2011. Т. 3. № 4. С. 45–54.
 24. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В. и др. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // Кардиология. 2011. № 2. С. 19–25.
 25. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6. С. 114–129.
 26. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging // Magnes. Res. 2009. Vol. 22. № 4. P. 235–246.
 27. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006.
 28. Manuel y Keenoy B., Moorkens G., Vertommen J. et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium // J. Am. Coll. Nutr. 2000. Vol. 19. № 3. P. 374–382.
 29. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. 2008. Т. 16. № 4. С. 230–238.
 30. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Громова О.А. и др. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2009.
 31. Essential nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition / World Health Organization Guidelines, 2013 // www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/84409/1/9789241505550_eng.pdf?ua=1.
 32. Calcium and magnesium in drinking-water. Public health significance. World Health Organization Guidelines, 2009 // www.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf.

акушерство

Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged 18–45 years old in Russia: the method of database mining

O.A. Gromova^{1,2}, O.A. Limanova^{1,2}, I.V. Gogoleva¹, T.R. Grishina^{1,2}, A.N. Gromov², Ye. Yu. Yegorova¹, A.G. Kalacheva¹, N.V. Prozorova³, I.Yu. Torshin², I.S. Sardaryan³, V.A. Semyonov⁴, N.V. Yudina¹

¹ Ivanovo State Medical Academy

² Trace Element Institute for UNESCO, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

³ Saint Petersburg State Pediatric Academy

⁴ Kemerovo State Medical Academy

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

Chronic magnesium deficiency increases the risk of development of various chronic disorders and may affect cardiovascular and reproductive health in women. The article presents the results of analysis of Trace Element Institute for UNESCO database containing information on 689 women of reproductive age (18–45 years old) in Russia. The analysis was aimed at estimating relationship between magnesium status and risk of various diseases. Use of database mining method promoted identification of risk factors for several diseases and informative disease predictors, thus, resulting in development of diagnostic tools. Diseases associated with 'rapid' effects of magnesium deficiency were analyzed: i.e. 'others and unspecified convulsions' (R56.8) (plasma magnesium < 0,64 mmol/l, erythrocyte magnesium < 1,39 mmol/l), 'acute stress reaction' (F43.0) (plasma magnesium < 0,71 mmol/l, erythrocyte magnesium < 1,92 mmol/l), 'other sleep disorders' (G47.8) (plasma magnesium < 0,75 mmol/l, erythrocyte magnesium < 1,68 mmol/l). In addition, the authors demonstrated association between magnesium deficiency and risk of disorders related to connective tissue dysplasia: mitral valve prolapse (I34.1) (plasma magnesium < 0,71 mmol/l, erythrocyte magnesium < 1,65 mmol/l), varicose veins of lower limbs (I83) (plasma magnesium < 0,60 mmol/l). Above-noted and some other diseases may aggravate during pregnancy and complicate pregnancy course. Developed diagnostic tools may be used to identify women of reproductive age who require urgent correction of magnesium deficiency.

Key words: magnesium deficiency, convulsions, mitral valve prolapse, reference values for magnesium in plasma and erythrocytes, estimation of magnesium deficiency-related disorders

¹ Медицинский колледж при Корейском университете, кафедра акушерства и гинекологии, Сеул, Южная Корея

² Медицинский колледж при университете Кван-Донг, отделение акушерства и гинекологии клиники Чешль и Центра охраны здоровья женщин, Сеул, Южная Корея

³ Детская больница, отделение клинической фармакологии и токсикологии, Торонто, Канада

⁴ Университет Торонто, кафедра фармакологии и токсикологии, медицинский факультет, Торонто, Канада

Гомоцистеин, фолаты и исходы беременности*

M.W. Kim¹, S.-C. Hong¹, J.S. Choi², J.-Y. Han², M.-J. Oh¹, H.J. Kim¹, A. Nava-campo^{3, 4}, G. Koren^{3, 4}

Адрес для переписки: Seong-Chul Hong, novak082@naver.com

Авторами было проведено исследование с целью оценки взаимосвязи между концентрациями фолата/гомоцистеина в крови матери и/или в пуповинной крови и нежелательными исходами беременности. Исследуемую популяцию составила случайная выборка женщин с одноплодной беременностью ($n = 227$). Измеряли общий уровень гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови матери и пуповинной крови при родах. Наблюдалась тенденция к существенному снижению концентрации фолатов в крови беременных, родивших преждевременно, по сравнению с группой женщин, рожавших в срок (медиана (95% доверительный интервал) 14,4 (3,6–73) и 25 (7,3–105,5) соответственно, $p < 0,01$). У женщин с преэклампсией по сравнению с нормотензивной группой был существенно выше уровень общего гомоцистеина крови (7,9 (1,7–28,2) и 5,9 (1,8–14,6) мкмоль/мл соответственно, $p < 0,05$) и пуповинной крови (5,8 (2,6–14,4) и 4,2 (0,7–7,9) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Низкая концентрация фолатов в сыворотке крови беременных коррелирует с преждевременными родами, а высокая концентрация гомоцистеина в плазме беременных – с преэклампсией.

Ключевые слова: фолаты, гомоцистеин, исходы беременности, преждевременные роды

Введение

Роль фолиевой кислоты при беременности впервые рассмотрели С.В. Мооге и соавт. (1945), описав случай лечения злокачественной анемии у беременной с помощью фолиевой кислоты [1]. В 1964 г. В.М. Hibbard связал дефицит фолиевой кислоты с анемией, самопроизвольными абортными и отслойкой плаценты. Позднее он предположил, что выкидыш и нарушения развития плода могут быть вызваны экспериментально путем индуцирования дефицита фолиевой кислоты [2]. Годом позже E.D. Hibbard и R.W. Smithells высказали мнение о наличии причинно-следственной связи между нарушением метаболизма фолатов и нарушением развития плода [3]. В 1990-е гг. значение фолиевой кислоты в предотвращении дефектов развития нервной трубки было подтверждено двумя независимыми рандомизированными контролируемые исследованиями [4, 5]. Фолиевая кислота служит донором моноуглеродной



группы для реакций метилирования и синтеза нуклеиновых кислот, тем самым кислота вносит вклад в созревание яйцеклетки и формирование плаценты [6]. Гомоцистеин – тиолсодержащая аминокислота – также считается фактором риска развития сосудистых заболеваний плаценты [7, 8]. Фолиевая кислота необходима для реметилирования гомоцистеина в метионин, который является важным эпигенетическим фактором активации гена [9]. Именно поэтому в настоящее время внимание исследователей привлекает вопрос взаимосвязи уровня фолиевой кислоты и/или гомоцистеина и развития патологий беременности (преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды, низкая масса тела плода для данного гестационного возраста). Однако в отличие от данных о взаимосвязи уровня фолатов с развитием дефектов нервной трубки, результаты исследований взаимосвязи уровня фолиевой кислоты и/или гомоцистеина с патологией беременности противоречивы [10–13]. Нами было проведено исследование для установления связи между концентрациями фолата/гомоцистеина в крови беременных и/или в пуповинной крови и нежелательными исходами беременности.

Материалы и методы

Участницы

Проведено межгрупповое исследование для оценки связи между уровнем фолатов и гомоцистеина в крови беременной/плода и исходами беременности. В исследование были включены женщины с одноплодной беременностью, поступившие в период с 1 июня 2009 г. по 13 июня 2010 г. в отделение высокоспециализированной медицинской помощи клиники «Анам» Корейского университета и согласившиеся на исследование (n = 227). Женщины с многоплодной беременностью и пренатально диагностированными нарушениями развития в исследование не

включались. Исследование было одобрено Экспертным советом медицинского центра при Корейском университете.

При поступлении в родовую палату производился забор образцов крови, женщины заполняли анкету по анамнезу, включая информацию о приеме препаратов фолиевой кислоты; после рождения ребенка, но до рождения плаценты забирали образцы пуповинной крови. Часть образцов были непригодны для исследования из-за гемолиза, несколько образцов пуповинной крови не были забраны из-за неотложного клинического состояния. Концентрация общего фолата и гомоцистеина в крови беременных женщин была измерена в 215 и 221 случаях и в пуповинной крови – в 175 и 169 случаях соответственно.

Конечные точки исследования

Для оценки взаимосвязи между уровнем фолата/гомоцистеина и исходами беременности сопоставляли уровни фолата и гомоцистеина в зависимости от исходов беременности, таких как преждевременные роды, преэклампсия, диабет беременных, низкая масса плода для данного гестационного возраста, отслойка плаценты и предлежание плаценты.

Преждевременные роды определяли как роды, наступившие до 37-й недели гестации, преэклампсию – как наличие гипертонии после 20-й недели гестации и протеинурии (≥ 300 мг/24 ч). Диабет беременных диагностировали по результатам теста на толерантность к глюкозе (при пероральном приеме 100 г глюкозы) в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA). Низкую массу тела плода определяли как массу тела ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста.

Всего было зарегистрировано 97 случаев преждевременных родов, 18 случаев преэклампсии, 19 случаев низкой массы плода для

данного гестационного возраста, 13 случаев предлежания плаценты, 10 случаев отслойки плаценты и 30 случаев низкой массы тела.

Образцы крови женщин отбирали при поступлении в родовую палату. Концентрацию общего гомоцистеина плазмы измеряли с помощью автоматизированного ферментативного метода с использованием гомоцистеинметилтрансферазы, оксидазы D-аминокислот (TOSHIBA 200FR-NEO автоанализатор; Toshiba Medical Systems Co. Ltd., Токио, Япония). Уровень фолата измеряли радиоиммунологическим методом с использованием йода-125 (Cobra II 5010; Packard, Meriden, Коннектикут, США).

Анализ данных

Для сравнения групп использованы Т-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни и критерий хи-квадрат (Пирсона). Проведен множественный регрессионный анализ с учетом других искажающих факторов, таких как возраст беременной, количество родов в анамнезе, индекс массы тела беременной, социально-экономический статус и дополнительный прием фолиевой кислоты. Статистический анализ проведен с помощью программы StatsDirect, версия 2.7.8 (StatsDirect Ltd., Чешир, Великобритания), в качестве уровня значимости во всех тестах использовано значение $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование беременных женщин составил 31,7 лет, а средний индекс массы тела – 24,8 кг/м². Медианы (диапазон) концентраций фолатов и гомоцистеина у беременных женщин составили 17,4 (2,7–344) нг/мл и 6,0 (0,4–28,2) мкмоль/мл соответственно. Медианы (диапазон) концентраций фолатов и гомоцистеина в пуповинной крови составили 41,6 (12,1–116) нг/мл и 4,3 (0,1–65) мкмоль/мл соответственно (табл. 1).

* Перевод. Оригинальная статья опубликована в J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. № 6. P. 520–524.

Таблица 1. Значения клинических и биохимических показателей (n = 227)

Показатель	Значение
Возраст*	31,7 ± 4,2
Количество родов в анамнезе [†]	0 (0–3)
Индекс массы тела, кг/м ² *	24,8 ± 3,1
Гестационный возраст на момент родов, недели*	36,3 ± 3,8
Масса тела при рождении, кг*	2,7 ± 0,8
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	113,8 ± 17,2
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	70,0 ± 10,7
Ежемесячный доход семьи, дол. США: < 2000 2000–5000 > 5000	44 (19,4%) 167 (73,6%) 16 (7,0%)
Фолаты в крови беременной, нг/мл (n = 215) [†]	17,4 (2,7–344)
Гомоцистеин в крови беременной, мкмоль/мл (n = 221) [†]	6,0 (0,4–28,2)
Фолаты в пуповинной крови, нг/мл (n = 175) [†]	41,6 (12,1–116)
Гомоцистеин в пуповинной крови, мкмоль/мл (n = 169) [†]	4,3 (0,1–65)

* Данные представлены как среднее ± среднее отклонение.

[†] Данные представлены как медиана и диапазон.

Концентрация фолатов в крови женщин с преждевременными родами была существенно выше по сравнению с группой женщин, родивших в срок (медиана (95% доверительный интервал

(ДИ)) 14,4 (3,6–73) и 25 (7,3–105,5) соответственно, $p < 0,01$). У женщин с преэклампсией по сравнению с нормотензивной группой был существенно выше уровень общего гомоцистеина крови (7,9 (1,7–28,2) и 5,9 (1,8–14,6) мкмоль/мл соответственно, $p < 0,05$) и пуповинной крови (5,8 (2,6–14,4) и 4,2 (0,7–7,9) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Остальные исходы беременности не зависели от концентрации общего гомоцистеина или фолатов (табл. 2 и 3). При анализе с использованием порогового значения 20 нг/мл фолата сыворотки риск преждевременных родов значимо возрастал в группе с низким содержанием фолатов (< 20 нг/мл) по сравнению с более высоким уровнем фолатов (≥ 20 нг/мл) (отношение шансов (ОШ) 3,3; 95% ДИ 1,8–59, $p < 0,01$) (рисунок).

Нами проведен множественный регрессионный анализ с учетом других искажающих факторов, таких как возраст беременной, количество родов в анамнезе, индекс массы тела беременной, доход семьи и прием препаратов фолиевой кислоты. При наличии данных о концентрации фолатов/гомоцистеина в крови беременной/пуповинной крови они также включались в модель. На основании данного исследования риск преждевременных родов

снижался с увеличением концентрации фолатов в крови беременной женщины (коэффициент корреляции (β) = -0,019; ОШ 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99, $p = 0,02$). Риск преэклампсии положительно коррелировал с концентрацией гомоцистеина в крови беременной женщины ($\beta = 0,149$; ОШ 1,16; 95% ДИ 1,02–1,31, $p = 0,01$) (табл. 4).

Обсуждение

Фолат синтезируется растениями и микроорганизмами в форме полиглутамата. Обычно фолаты редуцируются до тетрагидрофолата или дигидрофолата и имеют моноуглеродную группу (метил-, метилен-, метинил-, формил- или формиминогруппу) в положении 5 или 10 или в обоих. Фолаты участвуют в различных реакциях переноса моноуглеродных групп, включая биосинтез пурина и тимидилата, метаболизм аминокислот и окисление форматов [14]. Биосинтез пурина и тимидилата – фундаментальный обязательный процесс в синтезе ДНК и РНК. Гомоцистеин метаболизируется до метионина, этот процесс зависит от фолатного статуса и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (methylene tetrahydrofolate reductase – MTHFR).

Известно, что прием препаратов фолиевой кислоты до зачатия может предотвратить развитие

Таблица 2. Концентрации общего гомоцистеина и фолатов в соответствии с исходами беременности (преждевременные роды, преэклампсия, диабет беременных)

Концентрация	Преждевременные роды				Преэклампсия				Диабет беременных			
	Да (n = 97)		Нет (n = 130)		Да (n = 18)		Нет (n = 209)		Да (n = 19)		Нет (n = 208)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Фолаты в крови беременной, нг/мл	14,4	3,6–73	25*	7,3–105,5	11,5	2,9–50	17,6	4,5–103	16,8	4,5–41,6	17,4	4,1–103
Гомоцистеин в крови беременной, мкмоль/мл	5,5	2,0–14,7	6,4	1,5–14,1	7,9*	1,7–28,2	5,9*	1,8–14,6	7,1	0,4–21,8	5,9	2–13,8
Фолаты в пуповинной крови, нг/мл	40,6	13,5–78	42	18,1–75,6	31,2	12,1–77	42	16,7–78	40,4	15,3–81	41,8	15–78
Гомоцистеин в пуповинной крови, мкмоль/мл	4,4	1,5–9,7	4,2	0,7–7,6	5,8*	2,6–14,4	4,2*	0,7–7,9	4,0	0,6–14,4	4,3	0,8–7,9

* $p < 0,05$, данные проанализированы с использованием U-критерия Манна – Уитни.

М – медиана.



Таблица 3. Концентрации общего гомоцистеина и фолатов в соответствии с исходами беременности (предлежание плаценты, отслойка плаценты, низкая масса тела плода)

Концентрация	Предлежание плаценты				Отслойка плаценты				Низкая масса тела плода*			
	Да (n = 13)		Нет (n = 214)		Да (n = 10)		Нет (n = 217)		Да (n = 30)		Нет (n = 197)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Фолаты в крови беременной, нг/мл	14,4	3,6–38,8	17,6	4,5–80	16,1	7,3–126	17,4	4,2–80	13,8	3,5–107	17,8	4,5–80
Гомоцистеин в крови беременной, мкмоль/мл	7,5	0,5–15,9	5,9	2–14,6	6,2	2,3–14,7	6,0	1,7–14,6	6,1	1,8–12,9	5,9	1,7–14,7
Фолаты в пуповинной крови, нг/мл	34,8	18,2–55,6	42,0	15,3–78	46,0	13,8–72	41,3	15,4–78	38,4	12,9–72	42	16,3–78
Гомоцистеин в пуповинной крови, мкмоль/мл	4,6	0,6–7,4	4,3	0,8–8,8	4,4	2,8–5,2	4,3	0,7–8,8	5,0	0,7–10,4	4,3	0,7–8,8

* Для данного гестационного возраста.

М – медиана.

дефектов нервной трубки [4, 5]. Однако необходимость приема фолиевой кислоты после первого триместра беременности все еще обсуждается, особенно в отношении развития осложнений беременности. В акушерстве проводились исследования взаимосвязи фолиевой кислоты и гомоцистеина с различными исходами беременности (преэклампсия, отслойка плаценты, ранний выкидыш, преждевременные роды, низкая масса плода и мертворождение [15–19]). Противоречивые результаты исследований могут ввести в заблуждение не только акушеров, но и беременных женщин. Мы попытались уточнить взаимосвязь между фолатным статусом при беременности и исходами беременности путем оценки уровня фолатов и гомоцистеина в крови беременных и в пуповинной крови. В настоящем исследовании концентрация фолатов в крови беременных была существенно ниже в группе женщин, родивших преждевременно, что согласуется с данными других авторов. Т.О. Scholl и соавт. (1996) установили влияние приема препаратов фолиевой кислоты на концентрации фолатов в сыворотке и на исходы беременности [18]. В частности, у беременных женщин с низким средним суточным приемом фолатов (≤ 240 мкг/сут) риск

Таблица 4. Параметры, коррелирующие с преждевременными родами и преэклампсией в модели множественной логистической регрессии

Параметр	Оценка		Вероятность		Значение Р
	β	СО	Скорректированное ОШ	95% ДИ	
Преждевременные роды и фолаты в крови беременной	0,019	0,009	0,98	0,96–0,99	0,02
Преэклампсия и гомоцистеин в крови беременной	0,149	0,063	1,16	1,02–1,31	0,01

β – коэффициент корреляции (многочисленный анализ); СО – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов.

преждевременных родов увеличился вдвое. Более низкие концентрации фолатов в сыворотке на 28-й неделе гестации также были связаны с более высоким риском преждевременных родов и более низкой массой тела ребенка при рождении. А.М. Siega-Riz и соавт. (2004) сообщали, что низкие уровни фолатов во втором триместре беременности связаны с более высоким риском преждевременных родов [20].

В исследовании, включившем 34 480 женщин с одноплодной беременностью из группы низкого риска осложнений, показано, что прием фолатов в период планирования беременности коррелирует со снижением частоты ранних преждевременных родов на 50–70% [10]. Однако не было выявлено связи между приемом фолатов

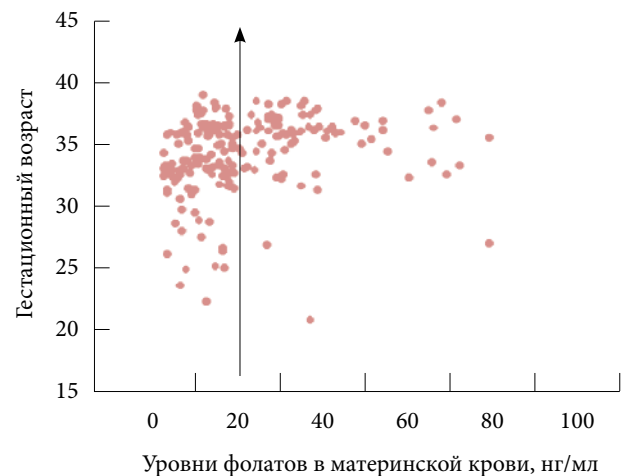


Рисунок. Взаимосвязь уровня фолатов в материнской крови и преждевременных родов: частота преждевременных родов значимо возрастает при низком уровне фолатов в сыворотке (< 20 нг/мл) (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,8–5,9)

и другими осложнениями, в том числе преэклампсией, низкой массой тела плода и отслойкой плаценты. В другом когортном исследовании изучалась эффективность продолжительного приема препаратов фолиевой кислоты после первого триместра беременности [11]. Было установлено, что прием фолиевой кислоты в третьем триместре беременности связан с увеличением срока вынашивания на 0,6 недели и существенным сокращением доли преждевременных родов. S.C. Hong и соавт. (2011) провели исследование в одном центре высококвалифицированной медицинской помощи. Ученые установили, что риск преждевременных родов значимо увеличивался в группе женщин с низким уровнем фолатов (< 20 нг/мл) по сравнению с группой женщин с более высоким уровнем фолатов, хотя эти данные не были значимыми [21].

Уровни гомоцистеина, тиолсодержащей аминокислоты, отражают статус фолиевой кислоты [22]. R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) [23] предположили, что нарушение метаболизма гомоцистеина может приводить к дефектам нервной трубки, наблюдая, что концентрации гомоцистеина были выше у матерей, родивших детей с дефектами нервной трубки [24]. Связь гомоцистеина с другими исходами беременности (низкая масса тела ребенка при рождении, невынашивание беременности, отслойка плаценты и преэклампсия) также была изучена в ряде исследований [15–17, 25, 26].

В популяционном исследовании в Норвегии повышенные концентрации общего гомоцистеина были связаны с высокой частотой осложнений беременности, включая преэклампсию, отслойку плаценты, преждевременные роды и низкую массу тела ребенка при рождении. Однако временной интервал между исходами и измерением уровня гомоцистеина был более 10 лет.

В данном исследовании показано, что концентрации гомоцистеина в крови беременных связаны

с риском преэклампсии, и эти результаты согласуются с данными других работ [25, 27, 28]. При преэклампсии также увеличивалась концентрация общего гомоцистеина в пуповинной крови, хотя и статистически не значимо при множественном регрессионном анализе. Установлена связь высоких уровней гомоцистеина с другими окклюзионными сосудистыми заболеваниями, а повышенная концентрация гомоцистеина может вносить вклад в развитие преэклампсии с тем же патогенезом. В нашем исследовании наблюдалась положительная корреляция между концентрациями фолатов в крови беременной и в пуповинной крови ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и слабая отрицательная корреляция между концентрациями фолатов и гомоцистеина в пуповинной крови ($r = -0,18$, $p < 0,05$). Это позволяет предположить, что уровни фолатов и гомоцистеина у плода могут находиться под воздействием уровня фолатов в крови беременной и патологических состояний беременной.

Есть данные о том, что концентрации гомоцистеина в плазме увеличиваются с возрастом, демонстрируя небольшие сезонные различия [29, 30], и зависят от курения и употребления кофе [31]. Во время беременности концентрация гомоцистеина снижается более чем на 30% в первом триместре и достигает наименьшего значения во втором триместре [29, 32, 33]. К возможным причинам такого снижения концентраций относятся влияние гормонов беременности, метаболизм гомоцистеина у плода и увеличение объема плазмы при беременности. В связи с низкой частотой курения в обследуемой популяции в наше исследование не вошли курящие женщины. В данном исследовании измерения концентраций фолатов и гомоцистеина в крови беременных проведены в ходе второго и третьего триместров беременности. Для исключения потенциальной систематической ошибки при оценке взаимосвязи гомоцистеина и исходов беремен-

ности в будущих исследованиях измерения могут проводиться в определенные периоды времени, предпочтительнее в период до беременности.

Из-за возрастающей потребности в фолиевой кислоте при беременности без приема соответствующих препаратов уровень сывороточной фолиевой кислоты постепенно снижается. Таким образом, слишком короткий интервал между беременностями для восстановления фолатного статуса может стать фактором риска неблагоприятного исхода беременности или осложнений. В настоящем исследовании мы не учитывали интервал между беременностями, и это могло послужить возможным искажающим фактором.

Существует несколько гипотез, объясняющих профилактическое действие фолатов в отношении преждевременных родов. Одно из объяснений заключается в том, что недостаточное употребление фолатов связано с низким социально-экономическим статусом. Кроме того, низкая концентрация фолатов ведет к гипергомоцистеинемии, что в свою очередь может вызывать эндотелиальные дисфункции плаценты [7, 8]. В пользу этой гипотезы говорят данные о том, что гипергомоцистеинемия является фактором, вызывающим устойчивость к токолитической терапии [34]. Наконец, фолиевая кислота может участвовать в стимуляции иммунной функции или супрессии воспалительных процессов, что может объяснить связь между фолиевой кислотой и преждевременными родами [35, 36].

Проведенное нами исследование имеет ряд недостатков. Во-первых, это поперечное исследование беременных женщин: причинно-следственная связь остается неясной. Для оценки причинно-следственной связи измерения показателей должны были быть запланированы на период до зачатия или на ранних сроках беременности. Во-вторых, в исследование вошло много пациенток с высоким риском осложненного



течения беременности, наблюдающиеся в центре высокоспециализированной медицинской помощи. Исследуемая группа не отражает общую популяцию. В-третьих, были исследованы не все данные из-за гемолиза образцов или неполного забора крови ввиду неотложной ситуации. Однако достоинством данного исследования является то, что это первое исследование по сопоставлению уровней фолатов/гомоцистеина в крови беременной и плода и различных исходов беременности в одном центре высокоспециализированной медицинской помощи.

Хотя предполагается, что польза приема препаратов фолиевой кис-

лоты доказана, результаты клинических исследований недостаточно однозначны. Путем измерения концентраций фолатов и гомоцистеина в крови беременных женщин и в пуповинной крови нами была продемонстрирована связь статуса фолатов и гомоцистеина с исходами беременности; в частности, связь низкой концентрации фолатов с преждевременными родами и повышении концентрации гомоцистеина в крови беременных с преэклампсией. Эти результаты подтверждают, что длительный прием фолатов при беременности оказывает положительное влияние на исход беременности. Надеемся, что эти результаты будут способствовать лучшему пониманию

роли фолиевой кислоты при беременности.

Благодарности

Данное исследование выполнено в рамках гранта № K1031741 Медицинского колледжа при Корейском университете и гранта (A090858) Проекта исследования и развития здравоохранения Министерства здравоохранения и социального обеспечения Республики Корея. Ни одна фармацевтическая компания не участвовала в исследовании.

Заявление о наличии конфликта интересов. У авторов нет конфликта интересов. Только авторы несут ответственность за содержание и написание статьи. ❧

акушерство

Литература

1. Moore C.V., Bierbaum O.S., Welch A.D. et al. The activity of synthetic *Lactobacillus casei* factor (folic acid) as an anti-pernicious anemia substance. Observations on four patients: two with Addisonian pernicious anemia, one with non-tropical sprue and one with pernicious anemia of pregnancy // *J. Lab. Clin. Med.* 1945. Vol. 30. P. 1056–1069.
2. Hibbard B.M. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abortion and abortion // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1964. Vol. 71. P. 529–542.
3. Hibbard E.D., Smithells R.W. Folic acid metabolism and human embryopathy // *Lancet.* 1965. Vol. 285. № 7398. P. 1254.
4. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study / MRC Vitamin Study Research Group // *Lancet.* 1991. Vol. 338. № 8760. P. 131–137.
5. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 26. P. 1832–1835.
6. Jongbloet P.H., Verbeek A.L., Den Heijer M. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2008. Vol. 5. P. 5.
7. Van der Molen E.F., Verbruggen B., Novakova I. et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 6. P. 785–791.
8. Roberts J.M., Taylor R.N., Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia // *Am. J. Hypertens.* 1991. Vol. 4. № 8. P. 700–708.
9. Molloy A.M., Daly S., Mills J.L. et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations // *Lancet.* 1997. Vol. 349. № 9065. P. 1591–1593.
10. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. № 5. ID e1000061.
11. Czeizel A.E., Puhó E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 148. № 2. P. 135–140.
12. De Weerd S., Steegers-Theunissen R.P., de Boo T.M. et al. Maternal periconceptional biochemical and hematological parameters, vitamin profiles and pregnancy outcome // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 57. № 9. P. 1128–1134.
13. Charles D.H., Ness A.R., Campbell D. et al. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 112–124.
14. Tamura T., Picciano M.F. Folate and human reproduction // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. № 5. P. 993–1016.
15. Burke G., Robinson K., Refsum H. et al. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. № 1. P. 69–70.
16. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Blom H.J. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abortion placenta // *Lancet.* 1992. Vol. 339. № 8801. P. 1122–1123.
17. Wouters M.G., Boers G.H., Blom H.J. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 60. № 5. P. 820–825.

18. Scholl T.O., Hediger M.L., Schall J.I. et al. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy // *Am. J. Clin. Nutr.* 1996. Vol. 63. № 4. P. 520–525.
19. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.
20. Siega-Riz A.M., Savitz D.A., Zeisel S.H. et al. Second trimester folate status and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. № 6. P. 1851–1857.
21. Hong S.C., Ha E.H., Han J.Y. et al. The relationship between folic acid supplementation and serum folate level in early pregnancy and pregnancy outcomes: MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 18. № 2. P. e344.
22. Miller J.W., Nadeau M.R., Smith D. et al. Vitamin B-6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 59. № 5. P. 1033–1039.
23. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. et al. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. № 3. P. 199–200.
24. Mills J.L., McPartlin J.M., Kirke P.N. et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects // *Lancet.* 1995. Vol. 345. № 8943. P. 149–151.
25. Dekker G.A., De Vries J.I., Doelitzsch P.M. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. № 4. P. 1042–1048.
26. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., Van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996. Vol. 66. № 1. P. 23–29.
27. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179. № 9. P. 1605–1611.
28. Rajkovic A., Mahomed K., Malinow M.R. et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and pre-eclamptic African women postpartum // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 94. № 3. P. 355–360.
29. Andersson A., Hultberg B., Brattstrom L. et al. Decreased serum homocysteine in pregnancy // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992. Vol. 30. № 6. P. 377–379.
30. Clarke R., Woodhouse P., Ulvik A. et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population // *Clin. Chem.* 1998. Vol. 44. № 1. P. 102–107.
31. Nygard O., Refsum H., Ueland P.M. et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. № 1. P. 136–143.
32. Bonnette R.E., Caudill M.A., Boddie A.M. et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92. № 2. P. 167–170.
33. Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. № 3. Pt. 1. P. 660–664.
34. Celik H., Ayar A., Tug N. Hyperhomocysteinemia may be a resistance factor in tocolytic treatment with beta mimetics // *Med. Hypotheses.* 2003. Vol. 61. № 5–6. P. 580–582.
35. Christian P., Jiang T., Khattry S.K. et al. Antenatal supplementation with micronutrients and biochemical indicators of status and subclinical infection in rural Nepal // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. № 4. P. 788–794.
36. Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B. et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. № 1. P. 189–194.

Homocysteine, folate and pregnancy outcomes

M.W. Kim¹, S.-C. Hong¹, J.S. Choi², J.-Y. Han², M.-J. Oh¹, H.J. Kim¹, A. Nava-campo^{3,4}, G. Koren^{3,4}

¹ Korea University College of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul, South Korea

² Kwandong University College of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology of Cheil Hospital and Women's Healthcare Center, Seoul, South Korea

³ Hospital for Sick Children, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Toronto, Canada

⁴ University of Toronto, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Toronto, Canada

Contact person: Seong-Chul Hong, novak082@naver.com

The purpose of this study is to evaluate the relationship between maternal and/or cord blood folate/homocysteine concentrations and adverse pregnancy outcomes. The study population included a random sample of singleton pregnant women in whom we measured total homocysteine and folic acid in maternal or cord blood at deliveries. A total of 227 pregnant women were enrolled. The concentration of folate in maternal blood tended to be significantly lower in pre-term birth than in full-term delivery group (median (95% CI), 14,4 (3,6–73) vs 25 (7,3–105,5) p < 0,01). The total homocysteine in maternal and cord blood was significantly higher in the pre-eclampsia than in the normotensive group (7,9 (1,7–28,2) vs 5,9 (1,8–14,6) μmol/ml, p < 0,05; and 5,8 (2,6–14,4) vs 4,2 (0,7–7,9) ng/ml, p < 0,05, respectively). Lower maternal serum folate concentration is associated with pre-term delivery and higher maternal plasma homocysteine concentration with pre-eclampsia.

Key words: folate, homocysteine, pregnancy outcomes, pre-term delivery

IX Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины
**Современная перинатология:
организация, технологии, качество**

(к 20-летию Российской ассоциации
специалистов перинатальной медицины)

Москва, 22–23 сентября 2014 года

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



Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Организаторы

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

Председатель Оргкомитета

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

Место проведения

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

Научная программа

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

- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного
- Лучевая диагностика в перинатологии
- Правовые и этические проблемы в перинатологии
- Эффективность дистанционных методов диагностики, консультирования и обучения (телемедицина)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

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

Наличный расчет

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

Тезисы

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

Реквизиты

Получатель платежа: ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»
ИНН 5032201982 КПП 772401001 Р/С 40702810922000016693
в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО), г. Москва
К/С 30101810500000000976 БИК 044525976

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

E-mail: perinatal@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна

Выставка

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

Спонсорское участие компаний в выставке и научной программе

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: mvz@mm-agency.ru

Зейгарник Михаил Владимирович

Телефон: +7(495) 517-7055

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: mtv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Гостиница

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

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: perinatal@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

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

³ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Нарушение мочеиспускания у женщин во время беременности: факторы риска

В.Е. Балан¹, Л.А. Ковалева^{2, 3}

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

Целью настоящего исследования являлось изучение распространенности нарушений мочеиспускания во время беременности, определение значения факторов риска, а также разработка оптимального алгоритма обследования и лечения. Отмечается, что нарушения мочеиспускания до и во время беременности, после родов, а также родоразрешение через естественные родовые пути являются предикторами нарушения мочеиспускания в более поздний период жизни женщины. Подтверждается эффективность поведенческой терапии у беременных с нарушениями мочеиспускания. Этот подход может предупреждать развитие симптомов нарушений мочеиспускания в отдаленном периоде.

Ключевые слова: беременность, недержание мочи, поведенческая терапия, релаксин, селективное кесарево сечение

Введение

В настоящее время проведение эпидемиологических исследований, посвященных проблеме недержания мочи у женщин, представляет большой интерес ввиду социальной, экономической и психологической значимости этого нарушения. Согласно

данным зарубежных авторов, недержанием мочи в США страдают 37% беременных, в Европе – 26%, в Англии – 29% [1]. Однако цифры могут не отражать истинной распространенности заболевания, поскольку не все женщины могут открыто говорить о своей проблеме.

Суммируя данные исследований за последние 10 лет, можно сделать вывод о ведущем значении беременности и родов в развитии разных видов недержания мочи [2–5]. Во многих работах отмечается нарушение замыкательного аппарата уретры как последствие осложненного течения родов. В ретроспективном исследовании с участием пожилых женщин (n = 1521) [6], а также в австралийском исследовании женщин репродуктивного возраста (n = 1507) [7] показано, что факторами риска развития нарушений мочеиспускания являются пролонгирование второго периода родов (относительный риск (ОР) 1,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,4, p = 0,05), применение акушерских пособий при самопроизвольных родах (ОР 1,7, 95% ДИ 1,0–2,8, p = 0,03), молодой возраст первородящих женщин (p = 0,036) и вес новорожденного (p = 0,005).

Этиология и патогенез нарушений мочеиспускания во время беременности остаются до сих пор



не до конца ясными. В этот период происходит огромное количество биохимических, физиологических и анатомических изменений, в том числе мочевыделительной системы [8, 9]. Полиурия и полидипсия, повышение экскреции натрия и нарушение емкости мочевого пузыря, с одной стороны, являются частью физиологических изменений во время беременности, с другой – могут способствовать развитию нарушений мочеиспускания.

Обсуждается роль изменения уровня половых гормонов, изучаются особенности кровоснабжения детрузора. Полагают, что на состояние нижней трети мочевого тракта влияет увеличение внутрибрюшного давления, обусловленное активным ростом матки во время беременности. Большое значение придают недостаточным адаптационным изменениям нижних мочевых путей (у здоровых женщин во время беременности отмечается повышение общей и функциональной длины уретры, увеличение интравезикального давления и повышение максимального давления закрытия уретры) [10]. В последнее время исследуют роль релаксина и простагландинов в генезе недержания мочи в период беременности.

Формирование стрессового компонента недержания мочи во время беременности может быть связано с генетической системной неполноценностью соединительной ткани и развитием вследствие этого гипермобильности шейки мочевого пузыря. Современные работы подтверждают роль генетических факторов в развитии симптомов гиперактивного мочевого пузыря. Так, национальное популяционное исследование подростков Швеции (n = 25 364) выявило генетическую предрасположенность к формированию симптомов urgency, поллакиурии и никтурии [11]. В работах J.N. Cohn и соавт. показано наличие полиморфизма генов андрогеновых рецепторов, проявляющегося в комбинации двух аллелей

с более чем 21 CAG-повтором, в группе больных с ургентным недержанием мочи (p = 0,02) [12].

Цель исследования

Изучить частоту нарушений мочеиспускания во время беременности, определить значение факторов риска, разработать оптимальный алгоритм обследования и лечения.

Материалы и методы

Было опрошено 518 женщин от 18 до 44 лет (средний возраст 30,6 ± 5,7 года) в различные сроки беременности и через четыре месяца после родов.

Детальное клиничко-лабораторное обследование проведено у 140 женщин с недержанием мочи на 20-й, 32-й неделях беременности и через четыре месяца после родов. В первую (основную) группу было включено 70 пациенток, проходивших комплексную поведенческую терапию, во вторую группу (группу сравнения) – 70 пациенток, отказавшихся от поведенческой терапии. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин, сопоставимых по основным показателям с женщинами из первых двух групп.

Исследование предполагало проведение анкетирования, использование клиничко-анамнестического метода, оценку дневников мочеиспускания, объективное обследование, определение содержания релаксина в сыворотке крови радиоиммунологическим методом, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование с оценкой площади сфинктера уретры и отклонения продольной оси уретры от вертикальной оси тела (уретровезикальный угол альфа), использование статистических методов.

Результаты исследования

Нарушение мочеиспускания отмечено у 401 женщины (77,4%). Оценка типа нарушений мочеиспускания показала, что доминировали симптомы гиперактивного мочевого пузыря (n = 280,

69,8%). Смешанное недержание мочи встречалось у 109 женщин (27,2%). Стрессовое недержание мочи было диагностировано только у 12 женщин (3%).

Большинство беременных с нарушениями мочеиспускания (47,4%) были в возрасте от 30 до 34 лет. Выявлено повышение вероятности развития данных симптомов у пациенток в возрасте 40–44 лет, ОР = 1,41 (95% ДИ 1,36–4,54, p < 0,05).

Средняя масса тела беременных с нарушениями мочеиспускания составила 71,9 ± 11,8 кг; средний рост – 166,1 ± 6,0 см, средние значения индекса массы тела – 26,0 ± 3,9 кг/м². При этом риск возникновения недержания мочи у пациенток с индексом массы тела более 25 кг/м² был выше: ОР = 1,05 (95% ДИ 0,81–1,30, p < 0,05).

Установлено также увеличение риска развития заболевания у женщин, имеющих в анамнезе беременности: ОР = 1,27 (95% ДИ 1,16–1,56, p < 0,002), при этом выявлено повышение риска возникновения стрессового и смешанного недержания мочи при наличии в анамнезе родов через естественные родовые пути: ОР = 2,05 (95% ДИ 1,15–3,65, p < 0,05) и ОР = 1,52 (95% ДИ 1,03–2,23, p < 0,02) соответственно. Важно отметить: увеличение ОР связано с количеством родов через естественные родовые пути. В случае стрессового недержания мочи от первых до четвертых родов ОР повышался с 1,97 до 2,57, в случае смешанного недержания мочи – с 1,44 до 1,74.

У женщин с нарушением мочеиспускания вес новорожденных в предыдущих родах составлял от 1680 до 5300 г (средний вес 3346,3 ± 162,1 г), со смешанным недержанием мочи – 3544 ± 121,3 г, в контрольной группе – 3173 ± 97,6 г (p < 0,01).

Среди беременных с нарушением мочеиспускания у 36 (9%) отмечались симптомы недержания мочи еще до настоящей беременности, что при сравнении с контрольной группой было достоверно выше (p < 0,001). Таким образом, был установлен статистически зна-

чимый риск развития недержания мочи во время беременности у женщин с симптомами заболевания до настоящей беременности: ОР = 1,74 (95% ДИ 1,12–1,94, $p < 0,001$).

Урофлоуметрическое исследование проводилось 140 беременным на 20-й неделе беременности. Анализ урофлоуграм показал значимое изменение количественных и качественных параметров по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Помимо стандартного акушерского исследования, включающего оценку состояния плода, плаценты, околоплодных вод, тонуса миометрия и шейки матки, при трехмерном ультразвуковом исследовании определялась площадь сфинктера уретры, измерялся уретровезикальный угол альфа в состоянии покоя и при натуживании.

Установлено статистически значимое уменьшение площади сфинктера уретры при проведении пробы Вальсальвы у беременных со стрессовым компонентом недержания мочи ($p < 0,02$), что является признаком недостаточности замыкательного аппарата уретры. У 24 беременных (17,1%) отмечены признаки гипермобильности уретры, характеризующиеся ротацией угла альфа (дислокацией уретровезикального сегмента) при натуживании. У пациенток с симптомами гиперактивного мочевого пузыря значимых различий величины площади

сфинктера уретры и уретровезикального угла альфа в состоянии покоя и при выполнении пробы Вальсальвы выявлено не было.

Забор крови для определения уровня сывороточного релаксина проводился на 20-й и 36-й неделях беременности у женщин с различными формами нарушения мочеиспускания ($n = 70$) и группы контроля ($n = 30$).

Среднее значение уровня релаксина в группе беременных с нарушением мочеиспускания составило $372,3 \pm 53,1$ пг/мл, в группе контроля – $643,6 \pm 87,9$ пг/мл. Установлено значимое снижение уровня релаксина в сыворотке крови у беременных с нарушением мочеиспускания на сроке беременности 20 недель по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Интересно, что у женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, на этом же сроке беременности были отмечены самые низкие показатели сывороточного релаксина ($428,9 \pm 45,2$ пг/мл), при смешанном недержании мочи этот показатель составил $433,8 \pm 48,1$ пг/мл, при симптомах гиперактивного мочевого пузыря – $506,2 \pm 51,3$ пг/мл. Показана обратная корреляционная зависимость средних значений релаксина у всех пациенток от наличия в анамнезе беременностей (коэффициент корреляции (r) = $-0,54$, $p = 0,02$) и родов (r) = $-0,41$, $p < 0,02$).

Через четыре месяца после родов анализ полученных результатов выявил снижение распространенности симптомов нарушения мочеиспускания до 15,7% ($n = 79$), что в 5,2 раза реже, чем во время беременности, и преобладание легких форм заболевания.

70 беременных с нарушением мочеиспускания получали комплексную поведенческую терапию – это комплекс нефармакологических методов лечения, изменяющих образ жизни человека и влияющих на патогенетические звенья заболевания.

Авторами разработан способ профилактики и лечения недержания мочи у беременных (за-

явка № 067123 рег. № 2008151103 от 24.12.2008 «Способ профилактики и лечения недержания мочи у беременных женщин»). Это комплекс упражнений для мышц тазового дна, рекомендованный к применению у беременных. Он проводился в основной группе на 20–32-й неделях беременности под руководством инструктора (всего 12 сеансов). Занятия проходили один раз в неделю по 45 минут в группах по шесть–семь пациенток.

Эффективность поведенческой терапии оценивалась по снижению/исчезновению эпизодов недержания при кашле, чихании, физической нагрузке в случае стрессового компонента недержания мочи и снижению/исчезновению частоты дневных, ночных мочеиспусканий, императивных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи у больных с гиперактивным мочевым пузырем. Максимальная суммарная эффективность поведенческой терапии отмечалась при смешанном недержании мочи (69% пациенток). Среди беременных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря эффективность лечения составила 61,8%, что подтверждалось параметрами урофлоуметрии и положительной динамикой по дневникам мочеиспускания.

Обсуждение

Беременность – один из важнейших периодов биологической перестройки организма женщины: перестраиваются практически все органы и системы. Изменения, происходящие в мочевыводящих путях, начинаются уже в первом триместре беременности и продолжаются до 16 недель после родов.

Многие авторы указывают на неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути, особенно при большом весе новорожденного, на нижние отделы мочеполового тракта. Согласно биомеханической модели родов [13] при прохождении головки плода через родовую канал происходят вы-

Релаксин участвует в процессе удержания мочи. На 17-й неделе беременности происходит снижение концентрации релаксина на 50%, что ухудшает адаптационные возможности нижних мочевых путей и обуславливает развитие патогенетических механизмов недержания мочи.



раженные изменения мягких родовых путей. Отмечается растяжение (с возможным разрывом) волокон ректовагинальной перегородки, седалищно-пещеристых, луковично-пещеристых, периуретральных мышц и поперечных мышц промежности. Лобково-копчиковая мышца претерпевает выраженные изменения, растягиваясь в 3,26 раза. Во втором периоде родов растяжение скелетной мускулатуры тазового дна достигает 217%, а увеличение головки плода на 9% вызывает пропорциональное удлинение лобково-копчиковой мышцы. Все это подтверждает высокий риск возникновения дисфункции тазового дна после родов через естественные родовые пути. Проведенные исследования подтверждают возникновение патологических изменений промежности у 20% женщин после первых родов, снижение силы мышц тазового дна и замещение мышечной ткани соединительнотканными волокнами. Очевидно, что подобные изменения предрасполагают к появлению или усугублению симптомов нарушений мочеиспускания в определенные периоды жизни женщины, когда нагрузка на мочеполовой тракт возрастает. Такими периодами являются беременность и роды, а также климактерий. В литературе встречаются сообщения, указывающие на увеличение частоты недержания мочи у женщин в возрасте 40–60 лет, имеющих в анамнезе роды через естественные родовые пути (OR = 2,2, 95% ДИ 1,0–4,9), при этом интервал между первыми родами и появлением симптомов составляет 25 лет [14]. Следовательно, нарушения мочеиспускания во время беременности и после родов являются предикторами заболевания в более поздний период жизни женщины. Именно поэтому в последние годы в зарубежной литературе все чаще обсуждается необходимость проведения elective кесарева сечения у женщин из группы риска развития нарушений моче-

испускания [13, 15]. После первых родов через естественные родовые пути симптомы недержания мочи наблюдаются в 24,5% случаев, а после первой elective операции – в 5,2% случаев. Однако частота симптомов недержания мочи выравнивается после третьих родов (38,9 и 37,7% случаев соответственно), что подтверждает вклад в генез заболевания нейротрофических, биохимических и ангиогенных факторов [14].

У пациенток через 9 месяцев после родов через естественные родовые пути отмечено влияние последних на симптомы стрессового и ургентного недержания мочи (OR = 8,9, 95% ДИ 1,9–4,2 и OR = 7,3, 95% ДИ 1,7–3,2). Можно предположить, что проведение кесарева сечения у женщин группы риска является применимым методом профилактики развития нарушений мочеиспускания при условии малого количества беременностей и родов в последующем.

Современные тенденции ведения беременности и родов предусматривают информирование беременной женщины о возможных рисках развития патологических изменений, в том числе и со стороны тазового дна [16]. Однако часто врач не сообщает обо всех возможных осложнениях со стороны тазового дна, в связи с чем представляется важным развитие образовательных программ для беременных, которые помогут им сделать выбор способа родоразрешения.

Изучается роль релаксина в патогенезе недержания мочи у беременных женщин [6, 17]. Известно, что во время беременности происходит физиологическое повышение уровня релаксина, который к 12 неделям достигает максимальных значений. На 17-й неделе беременности происходит снижение концентрации релаксина на 50% [18]. Релаксин участвует в процессе удержания мочи: стимулирует рост эпителиальных клеток влагалища, гладкомышечных клеток и сосудов, создает вазодилатирующий эффект в отношении микроциркуляторного

Отдаленные результаты комплекса упражнений для мышц тазового дна показали их высокую эффективность. В период проведения поведенческой терапии недержания мочи для повышения качества жизни женщинам рекомендуется использовать урологические прокладки МолиМед (MoliMed®).

русла, что ведет к повышению максимального давления закрытия уретры, предотвращает ремоделирование соединительной ткани в области шейки мочевого пузыря при активном росте матки. Следовательно, снижение концентрации сывороточного релаксина понижает адаптационные возможности нижних мочевых путей и обуславливает развитие патогенетических механизмов недержания мочи.

Отдаленные результаты поведенческой терапии показали ее высокую эффективность. Через 4 месяца после родов в основной группе нарушения мочеиспускания встречались в 1,9 раза реже по сравнению с группой сравнения и составили 11,8% (n = 8). Возможно, проведенный курс лечения повлияет на развитие симптомов нарушений мочеиспускания через более отдаленный промежуток времени. Однако уверенность в положительном результате может быть только в случае постоянного ежедневного применения комплекса упражнений для тазового дна. В период проведения поведенческой терапии недержания мочи женщинам рекомендуется использовать урологические прокладки МолиМед (MoliMed®).

Заключение

Выделение групп высокого риска по развитию нарушений мочеиспускания у беременных

чрезвычайно важно и позволяет эффективно использовать лечебно-профилактическое действие комплексной поведенческой терапии. Для повышения качества жизни женщины с недержанием мочи могут использовать урологические прокладки МолиМед (MoliMed®).

Литература

1. *Cardozo L., Staskin D.* Pregnancy and childbirth // Textbook of female urology and urogynaecology. London: Taylor and Francis, 2002. P. 977–994.
2. *FitzGerald M.P., Graziano S.* Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy // Urol. Clin. North Am. 2007. Vol. 34. № 1. P. 7–12.
3. *Granese R., Adile B.* Urinary incontinence in pregnancy and in puerperium: 3 months follow-up after delivery // Minerva Ginecol. 2008. Vol. 60. № 1. P. 15–21.
4. *Minassian V.A., Stewart W.F., Wood G.C.* Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111. № 2. Pt. 1. P. 324–331.
5. *Viktrup L., Rortveit G., Lose G.* Risk of stress urinary incontinence twelve years after the first pregnancy and delivery // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 108. № 2. P. 248–254.
6. *Wen Y., Zhao Y.Y., Polan M.L., Chen B.* Effect of relaxin on TGF-beta1 expression in cultured vaginal fibroblasts from women with stress urinary incontinence // Reprod. Sci. 2008. Vol. 15. № 3. P. 312–320.
7. *Brown S.J., Gartland D., Donath S., MacArthur C.* Effects of prolonged second stage, method of birth, timing of caesarean section and other obstetric risk factors on postnatal urinary incontinence: an Australian nulliparous cohort study // BJOG. 2011. Vol. 118. № 8. P. 991–1000.
8. *Van Brummen H.J., Bruinse H.W., van der Bom J.G. et al.* How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? // Neurourol. Urodyn. 2006. Vol. 25. № 2. P. 135–139.
9. *Sibui M., Newton R.* The urinary tract in pregnancy // Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / ed. by M. Walters, M. Karram. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. P. 472–490.
10. *Chapple C.R.* Lower urinary tract symptoms in pregnancy / Urodynamics made easy. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2000. P. 149–153.
11. *Wennberg A.L., Altman D., Lundholm C. et al.* Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins // Eur. Urol. 2011. Vol. 59. № 6. P. 1032–1038.
12. *Cornu J.N., Merlet B., Cussenot O. et al.* Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways // World J. Urol. 2011. Vol. 29. № 2. P. 239–242.
13. *Nygaard I., Cruikshank D.P.* Should all women be offered elective cesarean delivery? // Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 102. № 2. P. 217–219.
14. *Rortveit G., Hunskaar S.* Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. № 2. P. 433–438.
15. *Ekström A., Altman D., Wiklund I. et al.* Planned cesarean section versus planned vaginal delivery: comparison of lower urinary tract symptoms // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2008. Vol. 19. № 4. P. 459–465.
16. *Meyer J.H. Jr.* Informed consent, informed refusal, and informed choices // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. № 2. P. 319–326.
17. *Bani D., Failli P., Bello M.G. et al.* Relaxin activates the L-arginine-nitric oxide pathway in vascular smooth muscle cells in culture // Hypertension. 1998. Vol. 31. № 6. P. 1240–1247.
18. *Kristiansson P., Svärdsudd K., von Schoultz B.* Serum relaxin, symphyseal pain, and back pain during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175. № 5. P. 1342–1347.

Urination disorder in pregnancy: risk factors

V.Ye. Balan¹, L.A. Kovalyova^{2,3}

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

In this study, prevalence of urination disorders and the role of different risk factors were analyzed in pregnant women. The authors presented the algorithm of optimal diagnosis and treatment of urination disorders in pregnancy. Urination disorders before, during pregnancy and post partum as well as vaginal delivery were identified as risk factors for urination disorders in the following years. The study demonstrated the efficacy of behavioral therapy in pregnant women with urination disorders; the method may be useful for the long-term prevention of urination disorders.

Key words: pregnancy, urinary incontinence, behavioral therapy, relaxin, elective cesarean section



MoliMed®



Когда заметна только Ваша уверенность!

Недержание мочи — деликатная проблема многих женщин. Чтобы оставаться активной и уверенной в себе, рекомендуется* использовать **урологические прокладки MoliMed® (МолиМед)** от компании ПАУЛЬ ХАРТМАНН, помогающие контролировать деликатную проблему и быть уверенной в любой ситуации.

Урологические прокладки MoliMed® (МолиМед):

- ✓ надежно защищают от протекания
- ✓ нейтрализуют запах
- ✓ незаметны под одеждой

* «Проблемы нарушения мочеиспускания в разные периоды жизни женщины», Балан В.Е. «Эффективная фармакотерапия. 36/2013. Акушерство и гинекология. №4»



реклама

Бесплатная горячая линия по РФ: 8-800-505-12-12

Узнать о решении проблемы недержания Вы можете на сайте www.molimed.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова,
кафедра
репродуктивной
медицины и хирургии
факультета
последипломного
образования

Городская
клиническая больница
№ 50, Москва

Эволюция гормональной терапии эндометриоза

М.М. Сонова, А.В. Ласкевич, Н.М. Шамугия

Адрес для переписки: Марина Мусабиевна Сонова, sonova@rambler.ru

Эндометриоз – хроническое рецидивирующее заболевание с множеством симптомов, значительно снижающее качество жизни. Стандартные методы медикаментозного и хирургического лечения эндометриоза направлены на удаление или уменьшение очагов эктопического эндометрия. Данное заболевание предполагает разработку плана долговременного ведения пациенток с целью профилактики рецидивов и повторного оперативного лечения. В статье приведен обзор данных литературы, посвященных гормональным препаратам, применяемым при генитальном эндометриозе.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, диеногест

Введение

Эндометриоз – доброкачественное разрастание ткани, функционально и морфологически подобной нормальному эндометрию. Для заболевания характерны повышенное локальное образование эстрогенов и чувствительность к ним, а также резистентность к прогестерону, что приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функций, снижению качества жизни. Сопутствующий воспалительный процесс, иммунологическая дисрегуляция, ингибирование апоптоза, активация ангиогенеза – патогенетические факторы, способствующие выживанию и росту эндометриозидных имплантов. Эндометриозом страдают 6–10% женщин репродуктивного возраста, при хронических тазовых болях и бесплодии – 40–70% и 30–50% соответственно [1, 2].

Гормональные препараты в лечении эндометриоза

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии остается лечение эндометриоза. Отсутствие устоявшихся взглядов на этиологию и патогенез заболевания, а также частое сочетание эндометриоза и гиперпластических процессов в эндо- и миометрии затрудняют выбор адекватной терапии [3]. Хирургическое вмешательство считается основным методом лечения, однако высок риск рецидивов (40–50% в течение пяти лет) [4]. Альтернативой хирургическому лечению при симптомах, характерных для эндометриоза, и отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению выступает гормонотерапия. Гормонотерапию применяют также в качестве послеоперационной адьювантной терапии с целью

снижения риска возникновения рецидивов.

Обычно эндометриоз развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении при дефиците прогестерона. Именно поэтому патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, то есть уменьшение секреции эстрадиола – создание псевдоменопаузы за счет блокады гипофизарно-яичниковой системы с инициацией гипоэстрогении, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [5].

Первые сообщения о выключении функции яичников были опубликованы в 1928 г., когда Н. Alberht для лечения эндометриоза использовал рентгеновское облучение. Однако из-за большого количества осложнений внедрить этот метод не удалось [6].

На основании наблюдений за клиническими проявлениями эндометриоза, при котором исчезали симптомы, впервые в 1948 г. К. Karnaku применил высокие дозы эстрогенов, в частности введение в течение 2–26 недель [3] диэтилстильбэстрола по 100 мг в день с комплексом витаминов группы В. Наряду с удовлетворительными клиническими результатами и полной регрессией очагов эндометриоза большие дозы эстрогенов вызывали гиперпластические процессы в эндометрии с кровотечениями, мастопатию, увеличение массы тела, тромбофилические осложнения, новооб-



разования у девочек, родившихся у матерей, получавших такое лечение.

В 1950-х гг. было предложено применять андрогены – метилтестостерон по 5–10 мг в день непрерывно в течение шести месяцев. Терапия оказалась достаточно эффективной: тазовые боли, дисменорея, диспареуния, меноррагия исчезли у 80% больных. Тем не менее побочные эффекты андрогенов в виде гипертрихоза, увеличения клитора, огрубения голоса заставили отказаться от этого лечения [3].

Следующим этапом в лечении эндометриоза стало применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), впервые использованных для этой цели R. Kistner в конце 1950-х гг. [7]. Механизм действия КОК обусловлен блокадой синтеза гонадотропных гормонов гипофизом: блокируются созревание фолликула и овуляция, замедляется синтез эстрогенов в яичниках, подавляется пролиферация эндометрия вплоть до его атрофии [5]. Как показали результаты исследований, на фоне применения КОК в эндометрии происходят быстрая регрессия пролиферативной фазы, раннее развитие секреторных изменений, уплотнение стромы с последующими атрофическими процессами. Такие изменения клинически выражались уменьшением болей и менструальной кровопотери. Имеются сообщения о том, что КОК снижают вероятность приживления эндометриоидных гетеротопий. Эти данные обусловили применение КОК при эндометриозе, которое продолжается до сих пор [8].

Дальнейшее изучение процессов синтеза стероидных гормонов и их метаболизма способствовало созданию новых медикаментозных средств для лечения дисгормональных заболеваний женской половой сферы. Первым соединением, синтезированным С. Djerassi, был 17-альфа-этинил-19-нортестостерон (норэтистерон) [9], ставший родоначальником целого поколения

19-норстероидов. Следующим стал норгестрел (производное 19-нортестостерона второй генерации). Затем был синтезирован левоноргестрел, активный не только при пероральном применении, но и при локальном действии в полости матки в составе внутриматочной системы Мирена. Преимущества локального введения левоноргестрела позволяют использовать внутриматочную систему Мирена у пациенток с противопоказаниями к применению оральных контрацептивов (метаболические нарушения, варикозная болезнь, гипертония, курение). При эндометриозе применяются также производные 19-нортестостерона – норэтистерон, диенгест.

Множество публикаций, связанных с терапией эндометриоза, посвящено даназолу. В 1971 г. опубликовано первое сообщение о его применении в лечении эндометриоза. Препарат является синтетическим производным 17-этинилтестостерона. Он оказывает не только прогестагенное, но и антигонадотропное действие [3, 5] с последующей гипоэстрогенией и атрофией эутопического и эктопического эндометрия. Соединяясь с глобулином, связывающим половые стероиды, даназол вытесняет тестостерон, превращая его в биологически активную субстанцию и обеспечивая воздействие на эндометриоидные очаги [10] с развитием аменореи через один-два месяца. Согласно данным ряда исследований, интравагинальная форма даназола в виде вагинального кольца эффективно снимает болевой синдром при аденомиозе, ретроцервикальной и ретровагинальной локализациях эндометриоза. Кроме обычного анаболически-андрогенного эффекта, присущего даназолу, описаны случаи церебрального, коронарного, артериального и венозного тромбоза, а также фатальной гепатита. Имеются исследования, указывающие на возможную связь между лечением даназолом и яичниковыми новообразованиями

[11]. Результаты исследований, в ходе которых изучали роль факторов ангиогенеза и факторов роста в развитии эндометриоза, демонстрируют, что даназол, возможно, участвует в ингибировании ангиогенеза [12].

Широкое распространение в лечебной практике получил также препарат гестринон, являющийся производным 19-норстерона и оказывающий одновременно андрогенное, прогестагенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие [5]. Полагают, что в основе механизма его действия лежат снижение уровня эстрогенов и прогестерона, повышение уровня свободного тестостерона, снижение клеточной активности и атрофия эндометриоидных гетеротопий. Как правило, аменорея на фоне приема гестринона наступает со второго месяца применения препарата. Препарат характеризуется высокой клинической эффективностью, побочные эффекты аналогичны таковым даназола [13].

С начала 1980-х гг. для лечения эндометриоза используют агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, которые по заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге (2005) до недавнего времени считались «золотым стандартом» медикаментозной терапии. Данная фармакологическая группа представлена широким спектром препаратов с разным способом введения:

- эндоназальная форма (нафарелин, бусерелин, синарел);
- депо-формы (гозерелин, трипторелин).

Однако при их применении свыше шести месяцев (без «возвратной» (add-back) терапии эстрогенами) возникают нежелательные гипоэстрогенные эффекты: приливы, сухость влагалища, головная боль, снижение либидо, потеря минеральной плотности костной ткани [14].

Следующая группа препаратов – антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, которые сразу после введения тормозят синтез

гонадотропинов с последующим угнетением функции яичников. Предполагается также, что антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, как и агонисты, участвуют в регуляции процессов апоптоза и неопластического роста, нарушенных при эндометриозе. По сравнению с аналогами антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона характеризуются быстрым наступлением клинического эффекта – через две-четыре недели от начала терапии, а также отсутствием периода стимуляции аденогипофиза – кровотечения «прорыва» [15].

На стадии изучения и внедрения находятся препараты антипрогестагенного ряда. С момента синтеза мифепристона (RU486) в лабораториях компании Roussel Uclaf (Франция, 1980) продолжают исследования и синтез так называемых селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. В России препарат зарегистрирован под торговыми названиями Мифегин, Мифолиан, Пенкрофтон, Мифепрекс. Изначально эти препараты использовались для прерывания беременности. Продолжаются исследования и относительно применения их в лечении эндометриоза. Показано, что мифепристон и другие препараты этого ряда, в частности азоксипристон в дозах 10 и 25 мг, эффективно уменьшают интенсивность тазовых болей, возможно оказывая тканеселективный эффект при эндометриоз-ассоциированном болевом синдроме.

Ингибиторы ароматазы можно также отнести к группе антиэстрогенов. Ароматаза – фермент, превращающий андрогены в эстрогены, один из ферментов стероидогенеза, связанных с цитохромом P450 [16]. По данным последних исследований, ароматазе отводится ключевая роль в цепи порочного круга биохимических превращений нормальных клеток эндометрия в эндометриозидные. Примечательно, что ароматазу находят в экстракционных очагах, но не в эуто-

пическом эндометрии. Описаны случаи успешного лечения эндометриоза различных локализаций у женщин пременопаузального возраста анастрозолом в комбинации с витаминами и противовоспалительными средствами. Применение ингибиторов ароматазы при эндометриозе требует дальнейшего изучения для широкомасштабного внедрения [17].

Стратегия лечения эндометриоза

К сожалению, изолированное применение консервативных методов лечения не приводит к полному избавлению от эндометриоза. Лечение эндометриоза на первом этапе должно включать хирургическое удаление гетеротопий. На втором этапе целесообразно применение гормональной терапии. Эндометриоз традиционно считают персистирующим, рецидивирующим заболеванием, требующим длительного лечения. Ведущие специалисты международных обществ, памятуя о безопасности и степени переносимости препаратов, к терапии первой линии относят КОК и прогестагены [18, 19].

Во-первых, прогестагены оказывают центральное воздействие – угнетают систему «гипоталамус – гипофиз – яичники», вследствие чего снижается секреция эстрогенов. Во-вторых, при непрерывном применении они влияют непосредственно на очаги эндометриоза, вызывая дифференциацию стромальных клеток (децидуализацию) и атрофию железистого компонента эндометрия. В-третьих, прогестагены активируют фермент 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в слабый эстрон, что меняет эстрогенный баланс на локальном уровне [20]. Прогестагены блокируют также ключевые звенья патогенеза – пролиферацию, ангиогенез и воспаление.

Диеногест относят к прогестагенам IV поколения. Он сочетает в себе свойства производных 19-нортестостерона (доказаны высокая селективность и анти-

пролиферативная активность, короткий период полувыведения из кровотока, высокая биодоступность при пероральном применении, низкий риск кумуляции при ежедневном приеме) и прогестерона (хорошая переносимость, отсутствие негативных метаболических, сосудистых и печеночных эффектов) [21].

Рандомизированные контролируемые клинические исследования продолжительностью от 12 до 24 недель позволили получить информацию об оптимальной эффективной дозе препарата (2 мг/сут) и подтвердили его хорошую переносимость. По данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, visual analogue scale – VAS), эта доза купирует вызванную эндометриозом боль: дисменорею, диспареунию, диффузную тазовую боль. Подобный эффект связан с атрофией эндометриозидных очагов по шкале оценки тяжести эндометриоза R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society) [22, 23].

В исследовании, проведенном в Европе, 252 пациентки с эндометриозом получали диеногест (2 мг/сут) или лейпролида ацетат в форме депо в стандартной дозе (3,75 мг внутримышечно каждые четыре недели). Лечение сопровождалось сходным по продолжительности уменьшением тазовой боли. К 24-й неделе терапии среднее значение показателя ВАШ снизилось до 47,5 мм для диеногеста и до 46,0 мм для лейпролида ацетата в форме депо. Отмечалось также выраженное улучшение физического и ментального благополучия по данным анкетирования (SF-36, The Short Form – 36, модифицированный опросник здоровья). В группе женщин, получавших лейпролида ацетат в форме депо, выявлено снижение среднего показателя минеральной плотности костной ткани в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, в то время как на фоне диеногеста отмечался небольшой прирост. Через шесть месяцев установлены достоверные межгрупповые различия. На фоне приема



лейпролида ацетата в форме депо число дней с приливами составило в среднем 4,7 в неделю, на фоне приема диеногеста – лишь 0,82 [22].

Таким образом, прогестаген, схожий по эффективности с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и не вызывающий неблагоприятных гипоэстрогенных побочных эффектов, можно длительно использовать для лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов эндометриоза. Высокая эффективность терапии, немногочисленные побочные действия, возможность длительного использования делают диеногест оптимальным для лечения эндометриоза.

Материалы и методы

На базе ГКБ № 50 г. Москвы с 2011 по 2013 г. наблюдались 62 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с лапароскопически и гистологически верифицированным диагнозом наружного генитального эндометриоза I–IV степени распространения согласно классификации R-AFS. Все операции были выполнены лапароскопическим методом. Пациентки в послеоперационном периоде получали диеногест (2 мг в сутки перорально в непрерывном режиме). Общая продолжительность лечения составила девять месяцев. Часть пациенток продолжают принимать его и в настоящее время.

Тазовая боль при эндометриозе – ключевой параметр, негативно влияющий на качество жизни больных. Его трудно объективизировать, поскольку выраженность болевых ощущений носит субъективный характер ввиду индивидуальных различий порога болевой чувствительности.

Для количественной оценки болевых симптомов, определения тяжести и интенсивности боли мы использовали ВАШ с градацией боли от 0 (нет боли) до 100 мм (нестерпимая боль).

Оценку проводили перед лечением и каждые три месяца терапии. Каждая пациентка оценивала по ВАШ отдельно следующие па-

раметры: тяжесть дисменореи, диспареунии и интенсивность хронической тазовой боли. Кроме того, оценивались побочные эффекты лечения, проводились гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным датчиком.

Все пациентки в период терапии должны были использовать барьерный метод контрацепции. Критериями исключения из исследования стали беременность и лактация, злокачественные новообразования или подозрения на таковые, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации и системные заболевания.

Результаты

Средний возраст больных составил $30 \pm 7,65$ года, индекс массы тела – $19,5 \pm 3,9$ кг/м². По тяжести заболевания пациентки распределились следующим образом: 58% имели генитальный эндометриоз I–II стадии по R-AFS, 42% – III–IV стадии.

До начала лечения пациентки оценивали болевой синдром по ВАШ как $65,3 \pm 11,5$ мм. Средние измерения интенсивности тазовых болей к концу лечения составили $-18,45 \pm 3,6$ мм ($p < 0,05$).

Динамика регресса болевого синдрома после комплексного лечения представлена на рисунке 1. Оценка выраженности диспареунии оценивалась также через три, шесть и девять месяцев от начала терапии (рис. 2). Этот параметр, угнетающий качество половой жизни, достоверно улучшался при проведении лечения. Однако 7% пациенток отмечали снижение либидо в течение первых трех месяцев приема препарата.

Через три месяца среднее значение ВАШ снижалось по сравнению с исходным на 26 мм (39,8%), что статистически значимо ($p < 0,05$), через шесть месяцев – на 5 мм (7,6%), через девять – на 13 мм (19%).

При лечении диеногестом 33% женщин жаловались на побочные эффекты. Из них наиболее частыми (26%) были метроррагии

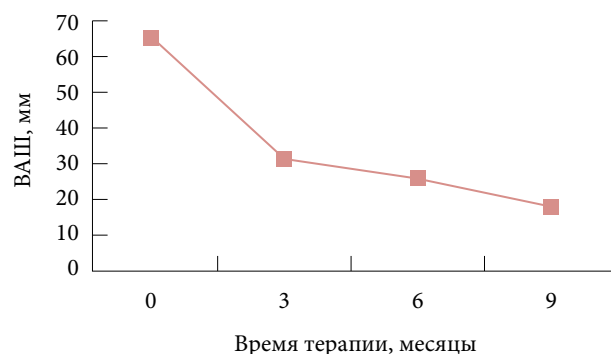


Рис. 1. Динамика профиля болевого синдрома по ВАШ на фоне приема диеногеста (2 мг)

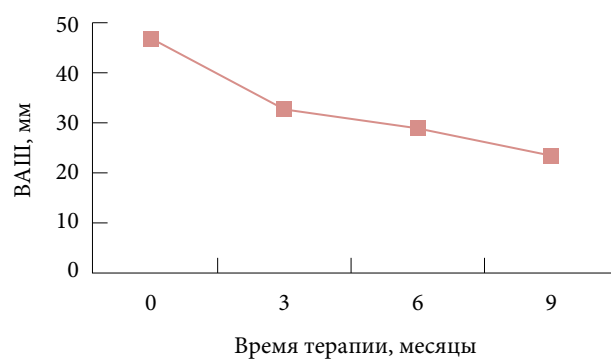


Рис. 2. Степень выраженности диспареунии по ВАШ на фоне приема диеногеста (2 мг)

(включая скудные выделения) обычно в первые месяцы приема препарата. Головные боли впервые отметили 4% женщин, повышенную эмоциональную лабильность – 13%, снижение либидо – 7%.

Клиническая эффективность диеногеста проявлялась в регрессе тазовых болей и наблюдалась в течение девяти месяцев лечения. Через девять месяцев с момента окончания терапии у пациенток не отмечалось рецидива исходного уровня болей. В этот же период у пяти пациенток наступила самопроизвольная беременность.

Заключение

Таким образом, комплексное лечение, включающее хирургический метод с последующей гормонотерапией современными препаратами, можно длительно использовать при болевом синдроме, а также в качестве профилактики рецидивов эндометриоза. ♡

Литература

1. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 25. P. 2389–2398.
2. Littman E., Giudice L., Lathi R. et al. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles // Fertil. Steril. 2005. Vol. 84. № 6. P. 1574–1578.
3. Сметник В.П., Тумлович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2000.
4. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15. № 4. P. 441–461.
5. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
6. Торубаров С.Ф. Состояние локального иммунитета у больных наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
7. Kistner R.W. The use of newer progestins in the treatment of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1958. Vol. 75. № 2. P. 264–278.
8. Mahutte N.G., Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2003. Vol. 30. № 1. P. 133–150.
9. Djerassi C., Miramontes L., Rosenkranz G. Abstracts of Papers, Division of Medicinal Chemistry, Milwaukee, American Chemical Society. Washington, DC, 1952. № 25. P. 18J.
10. Кареева Е.Н. Молекулярные механизмы действия женских половых стероидов и их антагонистов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
11. Cottreau C.M., Ness R.B., Modugno F. et al. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer // Clin. Cancer. Res. 2003. Vol. 9. № 14. P. 5142–5144.
12. Matalliotakis I.M., Goumenou A.G., Koumantakis G.E. et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines // Int. Immunopharmacol. 2003. Vol. 3. № 1. P. 81–89.
13. Адамян Л.В. Опыт применения гестринона в комбинированном лечении распространенных форм эндометриоза. Гормональная терапия эндометриоза. М., 1993.
14. Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A. et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD001297.
15. Kupker W., Felberbaum R.E., Krapp M. et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis // Reprod. Biomed. Online. 2002. Vol. 5. № 1. P. 12–16.
16. Frackiewicz E.J., Zarotsky V. Diagnosis and treatment of endometriosis // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 1. P. 67–82.
17. Racine A.C., Legrand E., Lefebvre-Lacoeuille C. et al. Treatment of endometriosis by aromatase inhibitors: efficacy and side effects // Gynecol. Obstet. Fertil. 2010. Vol. 38. № 5. P. 318–323.
18. Leyland N., Casper R., Laberge P. et al. Endometriosis: diagnosis and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32. № 7. Suppl. 2. P. S1–32.
19. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 1. P. 223–236.
20. Bulun S.E. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 3. P. 268–279.
21. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile // Steroids. 2008. Vol. 73. № 2. P. 222–231.
22. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 3. P. 633–641.
23. Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2010. Vol. 108. № 1. P. 21–25.

Evolution of hormone therapy of endometriosis

M.M. Sonova, A.V. Laskevich, N.M. Shamugiya

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after prof. A.I. Evdokimov
City Clinical Hospital No 50, Moscow

Contact person: Marina Musabiyevna Sonova, sonova@rambler.ru

Endometriosis is a chronic relapsing disease characterized by a number of symptoms that severely reduces quality of life. Basic methods of medicated and surgical treatment of endometriosis are aimed at excision or reduction of sites of ectopic endometrium. Such disease supposes development of a long-term maintenance strategy for patients in order to prevent relapses as well as administration of repeated surgical treatment. Here we provide with an overview of available publications on hormone drugs used under genital endometriosis.

Key words: endometriosis, hormone therapy, dienogest



Корга эндометриоз — больной вопрос

Визанна — первая линия терапии эндометриоза¹

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза^{2,3}
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией^{4,5}
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования⁵



ВИЗАННА (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. Показания к применению: Лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в

анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение распирания живота, рвота, алопеция, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Ссылки: 1. JOGC, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al. Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009.

ЗАО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

L.RU.WH.09.2013.0296



Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Использование препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек

А.В. Миронова, Г.Ф. Кутушева

Адрес для переписки: Анна Валерьевна Миронова, vladnyga@mail.ru

Авторы провели исследование эффективности антисептического препарата местного действия Мирамистин® в лечении неспецифического вульвовагинита у девочек. Уже на второй-третий день терапии состояние большинства пациенток оценивалось как удовлетворительное. Улучшилось состояние слизистой оболочки влагалища, изменился характер патологических выделений из половых путей, уменьшились зуд и жжение в области половых органов. Препарат Мирамистин® показал высокую эффективность и хорошую переносимость, что позволяет рекомендовать его для терапии неспецифических вульвовагинитов у девочек.

Ключевые слова: вульвовагинит, местная терапия, Мирамистин

В структуре гинекологической заболеваемости у девочек нейтрального и препубертатного периода воспалительные заболевания наружных половых органов и влагалища занимают первое место [1–6]. Неспецифический вульвовагинит и вульвит регистрируются в 48,1% случаев по данным профилак-

тических осмотров и в 60–70% – по данным обращаемости к гинекологам детей и подростков [7–9]. Как показал анализ заболеваемости по возрастам, максимальное число обращений наблюдается на первом году жизни и в возрасте от трех до семи лет. Заболеваемость на первом году жизни обусловлена вертикальным путем пере-

дачи инфекции от матери, незнанием основ гигиенического ухода за наружными половыми органами, множеством дисбиотических состояний кишечника. Заболеваемость в возрасте от трех до семи лет объясняется недостаточным вниманием матери к туалету наружных половых органов дочери или недостаточными гигиеническими навыками самой девочки, а также простудными заболеваниями, аллергическими состояниями, энтеробиозом [10–12].

Слизистая оболочка влагалища девочки представляет экосистему, находящуюся в состоянии постоянного динамического равновесия. Стерильная при рождении, в течение нескольких дней слизистая оболочка влагалища колонизируется преимущественно грамположительной флорой, состоящей из строгих анаэробов *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, факультативных анаэробов *Staphylococcus* spp.,



Streptococcus spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, а также микроаэрофилов *Gardnerella vaginalis* [1, 8, 13, 14]. До начала менструальной функции уровень рН отделяемого влагалища близок к нейтральному – 7,0.

В течение жизни биоценоз влагалища претерпевает количественные и качественные изменения. В нейтральный период характерны единичные лейкоциты в поле зрения (п/зр), незначительное количество слизи и эпителия. Отмечается скудное количество коккобациллярной флоры. Среда нейтральная или щелочная. Палочка Додерлейна отсутствует. В препубертатный период под слабым влиянием эстрогенов уровень рН постепенно приближается к слабокислому. У 30% девочек к девяти годам во влагалище обнаруживаются лактобактерии. В ранний пубертатный период (10–12 лет) увеличивается количество слущенного эпителия, слизи немного, лейкоциты – 2–3 в п/зр, среда чаще кислая, флора представлена грамположительными коккобактериями, внеклеточными диплококками. Пубертатный период характеризуется значительным увеличением количества слущенного эпителия, лейкоциты – до 4 в п/зр. Количество слизи умеренное. Флора палочковая. Лактобациллы определяются более чем у 60% девочек. Влагалищная среда стойко кислая [1].

Воспалительный процесс во влагалище обусловлен состоянием эндокринной и иммунной систем, а также рядом анатомо-физиологических особенностей строения наружных половых органов [9, 10, 15]:

- низкой эстрогенной насыщенностью;
- истонченностью, замедленной пролиферацией эпителия слизистой оболочки влагалища;
- слабой складчатостью слизистых оболочек;
- нейтральной и щелочной средой влагалища;
- недостаточным смыканием половых губ в задних отделах;

- близким расположением влагалища и анального отверстия;
- низкой местной иммунной защитой.

Важную роль в развитии вульвовагинитов и вульвитов играет экстрагенитальная патология. Любое снижение реактивности детского организма, возникающее после перенесенных заболеваний или вследствие хронических воспалительных процессов, приводит к нарушению равновесия в микробиоте организма, в том числе влагалища. Развитие вторичного воспалительного процесса во влагалище провоцируют такие заболевания, как инфекция мочевыводящих путей, дисбактериоз, атопический дерматит, заболевания ЛОР-органов, частые простудные заболевания, транзиторные иммунодефицитные состояния, детские инфекции [2, 13, 16]. В 82% случаев имеет место рецидив заболевания и, как следствие, хронизация процесса [16].

С учетом видового представительства в микробиоценозе вульвовагиниты подразделяются на специфические и неспецифические, которые не имеют специфического возбудителя. Их вызывают условно патогенные микроорганизмы, изначально проникающие во влагалище извне, либо вегетирующая во влагалище флора, которая в силу провоцирующих факторов становится патогенной. У девочек до 10 лет с неспецифическими вульвовагинитами наиболее частыми представителями микробной флоры являются колIFORMные палочки (57%), грамположительные кокки (59%), гемолитический стрептококк А и В в ассоциации с двумя – пятью видами условно патогенной флоры (81%), негемолитический стрептококк (18%), анаэробы (14%), дрожжеподобные грибы (6%), инфекции, передаваемые половым путем (13–28%) [1, 9–10, 14, 17].

Специфические вульвовагиниты могут развиваться при гонорее, трихомонозе, хламидиозе, микоплазмозе, туберкулезе, кандидозе, генитальном герпесе, папилломавирусной инфекции.

Мирамистин® характеризуется выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

Клинические проявления вульвовагинитов и вульвитов схожи и зависят от остроты процесса, вида возбудителя. При острых неспецифических вульвовагинитах наблюдается яркая клиническая картина: выделения из половых путей, гиперемия и отечность вульвы, дискомфорт, жжение при мочеиспускании. При вульвовагинитах, вызванных урогенитальной инфекцией (хламидия, уреаплазма, микоплазма), напротив, преобладают дизурические явления, дискомфорт в области наружных половых органов, неярко выраженная гиперемия, рецидивирующее течение.

Диагностика заболевания основывается на детализации жалоб, клинической картине, лабораторно-инструментальных методах диагностики.

Современные вульвовагиниты отличают хроническое рецидивирующее течение, стертая клиническая картина, наличие микст-инфекции (преобладание ассоциаций двух – шести возбудителей аэробной и анаэробной природы) [10–16]. На фоне экстрагенитальной патологии количество вульвовагинитов увеличивается [3, 17]. Данное обстоятельство требует поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики санации наружных половых органов и влагалища.

Системные антибактериальные препараты при неспецифических вульвовагинитах у девочек используют редко. Предпочтение отдают препаратам для местного применения. Преимущество

местного лечения заключается в минимальном риске побочных реакций, простоте и удобстве использования, отсутствии противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), а также в возможности использования при экстрагенитальной патологии [18–20].

Изучение эффективности препарата Мирамистин® в форме 0,01%-ного раствора (ООО «Инфамед»), антисептического средства с широким спектром действия, хорошо зарекомендовавшего себя в лечении воспалительных процессов носоглотки у малышей, для лечения воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек очень важно с практической точки зрения.

Мирамистин® относится к группе катионных поверхностно-активных веществ – к четвертичным аммониевым соединениям. Химическое название Мирамистина – бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат. Лекарственная форма в виде 0,01%-ного раствора для местного применения – бесцветная прозрачная жидкость, пенящаяся при встряхивании. Форма выпуска: флаконы полиэтиленовые с аппликатором урологическим 50 мл, флаконы полиэтиленовые 150 мл в комплекте с насадкой-распылителем [21]. Обе выпускаемые формы препарата удобны для использования в детской гинекологической практике.

Фармакологический спектр воздействия препарата на микроорганизмы и ткани привлекателен с многих позиций. В основе действия Мирамистина лежит прямое гидрофобное взаимодействие молекулы с липидами мембран микроорганизмов, приводящее к их фрагментации и разрушению. При этом часть молекулы Мирамистина, погружаясь в гидрофобный участок мембраны, разрушает надмембранный слой, разрушает мембрану, повышает ее проницаемость для высокомолекулярных веществ, изменяет ферментную активность мик-

робной клетки, ингибируя ферментные системы, что приводит к угнетению жизнедеятельности микроорганизмов и их цитолизу. В отличие от других антисептиков Мирамистин® обладает высокой избирательностью действия в отношении микроорганизмов, поскольку практически не действует на оболочки клеток макроорганизма.

Мирамистин® характеризуется выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Препарат наиболее эффективен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.), действует на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia* spp., *Treponema* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также на вирусы герпеса, иммунодефицита человека. Оказывает противогрибковое действие на аскомицеты родов *Aspergillus* и *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*) и дрожжеподобные (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*) грибы, дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypseum*, *Microsporium canis*), а также на другие патогенные грибы (например, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*)) в виде монокультур и микробных ассоциаций.

Кроме того, Мирамистин® оказывает противовоспалительное и иммуноадьювантное действие, усиливает местные регенеративные процессы, активизирует механизмы неспецифической защиты вследствие модуляции клеточного и местного гуморального иммунного ответа, не обладает местно-раздражающим, мутагенным, канцерогенным и аллергизирующим действием [11, 22].

Материал и методы исследования

В исследовании, проведенном на базе клиничко-диагностического центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, участвовало 48 девочек с проявлениями вульвита и вульвовагинита в возрасте от шести месяцев до 10 лет (средний возраст $3,6 \pm 0,7$ года). Критериями отбора стали жалобы на гиперемию и дискомфорт в области наружных половых органов, патологические выделения, клиничко-лабораторная диагностика, указывающая на отсутствие урогенитальной инфекции (в том числе результаты полимеразной цепной реакции).

При обследовании были использованы общепринятые методы: сбор жалоб, анамнеза, гинекологический осмотр с оценкой состояния наружных половых органов и характера выделений, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища, общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов и соскоб на энтеробиоз. Комплексное обследование (по показаниям) предусматривало консультацию смежных специалистов – педиатра, нефролога, гастроэнтеролога, а также бактериологическое исследование мочи.

Лечение неспецифических вульвовагинитов включало тщательное соблюдение правил личной гигиены, диетотерапию с уменьшением количества углеводов, раздражающих и экстрактивных веществ, иммуномодулирующую терапию, десенсибилизацию, санацию очагов инфекции, применение адсорбентов и пребиотиков при наличии пищевых аллергозов, местную терапию (инстилляция влагалища 0,01%-ным раствором Мирамистина два раза в день в течение семи дней).

Результаты

Основные жалобы при обращении:

- гиперемия наружных половых органов – 44 (91,8%) пациентки;



МИРАМИСТИН® для лечения и профилактики

ПОКАЗАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ:

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

В УРОЛОГИИ:

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

СВОЙСТВА

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



**Производитель -
Компания «Инфамед»**
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

PN 001926/01 от 13.12.2007.

Таблица 1. Удельный вес сопутствующей соматической патологии, выявленной при вульвовагините

Соматическая патология	Удельный вес, %
Хронический гастродуоденит	22,1
Инфекция мочевыводительных путей	18,7
Хронический тонзиллит	16,6
Энтеробиоз	12,5
Дисбактериоз кишечника	10,4
Атопический дерматит	10,4
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	6,2

Таблица 2. Микробный пейзаж отделяемого влагалища, выявленный при бактериологическом исследовании

Микроорганизм	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	26	54,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	43,7
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	10	20,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	16,6
<i>Proteus</i>	6	12,5
<i>Klebsiella</i>	4	8,3
Микрофлора не выявлена	5	10,4

- патологические выделения – влагалища в мазках преобладала грамвариабельная кокковая флора (47,9%). Палочковая флора наблюдалась в 31,2% случаев, коккобациллярная или смешанный вариант микрофлоры – в 20,9%. Дополнительно у 8,3% девочек обнаружены грибы рода *Candida* (*Candida albicans*).
- зуд вульвы – 7 (16,1%);
- бессимптомная лейкоцитурия – 6 (12,3%);
- неприятный запах – 8 (17,3%);
- жжение при мочеиспускании – 4 (8,2%);
- дизурические явления – 4 (7,7%).

При анализе собранного анамнеза выявлено, что у 16 (32,8%) пациенток признаки вульвовагинита развились после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), у 6 (12,5%) – на фоне энтеробиоза, у 4 (8,3%) – на фоне кишечной инфекции неясной этиологии. 17 (36,5%) девочек относились к группе часто болеющих детей (частота ОРВИ – более пяти раз в год). Структура сопутствующей соматической патологии, выявленной у обследованных девочек, представлена в таблице 1.

До лечения при микроскопическом исследовании отделяемого

влагалища в мазках преобладала грамвариабельная кокковая флора (47,9%). Палочковая флора наблюдалась в 31,2% случаев, коккобациллярная или смешанный вариант микрофлоры – в 20,9%. Дополнительно у 8,3% девочек обнаружены грибы рода *Candida* (*Candida albicans*). При бактериологическом исследовании, которое позволяет в полной мере оценить качественные и количественные показатели микрофлоры, у всех пациенток наблюдался дисбиоз влагалища, представленный различными микробными ассоциациями. Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища приведены в таблице 2.

Выявлена связь патологии мочевыводительной системы и микробного пейзажа влагалища у девочек с вульвовагинитом. При сопоставлении результатов посевов мочи и влагалищного секрета у девочек с инфекцией мочевого

водящих путей совпадение патогенной микрофлоры отмечено в 36,8% случаев, что может указывать на роль вульвовагинита в развитии заболеваний мочеполовой сферы. В то же время инфекция мочевыводящих путей поддерживает воспаление вульвы и влагалища.

В ходе лечения с использованием препарата Мирамистин® на вторые-третьи сутки исчезали патологические выделения, зуд, дизурические явления, уменьшилась гиперемия наружных половых органов. К окончанию семидневного курса лечения все клинические признаки воспалительного процесса были купированы. По данным гинекологического осмотра отмечено улучшение состояния слизистой оболочки влагалища – уменьшились отечность и гиперемия.

Лабораторный контроль проводили через 10 дней после окончания лечения. При повторном микроскопическом исследовании отделяемого влагалища после терапии у 44 (91,6%) обследуемых выявлена I–II степень чистоты влагалища. У 4 (8,4%) девочек с отягощенным соматическим анамнезом и микст-инфекциями сохранился воспалительный тип мазка, что потребовало назначения повторного курса лечения с использованием антибактериальных препаратов местного действия.

Заключение

Проведенное клиническое исследование позволяет сделать вывод, что Мирамистин® в виде 0,01%-ного раствора – эффективный и безопасный препарат для комплексного лечения неспецифических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Он является перспективным для применения в детской гинекологической практике, поскольку обладает широким спектром местного противомикробного действия, не влияет на нормальную микрофлору влагалища, характеризуется минимальными побочными действиями, имеет удобные формы выпуска. ☺



Литература

1. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009.
2. Морозов В.И., Пантелева Н.Н., Рашитов Л.Ф., Мрасова В.К. Влагалищный рефлюкс мочи как причина воспалительных заболеваний генитальной сферы у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 3. С. 67–70.
3. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Применение препарата Гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. № 4. С. 48–54.
4. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Вульвовагинит. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. М., 2009.
5. Cuadros J., Mazón A., Martínez R. et al. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis // Eur. J. Pediatr. 2004. Vol. 163. № 2. P. 105–107.
6. Vulvovaginal problem in the prepubertal child // Pediatric and adolescent gynecology / ed. by S.J. Emans, M.R. Laufer, D.P. Goldstein. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
7. Абрямян С.М. Медико-социальная характеристика и пути оптимизации медицинской помощи девочкам с хроническим неспецифическим вульвовагинитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
8. Долгушина В.Ф. Вульвовагиниты у девочек. Учебное пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов, врачей. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2008.
9. Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков. М., 2005.
10. Аскерова М.Г., Ткаченко Е.А. Современные подходы к лечению неспецифических вульвовагинитов у детей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. № 2. С. 11–15.
11. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 36. Акушерство и гинекология. № 4. С. 48–52.
12. Dei M., Di Maggio F., Di Paolo G. et al. Vulvovaginitis in childhood // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2010. Vol. 24. № 2. P. 129–137.
13. Косолина В.Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций. Методические рекомендации. М.: Изд-во РГМУ, 2006.
14. Кравченко М.Е. Характер микробиоценоза влагалища и коррекция различных клинических форм его нарушений у девочек в период полового созревания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
15. Fischer G. Chronic vulvitis in pre-pubertal girls // Australas. J. Dermatol. 2010. Vol. 51. № 2. P. 118–123.
16. Гусева Е.В., Кузнецова И.В., Николаев С.Н. Сочетанная патология мочевыводящей и половой систем у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. № 3. С. 50–54.
17. Кохреидзе Н.А., Кутушева Г.Ф. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 2. С. 30–36.
18. Зубакова О.В. Диагностика и лечение неспецифического бактериального вульвовагинита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
19. Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Латыпова Н.Х. Роль анатомо-физиологических особенностей влагалища и шейки матки у девочек-подростков в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 1. С. 34–44.
20. Joishy M., Ashtekar C.S., Jain A. et al. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? // BMJ. 2005. Vol. 330. № 7484. P. 186–188.
21. Антисептическое средство. Приказ Минздрава СССР от 31 мая 1991 г. № 146. Регистрационное удостоверение № 91/146/1.
22. Кривошеин Ю.С., Скуратович А.А., Тышкевич Л.В. и др. Изучение мутагенного и канцерогенного действия антимикробных поверхностно-активных веществ // Антибиотики. 1984. Т. 29. № 7. С. 519–527.

Administration of Miramistin® in treatment of nonspecific vulvovaginitis in girls

A.V. Mironova, G.F. Kutusheva
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Anna Valeryevna Mironova, vladnyra@mail.ru

Here we provide with data of a study on efficacy of topical antiseptic agent Miramistin® used for therapy of nonspecific vulvovaginitis in girls. Even two-three days after starting therapy most patients were found to have a satisfactory condition. In addition, state of vaginal mucosa was improved, characteristics of pathological discharge from genital tract changed, and symptoms of itching and burning in area of genital organs were reduced. Miramistin® was shown to have high efficacy and good tolerability, thus letting to recommend it for therapy of nonspecific vulvovaginitis in girls.

Key words: vulvovaginitis, topical therapy, Miramistin

гинекология

Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии

В.Е. Балан, А.С. Журавель

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

Терапевтическое действие гиалуронидазы основано на ее способности вызывать гидролиз гиалуроновой кислоты – основного субстрата соединительной ткани. Это свойство фермента используется при лечении рубцовых образований – склеродермии, контрактур суставов, ожогов, фиброзных тканей. На примере препарата Лонгидаза рассматривается возможность использования препаратов гиалуронидазы в акушерстве и гинекологии: в профилактике и лечении эндометриоза и спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе хроническом эндометрите.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, хронический эндометрит, спаечная болезнь, трубно-перитонеальное бесплодие

Введение

Под влиянием неблагоприятной экологической обстановки, ослабленного иммунитета и зачастую бесконтрольного применения лекарственных средств происходит подавление нормальной микрофлоры половых органов женщины, что ведет к развитию воспали-

тельных заболеваний. Этому также способствуют различные инфекции, аборт, самостоятельное применение противовоспалительных препаратов, несоблюдение личной гигиены, гигиены половой жизни. В результате воспаления, как правило, нарушаются функции яичников, в процесс вовлекаются при-

легающие к ним маточные трубы. Кроме того, велика вероятность перехода острого воспаления в хроническую форму.

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза

Гиалуроновые кислоты – группа кислых гликозаминогликанов – высокомолекулярных линейных биополимеров, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-гиалуроновой кислоты и M-ацетил-D-глюкозамина, соединенных бета-(1→4)- и бета-(1→3)-связями (рис. 1). Гиалуроновая кислота входит в состав соединительной ткани и является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Она обладает уникальной способностью связывать воду, тем самым уменьшая проницаемость соединительной ткани. Гиалуронидаза – фермент (точнее, группа ферментов), который вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюк-



уроной кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах (рис. 2). Гиалуронидаза содержится в тканях животных и микроорганизмах. Фермент обнаружен в печени, селезенке, костной ткани, семенниках. В организме человека идентифицировано несколько типов гиалуронидазы как в цитоплазме клеток, так и во внеклеточном матриксе. Согласованная работа этих ферментов способствует поддержанию оптимального баланса гиалуроновой кислоты в соединительной ткани.

В соответствии с классификацией, составленной Карлом Мейером, гиалуронидазы можно разделить на типы на основании таких признаков, как источник фермента, субстраты, условия, тип катализируемой реакции, образующиеся продукты [1].

Тип I – гиалуронидазы тестикулярного типа (гиалуронат-эндо-beta-N-ацетилгексозаминидазы). Как правило, именно они входят в состав фармацевтических препаратов. Разные подтипы тестикулярной гиалуронидазы содержатся в семенниках и сперме млекопитающих, молоках рыб; в лизосомах клеток разных тканей; в некоторых физиологических жидкостях (сыворотке крови, синовиальной жидкости и др.), а также в слюне и слюнных железах млекопитающих, в пчелином и змеином ядах. Конечными продуктами гидролиза являются тетрасахариды. Тестикулярная гиалуронидаза проявляет ферментативную активность в диапазоне pH 4,0–7,0.

Тип II – гиалуронидаза слюны пиявок (гиалуронат-эндо-beta-глюкуронидаза).

Тип III – микробные гиалуронидазы (гиалуронат-лиазы; элиминирующие гиалуронат-эндо-beta-N-ацетилгексозаминидазы), которые продуцируются кластридиями, бактериями родов *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и др. Конечными продуктами ферментативной

реакции являются гекса-, тетра- и дисахариды.

Терапевтическое действие гиалуронидазы, основанное на ее способности вызывать гидролиз гиалуроновой кислоты (основного субстрата соединительной ткани), используется при лечении рубцовых образований – склеродермии, контрактур суставов, ожогов, фиброзных тканей. Применение препаратов гиалуронидазы наряду с анестезирующими веществами ускоряет всасывание последних и способствует более глубокому проникновению их в ткани и уменьшению отека. В последние годы интенсивно обсуждается возможность использования препаратов, содержащих гиалуронидазу, в акушерстве и гинекологии для лечения и профилактики спаечного процесса в малом тазу, воспалительных заболеваний внутренних половых органов, трубно-перитонеального бесплодия, внутриматочных синехий, хронического эндометрита.

Преимущества препарата Лонгидаза

Внимание исследователей привлекает ряд препаратов на основе



Рис. 1. Гиалуроновая кислота – естественный полисахарид

гиалуронидазы, среди которых определенными преимуществами обладает препарат Лонгидаза. Лонгидаза – это конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем – азоксимера бромидом. Благодаря химической связи гиалуронидазы с азоксимера бромидом препарат защищен от действия ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге, в течение длительного времени сохраняет ферментативную активность, вызывает меньшее

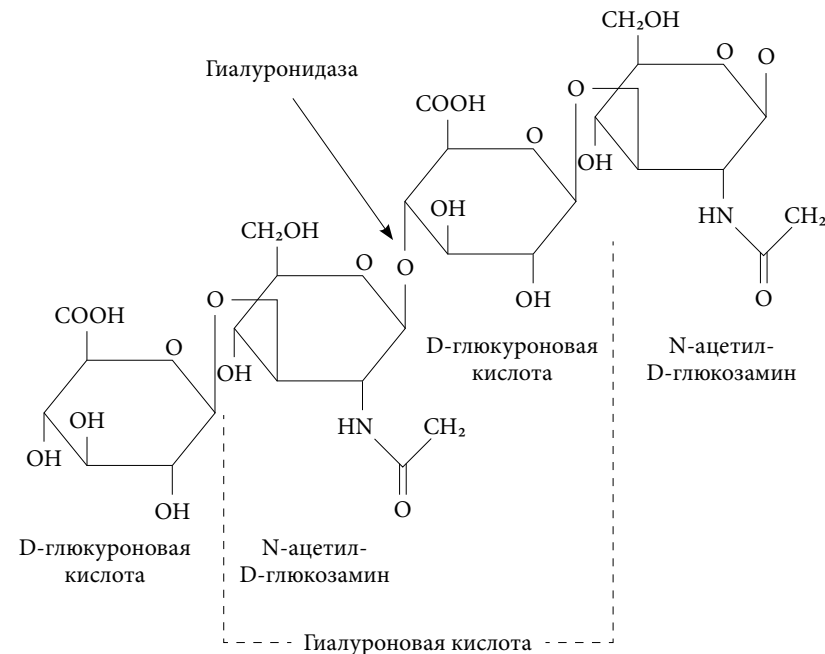


Рис. 2. Специфичность гиалуронидазы (деполимеризация гиалуроновой кислоты, гидролиз гликозидной связи)

число побочных реакций. При длительном введении Лонгидаза не влияет на функции сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, нервной систем, печени и почек, в норме остаются гематологические и биохимические показатели крови.

Биохимическими, гистологическими, иммунологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что препарат Лонгидаза регулирует (повышает или снижает, в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли альфа), что определяет его умеренное противовоспалительное действие.

При изучении терапевтической эффективности Лонгидазы на модели экспериментального силикоза подтверждена способность препарата не только останавливать патологический рост соединительной, но и вызывать обратное развитие сформировавшейся фиброзной ткани, не повреждая нормальную соединительную ткань. Все это позволяет применять Лонгидазу во время и после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса, способствовать нормальному заживлению послеоперационной раны, не замедляя восстановления костной ткани.

Таким образом, Лонгидаза – принципиально новое полифункциональное фармакологическое средство, способное подавлять острую фазу воспаления, останавливать реактивный рост

соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза. Следовательно, Лонгидаза обладает целым комплексом фармакологических свойств, направленных на коррекцию сложнейших ауторегуляторных реакций соединительной ткани. Кроме того, есть сообщения о применении Лонгидазы в качестве амплификатора биодоступности антибактериальной и другой терапии в пульмонологии, урологии, гинекологии, хирургии и других областях медицины.

Лонгидаза в лечении хронического эндометрита

Среди воспалительных заболеваний органов малого таза важная роль отводится хроническому эндометриту [2, 3]. По данным разных авторов, распространенность хронического эндометрита варьирует от 10% [4] до 85% [5], что обусловлено определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации этого заболевания. Частота встречаемости хронического эндометрита имеет тенденцию к неуклонному росту, что связано с широким использованием внутриматочных средств контрацепции, а также с ростом числа аборт и различных внутриматочных вмешательств [6–8]. В 80–90% случаев хронический эндометрит выявляется у женщин детородного возраста (средний возраст заболевших – 36 лет) и обуславливает у них нарушения менструальной и репродуктивной функций, приводя в конечном итоге к развитию бесплодия, неудачам в программах экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбриона, невынашиванию беременности и осложненному течению гестационного процесса и родов [9, 10]. Как правило, хронический эндометрит возникает вследствие невылеченного острого послеродового или послеабортного эндометрита, часто его развитию способствуют повторные внутриматочные вмешательства в связи с маточными кровотечениями.

Доказано, что сочетание приема гормональных препаратов с Лонгидазой в комплексном лечении больных с хроническим эндометритом приводит к существенному повышению клинической эффективности проводимой терапии вследствие значительного увеличения биодоступности гормональных средств. Рекомендуемая схема применения: вагинальные или ректальные суппозитории 3000 МЕ курсом от 10 до 20 введений, свечи вводятся через день или с перерывами в 2–3 дня. Примечательно, что не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов при приеме препарата Лонгидаза, то есть ограничений к применению данного лекарственного средства в пределах рекомендуемых дозировок не существует.

Лонгидаза в лечении спаечной болезни органов малого таза

По мнению большинства исследователей, в современной гинекологии продолжает оставаться актуальной проблема лечения больных эндометриозом ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Эндометриоз занимает третье место по частоте встречаемости (приблизительно 10%) после миомы матки и воспалительных заболеваний малого таза. Эндометриоз является преимущественно доброкачественным процессом и только в 1–2% случаев – злокачественным. Однако проследить малигнизацию эндометриоза удается лишь на ранних стадиях заболевания, поэтому истинная частота малигнизации эндометриоза, вероятно, значительно превосходит регистрируемую. Многие исследователи отмечают, что ни один из современных методов лечения эндометриоза не является этиопатогенетическим, в связи с чем не исключается возможность возникновения рецидивов заболевания. С учетом системного характера эндометриоза,

Лонгидаза относится к практически нетоксичным соединениям: не обладает митогенной, поликлональной активностью, не оказывает мутагенного, канцерогенного, эмбрио- и генотоксического действия, не влияет на пре- и постнатальное развитие плода.



возникает необходимость комплексного подхода к его лечению, принимая во внимание индивидуальные особенности организма. Эндометриоз может привести к развитию трубно-перитонеального бесплодия у женщин (между очагами эндометриоза возникают спайки). Трубно-перитонеальное бесплодие занимает ведущее место в структуре бесплодного брака, является самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции. Трубно-перитонеальные формы бесплодия обнаруживаются с частотой 35–60% – в среднем у половины всех пациенток, обращающихся по поводу лечения бесплодия. При этом считается, что преобладает трубный фактор (35–40%), а перитонеальная форма бесплодия встречается в 9,2–34% случаев.

Наряду с проблемой лечения эндометриоза актуальной также является проблема формирования спаечного процесса в малом тазу в послеоперационном периоде. Послеоперационная интраперитонеальная адгезия малого таза является одной из наиболее распространенных причин трубно-перитонеального бесплодия, синдрома хронических тазовых болей, эктопической беременности. Особенно часто спайкообразование отмечается после аппендэктомии по поводу деструктивных форм аппендицита, резекции яичников, сальпингоэктомии в связи с трубной беременностью.

Наряду с грубыми деструктивными изменениями, даже при отсутствии спаечного процесса после абдоминальных вмешательств, возможно развитие функциональных расстройств органов брюшной полости, проявляющихся в дисбалансе цилиарной, секреторной и мышечной деятельности. Так, в маточных трубах нарушается продвижение сперматозоидов, захват яйцеклетки и ее транспорт после оплодотворения в матку, что может служить причиной недостаточной эффективности хирургичес-

ких методов коррекции трубной окклюзии [11], о чем свидетельствует относительно невысокая частота наступления беременности (21–28%) после проведения лапароскопических реконструктивно-пластических операций [12, 13].

В связи с этим было проведено исследование с целью изучения эффективности применения Лонгидазы для профилактики спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах. Полученные результаты, свидетельствующие о клинической эффективности Лонгидазы, нашли подтверждение при анализе репродуктивной функции у обследованных больных. За период наблюдения (12–18 месяцев) у больных, которым проводился расширенный комплекс реабилитационных мероприятий, после лапаротомии беременность наступила в 65,6% наблюдений, после лапароскопии – в 77,0%, в то время как в подгруппах сравнения, не применявших препарат Лонгидаза, забеременели соответственно 30 и 60% пациенток. Следовательно, включение в схемы послеоперационного комплексного консервативного лечения и профилактики рецидивирования эндометриоза и спаечного процесса лекарственного препарата Лонгидаза является патогенетически обоснованным.

В другом исследовании было установлено, что комплексная терапия хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов с включением Лонгидазы позволяет в среднем на пять – семь дней быстрее добиться изменения состояния больных: улучшалось общее самочувствие, исчезал болевой синдром или уменьшалась его интенсивность, быстрее исчезали общие и местные клинические симптомы данного заболевания, а также значительно улучшался микробный пейзаж, что подтверждали микробиологические методы исследования.

Биохимическими, гистологическими, иммунологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано: препарат Лонгидаза регулирует синтез медиаторов воспаления, что определяет его умеренное противовоспалительное действие.

Таким образом, применение Лонгидазы в комплексной терапии обострений хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов при спаечном процессе в малом тазу повышает эффективность проводимой терапии. Достижимый эффект, вероятнее всего, вызван улучшением биодоступности антибактериальных средств в сочетании с Лонгидазой, а также собственной противовоспалительной активностью. Следовательно, применение в комплексной терапии обострения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов Лонгидазы является патогенетически обоснованным у женщин с длительной бактериальной инфекцией.

Заключение

Эффективность и безопасность препарата Лонгидаза в профилактике и лечении спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите, подтверждена клиническими испытаниями в ведущих научно-исследовательских институтах и клинических больницах России. Следствием проведенных исследований явилось:

- исчезновение тянущих болей внизу живота;
- исчезновение мажущих выделений;
- уменьшение объема менструальной кровопотери;

- значительное уменьшение или исчезновение менструальных болей;
 - прекращение белей;
 - восстановление проходимости маточных труб у 88,3% пациенток с внутриматочными синехиями I–II степени (по данным эхосальпингографии);
 - восстановление проходимости маточных труб с одной или обеих сторон у 60% пациенток со спаечным процессом в малом тазу III–IV степени;
 - отсутствие деформации полости матки (по данным гистероскопии) у 88,8% пациенток с внутриматочными синехиями I–II степени;
 - восстановление нормальной структуры эндометрия у всех женщин, прошедших лечение;
 - наступление беременности и рождение детей при последующем наблюдении в течение года у пациенток с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» в 70% случаев.
- Одним из основных преимуществ препарата Лонгидаза является то, что он относится к практически нетоксичным соединениям: не обладает митогенной, поликлональной активностью, не оказывает мутагенного, канцерогенного, эмбрио- и генотоксического действия [14], не оказывает влияния на пре- и постнатальное развитие плода. При клиническом применении Лонгидазы не отмечено местных и системных побочных реакций. ❀

Литература

1. Meyer K. Hyaluronidases // The Enzymes. 3rd ed. Vol. 5. / ed. by P.D. Boyer. N.Y.: Academic Press, 1971. P. 307–320.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М.: МИА, 2006.
3. Eckert L.O., Hawes S.E., Wölner-Hanssen P.K. et al. Endometritis: the clinical-patologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. № 4. P. 690–695.
4. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002.
5. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. N.Y.: Arnold, 2002.
6. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Шуришалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
8. Haggerty C.L., Ness R.B., Amortegui A. et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. № 1. P. 141–148.
9. Сковородникова Н.Г. Клинические аспекты хронического эндометрита. Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. Томск, 2011.
10. Shelton A.J., Harher J.M., Dorman J.S. et al. Association between familial autoimmune disease and recurrent spontaneous abortions // Am. J. Reprod. Immunol. 1994. Vol. 32. № 2. P. 82–87.
11. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Гатаулина Р.Г. и др. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Проблемы репродукции. 1999. № 2. С. 43–47.
12. Pelosi M.A. 3rd, Pelosi A. A simplified method of open laparoscopic entry and abdominal wall adhesiolysis // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscop. 1995. Vol. 3. № 1. P. 91–98.
13. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения // Проблемы репродукции. 1996. № 2. С. 35–37.
14. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза: диагностический справочник. М.: Оверлей, 2008. С. 196.

Opportunities for using hyaluronic acid-containing drugs in gynecology

V.Ye. Balan, A.S. Zhuravel

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

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

Therapeutic effect of hyaluronidase is based on its ability to hydrolyze hyaluronic acid as a main substrate of connective tissue. Such activity of this enzyme is used in treatment of scar formations such as sclerodermia, joint contractures, burn injuries, and fibrous tissues. By using Longidaza containing hyaluronidase we considered an opportunity for its administration in obstetrics and gynecology for prevention and treatment of pelvic adhesive disease under inflammatory diseases of the internal genital organs, including chronic endometritis.

Key words: hyaluronic acid, hyaluronidase, chronic endometritis, adhesive disease, tubo-peritoneal infertility

Лонгидаза®




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

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



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



 **НПО ПЕТРОВАКСФАРМ**
Препараты будущего – сегодня

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

+ 7 (495) 410 66 34
Телефон горячей линии

Новое в терапии бактериальных ИППП: международные и отечественные данные



В рамках симпозиума компании *Astellas Pharma Europe V.V.* обсуждалась ситуация, которая сложилась в ряде европейских стран с наиболее значимыми инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), бактериального происхождения. Сопредседателями симпозиума выступили президент Всемирного конгресса по вопросам ИППП и СПИДа – 2013, президент Международного общества по исследованиям в области ИППП (ISSTD) Ангелика СТАРИ (*Angelika Stary*, Австрия) и президент Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ РУ» Михаил Александрович ГОМБЕРГ (Россия).

Лечение бактериальных ИППП: интересные альтернативы

Открыл симпозиум Марко КУЗИНИ (*Marco Cusini*, Италия) докладом о перспективах и альтернативных вариантах лечения бактериальных ИППП. Главными бактериальными агентами при ИППП являются *Treponema pallidum* (в качестве основного препарата для эрадикации которой используется пенициллин), *Neisseria gonorrhoeae* (терапией первой линии является цефтриаксон в сочетании с азитромицином), *Mycoplasma genitalium* (основным препаратом для лечения выступает азитромицин), *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* (для лечения рекомендуется применять азитромицин и доксициклин). В случае с сифилисом при своевременном и адекватном применении

пенициллина не отмечается клинических неудач. Альтернативой пенициллину в терапии сифилиса служат цефалоспорины, макролиды и тетрациклины. Сегодня не существует новых препаратов для лечения данной инфекции, и они вряд ли понадобятся в ближайшее время, поскольку *Treponema pallidum* является достаточно стабильным микроорганизмом, не склонным к развитию резистентности. К сожалению, в случае с *Neisseria gonorrhoeae* прогнозы не столь оптимистичны, поскольку от начала терапии гонореи новой группой препаратов с излечением 95% пациентов до ситуации с 90%-ной резистентностью микроорганизма к этим антибиотикам проходит около 20 лет. В настоящее время при гонорее препаратами выбора являются цефалоспорины, кото-

рые эффективны в 95% случаев. Но уже имеются данные о снижении чувствительности и неудачах при лечении цефалоспоринами. Тем не менее комбинация цефтриаксона и азитромицина продолжает оставаться первой линией терапии. Альтернативой в лечении гонореи являются спектиномицин (который разрешен не во всех странах) и цефиксим. При этом до сих пор не разработано новых лекарств, которые в перспективе смогли бы заменить актуальную в настоящее время терапию. При негонококковых нехламидийных уретритах европейские руководства рекомендуют следующие схемы лечения: азитромицин 1 г однократно или доксициклин 100 мг дважды в день в течение семи дней. Альтернативные схемы лечения включают эритромицин, офлоксацин, левофлоксацин. Из новейших препаратов можно назвать ситафлоксацин, кото-

Сателлитный симпозиум компании Astellas Pharma Europe B.V.

рый совсем недавно появился в Японии.

М. Кузини подробно остановился на возможности использования в лечении бактериальных ИППП антибиотика группы макролидов – джозамицина, который был получен в 1967 г. и выведен на рынок в 1970 г. В отношении возможности использования джозамицина в терапии сифилиса не существует каких-либо специальных исследований. Эффективность джозамицина схожа с таковой эритромицина и даже несколько превосходит его. Существует вероятность, что данное лекарственное средство может стать препаратом второго выбора в лечении сифилиса. Учитывая низкую эффективность эритромицина в лечении

гонореи, имеется перспектива использования джозамицина в терапии данного заболевания.

В китайском исследовании высокую чувствительность к джозамицину продемонстрировали *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Всесторонне изучено влияние джозамицина на микоплазменную инфекцию, и он рекомендован к использованию в качестве препарата первой и второй линии терапии.

Джозамицин демонстрирует высокую эффективность при хламидийной инфекции у женщин по сравнению с тетрациклином: 92,1% и 68,7% соответственно (1992). Следует отметить, что джозамицин включен в руководство IUSTI по лечению хламидийной инфекции.



М. Кузини

М. Кузини подчеркнул безопасность джозамицина, который может применяться во время беременности, так как не обладает тератогенным эффектом.

Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, по-прежнему играют в Европе важную роль?

Михаэль СКЕРЛЕВ (Mihael Skerlev, Хорватия) подчеркнул многообразие клинических проявлений хламидиоза. Хламидийная инфекция играет большую роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия, может вызывать хроническую тазовую боль, хронический уретрит, цервицит, проктит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит. В этой связи крайне важно диагностировать хламидийную инфекцию как у мужчин, так и у женщин, не только используя физикальные и лабораторные методы исследования, но и тщательно собирая анамнез заболевания. В терапии хламидийной инфекции активно применяются азитромицин, доксициклин, эритромицин, джозамицин и т.д. Однако их применение ограничивает существующая проблема резистентности. Доктор М. Скерлев представил исследования, которые демонстрируют преимущества джозамицина в плане развития резистентности по сравнению с эритромицином

и азитромицином. Кроме того, по его словам, джозамицин показывает высокую эффективность в лечении цервицита, вызванного *Chlamydia trachomatis*, у беременных и небеременных женщин (96% излеченности). Применение джозамицина у мужчин также было эффективным и безопасным и не оказывало влияния на подвижность сперматозоидов.

Потенциал развития резистентности у *Chlamydia trachomatis* не исследован в достаточной мере. Существует недостаток *in vitro*-систем для изучения резистентности хламидий к антибиотикам. Во избежание роста резистентности *Chlamydia trachomatis* М. Скерлев предложил больше внимания уделять диагностике. Организовать (через ответственные органы) обязательный скрининг подросткового населения. Повторные, контрольные исследования (follow-up) проводить в течение трех и более месяцев, а рескрининг пациентов – через три – шесть месяцев после излечения. Большую роль также



М. Скерлев

играет следование европейским руководствам по лечению и профилактике ИППП среди взрослого населения, в которых актуализирована самая актуальная информация о схемах терапии. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность исследований по поводу применения альтернативных схем лечения хламидиоза (более длительные курсы, новые комбинации и т.д.). Очень важно изучать эпидемиологию заболевания, в связи с чем следует вводить обязательные отчеты об инфекциях, вызванных *Chlamydia trachomatis*.



А. Подер

Айри ПОДЕР (Airi Poder, Эстония) попыталась выяснить, есть ли разница в распространенности, а также подходах к диагностике и лечению бактериальных ИППП в странах Восточной и Западной Европы. Были проанализированы два периода: 1990–1999 и 2000–2010 гг. В целом по большинству инфекций заболеваемость в странах Центральной и Восточной Европы была выше, чем в странах Западной Европы. Однако в последнее время наблюдается тенденция к выравниванию заболеваемости между странами Западной и Восточной Европы. Единственным исключением является хламидийная инфекция, которая гораздо чаще диагностируется в странах Западной Европы и странах бывшего СССР, в то время как в странах Центральной Европы выявляемость находится практически на нулевом уровне. Это может быть обусловлено финансовой ситуацией: недостаточностью средств на тест-системы и скрининговые исследования. Тактика лечения бактериальных ИППП в Восточной и Западной Европе в целом совпадает.

Бактериальные ИППП в Европе: есть ли разница между Востоком и Западом?

Например, для лечения инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* в ассоциации с *Ureaplasma urealyticum*/*Ureaplasma parvum*, практически во всех европейских странах рекомендуется назначать джозамицин по схеме: 500 мг три раза в день в течение 10 дней.

Несмотря на меньшую эффективность джозамицина по сравнению с тетрациклином в лечении инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, в случае перорального применения его выбор предпочтителен. Это обусловлено тем, что он, являясь 16-членным макролидом, в отличие от 14-членного эритромицина устойчив в кислой среде. Кроме того, безопасность джозамицина, доказана в клинических исследованиях, он разрешен к применению даже во время беременности.

Несмотря на меньшую эффективность джозамицина по сравнению с тетрациклином в лечении инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, в случае перорального применения его выбор предпочтителен. Это обусловлено тем, что он, являясь 16-членным макролидом, в отличие от 14-членного эритромицина устойчив в кислой среде. Кроме того, безопасность джозамицина, доказана в клинических исследованиях, он разрешен к применению даже во время беременности.

Несмотря на меньшую эффективность джозамицина по сравнению с тетрациклином в лечении инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, в случае перорального применения его выбор предпочтителен. Это обусловлено тем, что он, являясь 16-членным макролидом, в отличие от 14-членного эритромицина устойчив в кислой среде. Кроме того, безопасность джозамицина, доказана в клинических исследованиях, он разрешен к применению даже во время беременности.



Профессор
В.Н. Прилепская

Профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ (доклад подготовлен в соавторстве с Ириной Юрьевной ФОФАНОВОЙ (Россия)) представила данные о возможной роли *Ureaplasma urealyticum* в невынашивании беременности, а также доложила результаты исследования применения джозамицина в терапии инфекции, вызванной

Распространенность *Ureaplasma urealyticum* у женщин с угрозой выкидыша

Ureaplasma urealyticum, у женщин с риском невынашивания беременности.

272 фертильные женщины детородного возраста (средний возраст $26,3 \pm 3,4$ лет) были обследованы на наличие *Ureaplasma urealyticum* с помощью ПЦР в реальном времени. Женщины были разделены на две группы: первую группу составили 162 женщины с невынашиванием в анамнезе, во вторую группу вошли 110 женщин без невынашивания в анамнезе. В первой группе *Ureaplasma urealyticum* (до беременности) выявлена в 72,8% случаев, во второй группе – у 13,8% пациенток. Все женщины и их партнеры были пролечены джозамицином по 500 мг 3 р/сут в течение 10–14 дней. Через три недели было проведено контрольное исследование ПЦР в реальном

времени, которое продемонстрировало, что назначенное лечение позволило элиминировать 81,7% *Ureaplasma urealyticum*.

Кроме того, джозамицин был назначен 32 женщинам во втором триместре беременности, имеющим лабораторное подтверждение наличия *Ureaplasma urealyticum*, воспалительного процесса и осложнения беременности.

Хотя вероятность возникновения таких осложнений беременности, как угроза выкидыша и угроза преждевременных родов, была в первой группе выше, чем во второй, анализ исхода беременности в обеих группах не показал достоверных различий. Таким образом, джозамицин продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении уреаплазменной инфекции у женщин с невынашиванием в анамнезе.

Сателлитный симпозиум компании Astellas Pharma Europe B.V.

***Mycoplasma genitalium* – вторая по распространенности бактериальная ИППП? Российский опыт диагностики и лечения**

В акушерско-гинекологической, урологической и дерматовенерологической практике среди клинически значимых микоплазм в основном рассматривают три вида: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium*. Опытом в изучении распространенности, а также методов диагностики и лечения инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, поделился Александр Евгеньевич ГУЩИН (доклад подготовлен в соавторстве с Михаилом Александровичем ГОМБЕРГОМ (Россия)). Авторами было проведено исследование по распространенности *Mycoplasma genitalium* в трех типах клиник: невенерологических, венерологических и венерологических, работающих с людьми из группы высокого риска. Представленные данные были интересны еще и с той точки зрения, что в России *Mycoplasma genitalium* не является отчетливой ИППП, в связи с чем статистика по заболеваемости не ведется.

Анализ работы невенерологических клиник в Москве и венерологических клиник, которые работают с пациентами из группы высокого риска (2010–2011), показал, что как у мужчин, так и у женщин по частоте выявления *Mycoplasma genitalium* занимает второе место после *Chlamydia trachomatis*. В пяти венерологических клиниках в Москве (2012)

по частоте выявления *Mycoplasma genitalium* у мужчин также занимала второе место, а у женщин – третье после *Trichomonas vaginalis*. Этот факт может быть объяснен тем, что в одной из клиник лаборатория специализируется на подтверждении ранее установленного трихомониаза.

У 88,2% (45/51) пациентов с выявленной *Mycoplasma genitalium* наблюдались клинические симптомы уретрита и были определены лабораторные признаки воспалительного процесса. У 7,8% (4/51) пациентов не было клинической симптоматики, но был лейкоцитоз, а 3,9% (3/51) пациентов не имели ни клинических, ни лабораторных признаков воспаления. Среди основных симптомов инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, были отмечены выделения – у 89% пациентов (у 21,7% слизистые, у 45,7% слизисто-гнойные, у 32,6% гнойные), зуд/жжение – у 82,6%, гиперемия уретры – у 58,7%, дизурия – у 34,7% пациентов.

Анализ результатов лечения инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, показал низкую эффективность тетрациклинов и высокую эффективность макролидов. Следует отметить, что протоколы нуждаются в доработке и оптимизации.

48 пациентов с *Mycoplasma genitalium* получали лечение по следующей схеме: джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.



А.Е. Гуцин

Пациенты считались излеченными при отсутствии клинических и лабораторных признаков уретрита и отрицательных результатах исследования на наличие нуклеиновых кислот *Mycoplasma genitalium* (методы ПЦР и NASBA) через четыре недели после терапии.

Положительный клинический ответ на джозамицин отмечен у 95,8% (n=46), микробиологический – у 95,8% (n=46), у трех пациентов инфекция рецидивировала. Исследование показало, что *Mycoplasma genitalium* – это вторая по распространенности причина уретрита у мужчин после *Chlamydia trachomatis*. Следует отметить, что уретрит, вызванный *Mycoplasma genitalium*, характеризуется более выраженными симптомами, чем уретрит, возбудителем которого является *Neisseria gonorrhoeae*. Джозамицин позволяет добиться эрадикации *Mycoplasma genitalium* более чем в 95% случаев.

Джозамицин доказал свою эффективность в отношении хламидийной и микоплазменной инфекции. Кроме того, джозамицин безопасен и может применяться даже во время беременности. Использование подобных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью предупреждает рецидивы и развитие резистентности, а также способствует улучшению качества жизни пациентов. ☺

Заключение

Таким образом, эксперты из разных европейских стран представили свой взгляд на проблему бактериальных ИППП. Были рассмотрены данные по заболеваемости и распространенности наиболее значимых бактериальных ИППП. Предложены современные схемы диагностики

и лечения бактериальных ИППП. Обсуждалась проблема роста резистентности антибиотиков, которая ограничивает их применение в терапии ИППП.

Особое внимание докладчики уделили антибиотику джозамицину, уровень устойчивости к которому в настоящее время остается низким.



Мифепристон в алгоритмах медикаментозного прерывания беременности и подготовки шейки матки к родам

Внедрение современных технологий позволяет существенно повысить качество и безопасность услуг в сферах планирования семьи и родовспоможения, способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщины. Вот почему доклады заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Астраханской государственной медицинской академии, д.м.н., профессора Сергея Петровича СИНЧИХИНА, прозвучавшие на Научно-практической конференции «Охрана здоровья женщины» (Ставрополь, 15–16 апреля), вызвали неподдельный интерес акушеров-гинекологов. В своих выступлениях он познакомил специалистов с высокоэффективным апробированным алгоритмом медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона в комбинации с мизопростолом и постабортной реабилитации, а также акцентировал их внимание на актуальных возможностях использования мифепристона в подготовке шейки матки к родам при доношенной беременности.

Безопасный аборт как возможность сохранения детородной функции женщины

Учитывая сложную демографическую ситуацию в России, акушеры-гинекологи должны использовать все возможности, чтобы сохранить женское репродуктивное здоровье, уменьшить вероятность осложнений беременности и ро-



Профессор
С.П. Синчихин

дов, снизить уровни материнской смертности и гинекологической заболеваемости. Немаловажным аспектом является предупреждение нежелательной беременности, а также выбор наиболее щадящего метода ее прерывания, если женщина приняла такое решение. В этой связи профилактика абортов напрямую связана с применением современных методов контрацепции. Однако в России лишь 25–40% женщин используют современные контрацептивные средства, следовательно, большая часть женского населения «подвергает себя риску нежеланной беременности».

В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечено, что «право женщины на аборт – это свобода выбора». Исторический опыт нашей и других стран показывает, что запретительные меры не ликвидиру-

ют аборты вообще, а переводят их в категорию криминальных. Следствием этого является резкое увеличение материнской смертности. Становится очевидным, что нельзя ограничить доступ женщины к аборту, но ей необходимо предоставить возможность прервать беременность с минимальными последствиями для репродуктивного здоровья. ВОЗ еще в 1993 г. было введено такое понятие, как «безопасный аборт» – процедура по прерыванию беременности, выполненная квалифицированным медицинским работником, использующим для этого адекватное оборудование, правильную методику и санитарно-гигиенические стандарты. Доказано, что аборт, проведенный женщинам с малым сроком беременности, в безопасных условиях и по новым технологиям, спасает их жизни



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

и позволяет исключить затраты на лечение предотвратимых постабортных осложнений.

«Общеизвестно, что все осложнения аборта делятся на поздние и ранние. В 2006 г. мы предложили несколько иную классификацию постабортных осложнений в зависимости от патогенетического механизма их развития», – отметил профессор С.П. Синчихин. Постабортные осложнения были разделены на три группы. Во-первых, связанные с инфицированием и развитием в последующем воспалительных процессов в половых органах и трубной формы бесплодия. Во-вторых, обусловленные механическим повреждением шейки и тела матки (перфорация матки, истмико-цервикальная недостаточность). В-третьих, вызванные гормональными нарушениями, возникающими в связи с резким прекращением процесса беременности и с последующим развитием гиперпластических изменений в яичниках, эндометрии, молочных железах, а также эндокринной формы бесплодия, миомы матки, эндометриоза и др.

Как предупредить осложнения аборта? По словам докладчика, многолетний опыт работы позволил разработать высокоэффективный алгоритм прерывания беременности и постабортной реабилитации. Так, для профилактики инфекционных постабортных осложнений используются вагинальные свечи, содержащие лекарственные компоненты широкого антимикробного спектра действия. Для предупреждения функциональных нарушений и повторной нежелательной беременности женщинам рекомендуют принимать комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Согласно последним клиническим рекомендациям следует назначать КОК с первого дня, то есть с дня приема мифепристона. Последствий хирургического вмешательства в организм женщины можно избежать, прибегнув к ме-

дикаментозному прерыванию беременности.

Профессор С.П. Синчихин кратко остановился на основных этапах развития медикаментозных методов прерывания беременности. Возможность использования мифепристона для проведения медикаментозного аборта была открыта в 1980 г. французской компанией Roussel Uclaf, что положило начало клиническим испытаниям препарата (RU 486) в Европе. В 1985 г. результаты клинических испытаний комбинации мифепристона и простагландина для прерывания беременности на ранних сроках продемонстрировали более высокую эффективность. Именно Франция стала первой страной, в которой с 1988 г. началось совместное использование мифепристона с простагландинами для прерывания беременности в клинической практике. Практически в это же время медикаментозное прерывание беременности было разрешено проводить и в Китае. Сейчас в этой стране ежегодно осуществляется порядка 10 млн фармакологических абортов. Согласно рекомендациям ВОЗ 1995 г. медикаментозный метод прерывания беременности следует использовать как альтернативный хирургическому во всех случаях, где это возможно. А с 1999 г. фармакологический аборт стал использоваться в России. В настоящее время медикаментозные аборты с помощью мифепристона/мизопростола применяются более чем в 40 странах мира.

Медикаментозный, или фармакологический, аборт является методом выбора у женщин, у которых могут возникнуть трудности при проведении хирургического прерывания беременности (например, при пороках развития матки), а также у подростков и первобеременных. «Сейчас изменился взгляд на применение медикаментозных методов прерывания беременности у женщин в период лактации. Установлено, что после приема

После приема мифепристона кормление грудью может быть продолжено без перерыва. Действие на новорожденного может оказывать мизопростол, поэтому после его приема рекомендуется воздержаться от кормления грудью в течение четырех часов при приеме препарата внутрь и в течение шести часов – при вагинальном или сублингвальном его введении.

мифепристона кормление грудью может быть продолжено без перерыва. Действие на новорожденного может оказывать мизопростол, поэтому после его приема рекомендуется воздержаться от кормления грудью в течение четырех часов при приеме препарата внутрь и в течение шести часов – при вагинальном или сублингвальном его введении. На сегодняшний день нет никаких опубликованных отчетов о каких-либо отрицательных воздействиях на младенцев тех матерей, которые принимали мифепристон/мизопростол», – уточнил докладчик. Проведение медикаментозного метода возможно при многоплодной беременности (без изменения дозировок), миоме матки средних размеров (при наличии узлов менее 4 см), а также после проведения операции на матке.

Мифепристон обладает антипрогестагенными и антиглюкокортикоидными свойствами. Биологическое действие мифепристона определяется его способностью вызывать блокаду прогестерона децидуальной ткани и миометрия, что приводит к отслойке плодного яйца. Механизм действия мизопростола заключается в индукции сокращения гладких мышечных волокон миометрия и дилатации шейки матки, что способствует раскрытию шейки

Научно-практическая конференция «Охрана здоровья женщины»

матки и удалению содержимого полости матки. Совместное действие мифепристона и мизопростола приводит к блокаде рецепторов прогестерона, децидуальному некрозу, вызывает ритмические маточные сокращения и расширение шейки матки, происходит отслойка плодного яйца и его экспульсия, в результате чего и происходит аборт.

Изначально при проведении медикаментозного аборта пациенткам назначались три таблетки мифепристона по 200 мг каждая. Однако со временем результаты проведенных многоцентровых исследований с хорошим уровнем доказательности (А) продемонстрировали одинаково высокую долю успешных полных абортов как при применении дозы 600 мг препарата (с мизопроустолом), так и 200 мг. «Использование одной таблетки мифепристона вместо трех легитимно и юридически обосновано соответствующими нормативными документами. Кроме того, это позволит снизить себестоимость медикаментозного аборта без снижения клинической эффективности и без увеличения осложнений, а также сделать его дешевле, чем хирургический аборт», – пояснил докладчик.

Профессор С.П. Синчихин представил собственную апробированную схему медикаментозного прерывания беременности и предупреждения постабортных осложнений. Она включает три этапа.

I этап. Установление диагноза точной беременности раннего срока (42 дня аменореи); прием одной или трех таблеток мифепристона (по 200 мг) и наблюдение в течение 50–60 минут; использование вагинальных свечей с широким антимикробным спектром действия.

II этап (через 36–48 часов после приема мифепристона). В 9 часов утра прием двух таблеток (по 200 мкг) мизопростола; через три часа – повторный прием двух таблеток мизопростола; наблюдение за пациенткой в течение шести часов с момента первого приема мизопростола.

III этап. Назначение КОК с первого дня медикаментозного аборта (в день приема мифепристона) на три месяца (первоначально прием КОК рекомендовался с пятого дня после приема мизопростола). У пациенток, имеющих противопоказания к приему КОК, используется гестагенный препарат с 16-го по 25-й день от начала приема мизопростола.

Клиническую и ультразвуковую оценку эффективности медикаментозного прерывания беременности следует проводить через 14 дней после приема мифепристона. В том случае, когда показания УЗИ свидетельствуют о наличии у пациентки однородного эндометрия, аборт можно считать завершенным. При структурно неоднородном эндометрии женщине после очередной менструации вновь проводится УЗИ. «Если структура эндометрия сохраняется неоднородной, назначается гистероскопия, чтобы под контролем аппарата удалить участок неполного отторжения», – уточнил профессор С.П. Синчихин.

Эффективность представленной докладчиком схемы поэтапного медикаментозного прерывания беременности доказана успешным проведением фармабортов у 500 женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Порядка 48% из них были первобеременными, большинство имели II и III степень чистоты влагалища (43 и 50% соответственно).

Среди наиболее распространенных побочных эффектов при медикаментозном аборте можно выделить слабые абдоминальные боли, реже – тошноту и рвоту. Как правило, они могут быть вызваны действием мизопростола, поэтому, по мнению профессора С.П. Синчихина, женщина должна быть изначально предупреждена о возможных нежелательных явлениях. Как показывает практика, на фоне мифепристона нежелательные явления не возникают – практически все женщины (99,2%) отмечали удовлетворительную переносимость мифепристона. Что касается кровянистых выделений, то не было зафиксировано ни одного случая кровотечений, требующих применения гемостатических препаратов или хирургического вмешательства.

Согласно результатам УЗИ изгнание плодного яйца произошло у всех женщин. По данным сонографии в 99% случаев структура эндометрия была однородной. Ни у кого из пациенток, перенесших фармаборт с помощью мифепристона в комбинации с мизопроустолом и проводивших санацию влагалища препаратами местного действия, клинически не было отмечено развитие инфекционно-воспалительных осложнений.

Все женщины в постабортный период были разделены на три группы. Первой группе (n = 140) назначались КОК в течение трех месяцев. Вторая группа (n = 130), имевшая противопоказания к назначению эстроген-гестагенных контрацептивов, с 16-го по 25-й день после появления менструальноподобных кровянистых выделений принимала один из препаратов группы гестагенов. Третью группу (n = 230) составили женщины, отказавшиеся от приема гормональных контрацептивов. Их разделили на две подгруппы: в подгруппу 3А вошли соматически здоровые пациентки, отказавшиеся от приема КОК, а в подгруппу 3Б – пациентки, имевшие соматические

Использование одной таблетки мифепристона вместо трех легитимно и юридически обосновано. Это позволит снизить себестоимость медикаментозного аборта без снижения клинической эффективности и без увеличения осложнений, а также сделать его дешевле, чем хирургический аборт.



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

заболевания и не пожелавшие принимать прогестины. В результате у женщин, принимавших КОК, длительность следующего за фармабортом менструального цикла составила 28 дней, у женщин, принимавших гестагены, – от 38 до 42 дней. У женщин, отказавшихся от использования гормональной контрацепции, менструальный цикл отличался большей продолжительностью и составил от 40 до 55 дней.

Таким образом, эффективность медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона в комбинации с мизопростолом очень высока и составляет 99%. «При использовании нашего алгоритма после аборта не отмечаются инфекционные осложнения, нарушения менструального цикла, и самое главное – у пациенток, перенесших медицинский аборт и пост-абортную реабилитацию, не возникает бесплодие. В последующем, после прекращения использования методов контрацепции, беременность наступила у всех женщин», – подчеркнул профессор С.П. Синчихин.

В заключение докладчик отметил, что применение новых технологий и строгое соблюдение правил безопасности проведения аборта позволяют сохранить женское репродуктивное здоровье.

Клиническая эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам

Своевременное и бережное родоразрешение – одна из основных задач акушеров-гинекологов. При осложненном течении беременности возникают ситуации, когда необходима индукция родов, однако попытки родовозбуждения недостаточно подготовленной к родам шейки матки могут привести к развитию аномалий родовой деятельности, острой интранатальной гипоксии плода, родовому травматизму матери и новорожденного. В целях снижения частоты кесарева сечения

и уменьшения вероятности возникновения аномалий родовой деятельности для подготовки организма к родам используются различные методы. Профессор С.П. Синчихин сфокусировал свой второй доклад на медикаментозной подготовке шейки матки к родам.

Существует несколько способов медикаментозной подготовки к родам – гормональный глюкозо-витаминно-кальциевый фон, седативные и спазмолитические препараты, простагландины, антигестагены, каждый из которых имеет как свои показания, так и противопоказания. «Согласно современному протоколу мы можем использовать в программе подготовки шейки матки к родам простагландины и антигестагены, в частности мифепристон», – уточнил докладчик.

Как известно, мифепристон отличается способностью блокировать рецепторы прогестерона на матке. При пероральном введении мифепристон быстро абсорбируется желудочно-кишечным трактом, пик концентрации достигается через 1,5 часа, период полувыведения составляет 18 часов. На сегодняшний день существуют две схемы применения мифепристона:

- 1) однократно внутрь 200 мг мифепристона (одна таблетка) один раз в сутки; через 24 часа – повторный прием 200 мг мифепристона;
- 2) однократно внутрь 200 мг мифепристона (одна таблетка) один раз в сутки; через 48 часов – повторный прием 200 мг мифепристона.

Показаниями к применению мифепристона служат доношенная беременность при отсутствии биологической готовности к родам («незрелая» шейка матки), гестоз, гемолитическая болезнь плода, перенесенная беременность, хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода, легкая форма сахарного диабета и пр. Препарат противопоказан

Мифепристон отличается способностью блокировать рецепторы прогестерона на матке. При пероральном введении мифепристон быстро абсорбируется желудочно-кишечным трактом, пик концентрации достигается через 1,5 часа, период полувыведения составляет 18 часов.

при длительной кортикостероидной терапии, нарушении свертывающей системы крови, острой и хронической печеночной недостаточности, хронической надпочечниковой недостаточности, наличии тяжелых форм экстрагенитальной патологии, преэклампсии, эклампсии и индивидуальной непереносимости.

Профессор С.П. Синчихин, основываясь на данных собственного исследования, проанализировал эффективность различных медикаментозных методов подготовки шейки матки к родам. В исследовании приняли участие 90 беременных женщин в сроках 38–41 неделя гестации, средний возраст наблюдаемых составил $28,1 \pm 0,9$ лет. Женщины включались в исследование при наличии показаний к индукции родов, отсутствии условий для амниотомии на момент начала исследования, отсутствии противопоказаний для консервативного ведения родов, затылочном предлежании плода. Критериями исключения были крупный плод, тяжелые формы гестоза и соматической патологии, рубец на матке, выраженный дистресс плода, анемия, миома матки, трое и более родов в анамнезе.

В проведенном исследовании показаниями для подготовки шейки матки к родам стали прогрессирующий гестоз, прогрессирующая плацентарная недостаточность и тенденция к перенашиванию

беременности. Степень зрелости шейки матки у пациенток до родов определялась по шкале Е.Х. Бишопа и не превышала 2 баллов.

Все женщины были разделены на три равнозначные группы (по 30 человек), сопоставимые между собой по акушерскому и репродуктивному анамнезу, числу осложнений в течение беременности. Пациенткам первой группы с целью подготовки шейки матки к родам назначался мифепристон по 200 мг *per os* один раз в сутки в течение двух дней подряд. Пациенткам второй группы – интрацервикальное введение простагландина (Препидил гель) по 250 мг один или два раза в сутки с промежутком в шесть часов. Пациентки третьей группы использовали гормональный глюкозо-витаминно-кальциевый фон (Синэстрол 10 мг).

Особенности течения и исходов родов при различных способах подготовки родовых путей показали преимущество применения мифепристона. Так, например, после однократного приема препаратов родовая деятельность чаще отмечалась у рожениц первой группы (43%), чем у пациенток второй (30%) или третьей группы (23%). Следует отметить, что у 13% рожениц из первой группы имела место слабость родовой деятельности, у 17% пациенток второй группы сформировалась дискоординированная родовая деятельность или некорректируемая медикаментами вторичная слабость родовых сил. В третьей группе у 16% женщин отмечалась первичная слабость, у 23% – вторичная слабость родовых сил, у 10% женщин – гиперактивность миометрия. Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось только во второй и третьей группах пациенток. В целом же наименьший процент оперативных родов был у пациенток, принимавших мифепристон: консервативное родоразрешение наблюдалось в 87%

случаев в первой группе, в 77% – во второй группе и в 43% – в третьей группе.

Мифепристон также продемонстрировал наилучший профиль безопасности. Согласно полученным данным, побочных эффектов и осложнений от действия мифепристона как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного не отмечалось. В то же время в семи наблюдениях после применения Препидил геля беременные предъявляли жалобы на нерегулярные схваткообразные боли внизу живота и поясничной области, в пяти случаях требовалось назначение токолитической терапии. При проведении гормонального глюкозо-витаминно-кальциевого фона у четырех женщин регистри-

удобство использования для пациентов и медицинского персонала. Мифепристон не оказывает неблагоприятного влияния на состояние плода и здоровье матери, снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений, операций кесарева сечения в программированных родах.

Заключение

Мифепристон активно используется в клинической практике как для проведения медикаментозного прерывания беременности, так и для индукции родов при доношенной беременности.

Комбинация мифепристона с мизопростолом предоставляет возможность российским женщинам использовать один из наиболее безопасных и эффективных ме-

Мифепристон обладает рядом преимуществ по сравнению с другими медикаментозными средствами подготовки родовых путей. Высокая эффективность и хороший профиль безопасности препарата способствуют сокращению числа операций кесарева сечения и снижению вероятности аномалий родовой деятельности.

ровались аллергические кожные реакции после инъекции витаминных компонентов.

Общая продолжительность пребывания в акушерском стационаре до и после родов в первой группе была наименьшей и составила 5,7 койко-дней, во второй группе – 6,2 койко-дней, но наиболее длительной она была в третьей группе и составила 6,8 койко-дней.

Таким образом, по мнению профессора С.П. Синчихина, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что из всех методов подготовки шейки матки к родам применение мифепристона является наиболее предпочтительным. Мифепристон продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность, а также

тодов прерывания беременности с минимальным ущербом для репродуктивного здоровья. Применение более низких доз мифепристона (200 мг) для проведения медикаментозного аборта позволяет существенно снизить его стоимость, сделав данный метод более дешевым и доступным. Еще одно показание мифепристона – медикаментозная подготовка шейки матки к родам. При этом мифепристон обладает рядом преимуществ по сравнению с другими медикаментозными средствами подготовки родовых путей. Высокая эффективность и хороший профиль безопасности препарата способствуют сокращению числа операций кесарева сечения и снижению вероятности аномалий родовой деятельности. ♡

акушерство



XIV СЪЕЗД ФЕДЕРАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Визуализация в анестезиологии - реаниматологии»

В мероприятии примут участие ведущие российские и иностранные специалисты в области анестезиологии и реаниматологии. Во время конгресса планируется реализация политематической научной программы, посвященной наиболее актуальным проблемам в анестезиологии и реаниматологии. В рамках мероприятия будут организованы сателлитные симпозиумы и мастер-классы, посвященные инновационным для отечественного рынка продуктам фармацевтических производителей, а также индустриальная выставка компаний-производителей и дистрибьюторов оборудования и лекарственных препаратов, используемых в данной области медицины.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности
- Патофизиология и интенсивная терапия шока
- Анестезия и интенсивная терапия в кардиохирургии и кардиологии
- Анестезия и интенсивная терапия в торакальной хирургии
- Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии и неврологии
- Анестезия и интенсивная терапия при механической и термической травме
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии
- Анестезия и интенсивная терапия в педиатрической практике
- Регионарная анестезия и лечение боли
- Новое в сердечно-легочной и церебральной реанимации
- Безопасность и эффективность анестезии и интенсивной терапии
- Новые подходы и технологии в клинической анестезиологии
- Новые концепции и методы в интенсивной терапии
- Эфферентные технологии в интенсивной терапии
- Ультразвук в анестезиологии и реаниматологии
- Инфузионно-трансфузионная терапия и технологии кровосбережения
- Нутриционная поддержка и клиническое питание
- Подготовка и непрерывное профессиональное развитие специалистов
- Организация службы и повышение качества помощи



20-22 сентября
2014 г.

www.farc2014.com

Стратегический партнер

Baxter

Генеральные спонсоры

FRESENIUS KABI

B. BRAUN
SHARING EXPERTISE

ДЕЛЬРУС®

Официальные спонсоры

MAQUET
GETINGE GROUP

COVIDIEN

Спонсоры

Thermo
SCIENTIFIC

Dräger

mindray

MSD

SonoSite
FUJIFILM

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДПАРТИИ

Спонсор тезисов

ALFA WASSERMANN



Применение пессариев Арабин в акушерско- гинекологической практике

В таких клинических ситуациях, как пролапс тазовых органов и угроза преждевременных родов, одним из методов консервативной терапии является установка пессария. За последнее десятилетие наибольшее признание благодаря высокой эффективности и удобству использования получили пессарии доктора Арабин. Вот почему мастер-класс разработчика пессариев профессора Биргит АРАБИН (Германия) вызвал большой интерес у участников VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Профессор Б. Арабин акцентировала внимание специалистов на актуальных возможностях использования этого неинвазивного и доступного метода в акушерстве и гинекологии.



Профессор Б. Арабин

Пессарии при пролапсе тазовых органов и недержании мочи

Известно, что пролапс тазовых органов представляет собой любое опущение внутренних половых органов. Как отметила профессор Б. Арабин, это может быть опущение передней стенки влагалища (цистоцеле, уретроцеле), задней стенки (ректоцеле), опущение до влагалищного входа и за его пределы (вагинальный пролапс или пролапс матки). Наличие пролапса тазовых органов негативно сказывается на качестве жизни женщины, становясь причиной недержания мочи, затруднения опорожнения кишечника, болей внизу живота, дискомфорта при половом акте и др.

Целесообразность проведения оперативного лечения пролапса тазовых органов остается предметом обсуждения. Это связано

с тем, что после хирургического вмешательства с целью избавления от пролапса без замещения тканей заболевание рецидивирует у 20–25% женщин, после заместительной операции – у 10–20% женщин. Альтернативой хирургическому вмешательству может стать консервативное лечение, предусматривающее использование пессариев и/или тренинг мышц тазового дна. Несмотря на то что стандартом лечения пролапса тазовых органов остается хирургическое вмешательство, консервативное лечение способствует симптоматическому улучшению и позволяет отсрочить хирургическое вмешательство или вовсе его избежать¹. По мнению профессора Б. Арабин, выбор должна сделать сама пациентка. Планирование беременности, наличие медицинских противопоказаний, а также

неинвазивность, эффективность и безопасность – вот неполный перечень причин, которыми может руководствоваться женщина, отказываясь от операции в пользу консервативного лечения.

Тип пессария зависит от вида и степени тяжести пролапса, индивидуальных особенностей пациентки. Гинекологические пессарии обладают двумя основными механизмами действия – поддерживающим и заполняющим внутреннее пространство. Профессор Б. Арабин детально остановилась на характеристике основных моделей вагинальных пессариев.

Пессарий «кольцо» (50–100 мм). Рекомендуются при незначительных проблемах опущения с невыраженным недержанием мочи или без него. Благодаря металлической вставке пессарий со-

¹ Calligan P.J. Nonsurgical management of pelvic organ prolaps // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 119. № 4. P. 852–860.



Сателлитный симпозиум компании «Пенткрофт Фарма»

храняет форму и эластичность. Введение пессария позволяет устранить пролапс, поддерживать уретру и тем самым предотвратить стрессовое недержание мочи. Обязательным условием использования является полноценное тазовое дно.

Пессарий «толстое кольцо» (50–100 мм). «Толстое кольцо» без металлической вставки внутри имеет диаметр больше, чем обычное «кольцо». Такой пессарий предназначен для пожилых пациенток в постменопаузальном периоде с незначительным пролапсом, а также с недержанием мочи или без него. Большая площадь поверхности снижает риск некроза в постменструальном периоде. Обязательным условием использования являются достаточно сильные мышцы тазового дна.

Пессарий чашечный, перфорированный и неперфорированный (55–95 мм). Оба вида предпочтительны для лечения пациенток старшего возраста с опущением и случаями умеренного пролабирования без недержания мочи. При отсутствии повреждения тазового дна результаты лечения эффективнее. Перфорированный чашечный пессарий обеспечивает лучший отток при повышенной вагинальной секреции.

Уретральный пессарий (45–100 мм). Предназначен главным образом для пациенток со стрессовым или комбинированным недержанием мочи и с незначительным опущением при отсутствии повреждений тазового дна. Форма уретрального пессария сохраняется благодаря металлической спирали. Утолщение поддерживает уретру и приподнимает мочевой пузырь, таким образом предотвращая вытекание мочи в стрессовой ситуации.

Пессарий чашечно-уретральный (55–90 мм). Показанием для его применения является стрессовое или комбинированное недержание мочи в сочетании с опущением тазовых органов. Чашечно-уретральный пессарий оказывает

дополнительное давление на уретру, что помогает справиться с недержанием мочи при одновременном воздействии нагрузки и позывов. Он в большей степени, нежели уретральный, подходит при комбинированном пролапсе. *Пессарий Ходжа (55–95 мм).* Эта модель используется в случае недержания мочи у пациенток с измененной в ходе предшествующих операций анатомией. У пессария Ходжа внутри мягкий и гибкий металл, что позволяет ему принимать любую необходимую форму. *Пессарий кубический (25–45 мм).* Подходит для женщин с более выраженным пролапсом. Благодаря вакуумному эффекту пессарий удерживается на месте даже при недостаточно сильных мышцах тазового дна. Кубические пессарии в комбинации с местной терапией эстрогенами применяются при вагинальном стенозе, при болезненном половом акте и мочеиспускании, а также перед запланированной вагинальной операцией для увеличения васкуляризации.

Пессарий тандемный (25–45 мм) (состоит из двух кубических пессариев). Показанием к его применению является выраженный пролапс матки и влагалища. Как и у кубического пессария, вакуумный эффект вогнутой поверхности позволяет достигать хорошего присоединения. Тандемный пессарий также помогает справиться с недержанием мочи. При этом нижний куб поддерживает уретру, а верхний ликвидирует опущение и удерживает пессарий на месте.

Пессарий грибовидный (55–95 мм). Предусмотрен для пациенток с выраженным пролапсом влагалища, матки и других органов, в случаях, когда другие пессарии не справляются с нагрузкой. Ножка пессария предотвращает поворот и удерживает базис в правильном положении. Перед его введением необходимо правильно поместить пролабирванный орган.

Расширитель влагалища (26/127 мм или 37/137 мм). Рекомендуется использовать, например, при врожденных пороках развития, эпизиотомии и рубцовых изменениях, при наличии вагинальных операций в анамнезе.

Профессор Б. Арабин уточнила, что замена пессария производится не реже одного раза в две-три недели, за исключением кубических и грибовидных пессариев – их необходимо извлекать из влагалища ежедневно.

Врачу необходимо определить не только оптимальную форму пессария, но и его размер. Для этого используются специальные адаптационные кольца, сделанные из силикона. Рекомендуется остановиться на пессарии с минимально подходящим диаметром. После того как пессарий подобран и введен, пациентка уходит домой. В следующий свой визит к врачу пациентка должна оценить, насколько улучшилось ее качество жизни после установки пессария. Если она предпочтет использовать пессарий дальше, то целесообразно будет обучить пациентку самостоятельно его устанавливать и извлекать. Использование крема с эстрогеном облегчает введение пессария и улучшает местное кровообращение, способствуя формированию соединительной ткани.

Пессарии при угрозе преждевременных родов

Акушерские пессарии доктора Арабин давно и успешно применяются в качестве альтернативного способа предотвращения преждевременных родов у пациенток группы риска (преждевременные роды в анамнезе, многоплодная беременность, короткая шейка матки по данным трансвагинальной сонографии, истмикоцервикальная недостаточность). Согласно данным, представленным профессором Б. Арабин, ежегодный прирост показателя преждевременных родов в ря-

гинекология



де развитых стран, в том числе и в России, составляет 2,5%, что подчеркивает актуальность проблемы².

Механизм действия пессария заключается в замыкании шейки матки стенками центрального отверстия пессария, формировании укороченной и частично открытой шейки матки, уменьшении на нее давления и частичной передаче внутриматочного давления на переднюю стенку матки. Акушерские пессарии доктора Арабин из гибкого силикона имеют форму чаши и отличаются по нижнему диаметру (65 или 70 мм), по высоте искривления (17, 21, 25, 30 мм) и по верхнему диаметру (32 или 35 мм). Все модели являются стандартными и перфори-

рованными, что особенно удобно для применения в акушерстве.

Используя образцы и иллюстрации, профессор Б. Арабин продемонстрировала технику моделирования объема пессария и правильного наложения на шейку матки. Выбор нижнего и верхнего диаметров пессария, как правило, осуществляется на основании оценки верхней трети влагалища и диаметра шейки матки с учетом количества родов в анамнезе и наличия одноплодной или многоплодной беременности (табл. 1, 2).

После гинекологического осмотра пессарий в согнутом состоянии помещается во влагалище и далее располагается по отношению к сводам меньшим диамет-

ром, больший диаметр при этом поддерживается тазовым дном. После того как пессарий установлен на шейку матки, путем давления пальцами на край пессария, расположенный у заднего свода, необходимо выполнить смещение его к крестцу. Таким образом, шейка матки должна быть расположена в пределах верхнего кольцевого диаметра и сакрализованна. Методика установки проста и легко переносится пациентками.

По мнению профессора Б. Арабин, пессарии можно рекомендовать беременным с жалобами на болезненное «давление» в положении стоя и при ходьбе, подверженным физическим нагрузкам, при повышенном внутриматочном давлении и при обнаружении с помощью ультразвукового исследования признаков несостоятельности шейки матки.

Раннее исследование шейки матки, выявление риска развития истмико-цервикальной недостаточности у женщин из групп риска (рисунок) по невынашиванию беременности и введение пессария на ранних сроках гестации (16–20 недель) существенно (на 97%) повышает эффективность метода и уменьшает неблагоприятные исходы беременности³. Это демонстрируют данные исследований, в которых изучалась эффективность акушерских пессариев в качестве превентивной стратегии у женщин с высоким риском преждевременной беременности. Так, по результатам открытого многоцентрового рандомизированного исследования (степень доказательности B), у беременных с шейкой матки длиной ≤ 25 мм, которым был введен силиконовый пессарий доктора Арабин (тип ASQ) и использована выжидательная тактика, преждевременные роды произошли только в 6% случаев, тогда как в кон-

Таблица 1. Принципы подбора пессариев в зависимости от клинической ситуации в первом триместре беременности

Клинические ситуации, включая трансвагинальную сонографию	Верхний диаметр, мм		Нижний диаметр, мм		Высота, мм			
	32	35	65	70	17	21	25	30
После конической биопсии, одноплодная, первые роды	√		√		√			
После конической биопсии, одноплодная, последующие роды	√			√	√			
Короткая шейка, одноплодная, первые роды	√		√		√			
Короткая шейка, одноплодная, последующие роды	√			√	√			
После конической биопсии, многоплодная, первые роды	√		√			√		
После конической биопсии, многоплодная, последующие роды	√			√		√		
Короткая шейка, многоплодная, первые роды	√		√			√		
Короткая шейка, многоплодная, последующие роды	√			√		√		
Дополнительно признаки пролапса		√	√					√

² Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9832. P. 2162–2172.

³ Salomon L.J., Diaz-Garcia C., Bernard J.P. et al. Reference rang for cervical throughout pregnancy non-parametric LMS-based model applied to a large sample // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 33. № 4. P. 459–464.

www.dr-arabin.ru



www.repro21.ru

new
впервые
в России



ПЕССАРИИ

Др. Арабин (Dr. Arabin)

АКУШЕРСКИЕ И УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ

Все пессарии сделаны из неаллергенного гибкого силикона.



**Качество наших продуктов – это качество жизни
и здоровья ваших пациентов**

По результатам исследований среди голландских врачей общей практики большинство (79%) женщин, использующих пессарии при влагалищном пролапсе, выбрали продолжение этой терапии.

Марк Е. Вирхаут. Использование пессариев при влагалищном пролапсе. Обзор. Европейский журнал об акушерстве, гинекологии и репродуктивной биологии. 117 (2004) 4-9.

**СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ**

ЗАО "ПЕНТКРОФТ ФАРМА"
Эксклюзивный дистрибьютор
Тел./факс:(495)788-77-46



Dr.Arabin GmbH&Co.KG
Alfred-Herrhausen-Str.44 D - 58455 Witten
СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ

www.dr-arabin.ru www.repro21.ru



Таблица 2. Принципы подбора пессариев в зависимости от клинической ситуации во втором триместре беременности

Клинические ситуации, включая трансвагинальную сонографию	Верхний диаметр, мм		Нижний диаметр, мм		Высота, мм			
	32	35	65	70	17	21	25	30
Короткая шейка, одноплодная, нет конизации, первые роды	√		√			√		
Короткая шейка, одноплодная, нет конизации, последующие роды	√			√		√		
Короткая шейка, одноплодная, конизация, первые роды		√	√			√		
Короткая шейка, одноплодная, конизация, последующие роды		√		√		√		
Короткая шейка, многоплодная, нет конизации, первые роды	√		√				√	
Короткая шейка, многоплодная, нет конизации, последующие роды	√			√			√	
Короткая шейка, многоплодная, конизация, первые роды		√	√				√	
Короткая шейка, многоплодная, конизация, последующие роды		√		√			√	

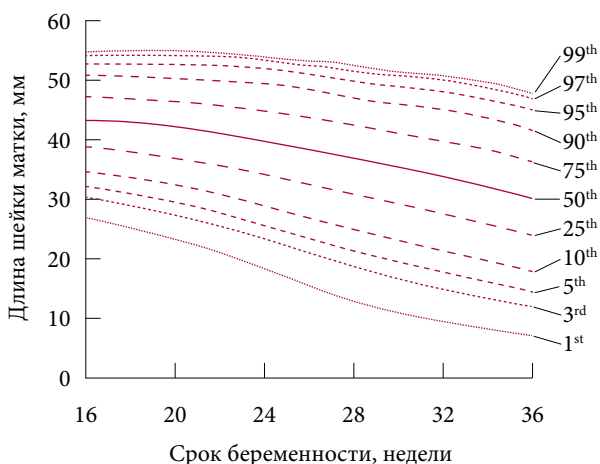


Рисунок. Длина шейки матки в зависимости от срока гестации (указаны 1–99-й перцентили)

трольной группе этот показатель приближался к 27%⁴.

Большое значение имеют также результаты когортного исследования по оценке использования пессариев у женщин, беременных тройней, которые показали, что на фоне использования пессариев количество преждевременных родов у них снизилось с 40 до 18%⁵. Таким образом, использование пессариев является альтернативным методом цервикальному серкляжу. Наложение шва на шейку матки давно применяется для уменьшения вероятности преждевременного раскрытия шейки матки и разрыва плодных оболочек. Однако данный метод обладает рядом не-

достатков. Сравнительное исследование по оценке эффективности экстренного серкляжа и пессария при U-образной конизации шейки матки показало, что при экстренном серкляже даже после отрицательного амниоцентеза нельзя исключать возможность инфекции, угрожающей жизни плода, из-за выпячивания фетальной мембраны. Другими важными преимуществами пессариев являются низкая стоимость, механический принцип действия и то, что пессарии не оказывают неблагоприятного влияния на плод⁶.

Исследования по изучению эффективности и безопасности введения пессария как метода предупреждения угрозы преждевременных родов продолжают. Имеются данные о том, что использование вагинального геля прогестерона (90 мг) женщинами с одноплодной беременностью и длиной шейки матки 10–20 мм во втором триместре уменьшает риск преждевременных родов на 45% и улучшает неонатальный исход. В настоящее время проводится исследование по использованию пессариев с прогестероном, результаты которого будут озвучены в самое ближайшее время.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, профессор Б. Арабин отметила, что применение пессариев является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому вазэктомии при пролапсе тазовых органов и недержании мочи, а также при угрозе преждевременных родов. Разнообразие силиконовых моделей позволяет подобрать пессарий индивидуально, а методика установления пессариев проста и легко переносится пациентками. ☺

⁴ Goya M., Pratcorona L., Mecred C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP) an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9828. P. 1800–1806.

⁵ Arabin B., Halbesma J.R., Vork F. et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? // J. Prenat. Med. 2003. Vol. 31. № 2. P. 122–133.

⁶ Liem S., Schuit E., Hegeman M. et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9901. P. 1341–1349.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы

25-26 сентября 2014 года, Санкт-Петербург, отель «Crowne Plaza Airport»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ
- Правительство Санкт-Петербурга
- Правительство Ленинградской области
- ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей» Минздрава РФ
- Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом
- МОО «Человек и его здоровье»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

- UNAIDS
- UNICEF
- WHO



ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

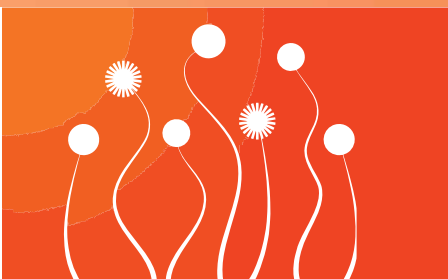
- Эпидемиологическая ситуация в странах Восточной Европы и СНГ
- Новые подходы к оказанию помощи детям с ВИЧ-инфекцией
- Перинатальная профилактика ВИЧ в странах Восточной Европы и СНГ
- Лечение как профилактика. Дискордантные пары
- Подход В, В+ к профилактике беременных
- Медико-социальная помощь детям, затронутым эпидемией ВИЧ
- Реабилитация детей, затронутых эпидемией ВИЧ
- Роль и основные направления деятельности НКО, работающих в области противодействия ВИЧ-инфекции у детей

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



МОО «Человек и его здоровье»
www.congress-ph.ru
ph@peterlink.ru

Тел./Факс:
(812) 380-31-52
(812) 380-31-53



Научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МИКОЛОГИИ в клинической практике

17 сентября 2014

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, 16

Руководители конференции:

Сергеев Ю.В., профессор, академик РАЕН, директор Института аллергологии и клинической иммунологии, президент Национальной академии микологии;

Прилепская В.Н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГ иП им. акад. В.И.Кулакова» МЗ РФ;

Липова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, научный руководитель по дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ;

Лопатин А.С., профессор, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов.

Основные темы конференции: микология, дерматология, медицинская микробиология, отоларингология, гинекология

Приглашаются: дерматовенерологи, микологи, оториноларингологи, аллергологи, гинекологи, терапевты и врачи общей практики

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Конференция транслируется в **online** режиме на сайтах www.medq.ru и www.medconference.ru. Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



XIV Научно-практическая конференция

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА от диагностики к лечению

10 октября 2014

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

Научный руководитель и председатель – В.Н. Прилепская, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГИП им. акад. В.И.Кулакова» МЗ РФ

Конференция посвящена одной из актуальных проблем современного общества – сохранению здоровья женщин различного возраста.

Будут представлены доклады ведущих специалистов (акушеров-гинекологов, терапевтов, психологов, сексологов и других специалистов) об основных проблемах здоровья девочек, молодых женщин, женщин зрелого возраста и периода пре- и постменопаузы. Отражены последние достижения в области диагностики, лечения и профилактики наиболее часто встречающихся в эти возрастные периоды женских болезней. Конференция будет проведена с позиций международных и отечественных стандартов ведения пациенток, с особым вниманием к практическим аспектам обсуждаемых проблем.

Предусмотрены интерактивное обучение, дискуссии, круглые столы с обсуждением сложных проблем акушерско-гинекологических и смежных дисциплин.

Приглашаются акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики

Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании – выдается сертификат с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

11-13
ноября 2014

Москва,
Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



www.rosoncoweb.ru

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

DR. REDDY'S

femibion®

Забота о женском здоровье

NATALCARE

**Уникальный
Метафолин-содержащий комплекс**

с момента планирования беременности
до 12-й недели



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

с 13-й недели беременности
до конца периода лактации



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

*Материнская любовь начинается
задолго до рождения ребенка*

Рег. уд. № 77.99.11.003.E.000886.09.10 от 10.09.2010
Рег. уд. № 77.99.23.3.Y994.2.09 от 06.02.2009

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

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

реклама